

## DERLEME

# Pankreas kanserlerinde progresyon modelleri ve pankreatik intraepitelyal neoplazi

Oruç Numan GÖKÇE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale.

Geliş tarihi: 15.12.2021; Kabul tarihi: 20.01.2022

**Sorumlu yazar:** Oruç Numan GÖKÇE, *Adres:* Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye, *E-posta:* orucnumangokce@comu.edu.tr, *Telefon:* +90532240560.

## ÖZET

Pankreatik duktal adenokarsinomlar (PDAC) pankreas kanserlerinin %90'dan fazlasını oluşturur. Pankreas kanseri (PK) her iki cinsiyette de en sık dördüncü ölüm nedenidir. En sık PK türleri PDAC olarak sınıflanabilir. Duktal tip olup daha seyrek görülen duktal adenokarsinom varyantları; intraduktal papiller-müsinöz kanserlerdir, müsinöz kistik neoplazi, medüller karsinom ve diğer nadir türler vardır. PDAC'lerin 5 yıllık sağ kalımının %10 un altında olması nedeni ile pankreatik prekürsör lezyonların çalışılması ile karinogenesin mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde PDAC'un basamaklı tümör progresyonu şeklinde geliştiği kabul edilmektedir. Ardışık preinvaziv evreler oldukça iyi tanımlanmıştır ve morfolojik olarak farklıdır. Pankreatik intraepitelyal neoplaziler (PanIN) genelde klinik olarak tanınmazlar, ancak yine de invaziv duktal adenokarsinomun en sık öncüleridir. Bu nedenle PanIN'ler pankreas kanseri tanısında ilgi kaynağı olmuştur. Sadeleştirilmiş bir sınıflamada PanIN-1A/B ve PanIN-2'yi low grade PanIN, PanIN-3 high grade olarak ayrılmıştır. Prekürsör lezyonların analizine dayanan mevcut progresyon modeli olan PanIN'in iki öngörüsü vardır: 1) PK genetik değişikliklerde özel bir sıralama ile oluştuğudur (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4) ve 2) her bir değişim bağımsız olarak oluştuğundan PK gelişimi kademelidir. İntraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) pankreatik kistik hastalığın farklı bir antitesidir, gros olarak görülebilen (>5mm) pankreatik duktal hücrelerinden köken alan müsin salgılayan intraduktal epitelyal neoplazidir. İntestinal ve intestinal olmayan IPMN'lerin farklı biyolojik yollarla izlediğine dair kanıtlar vardır. Tek bir IPMN birden fazla epitel tipi içerebilir. Müsinöz kistik neoplaziler (MCN) pankreasın en nadir kanser öncüsü lezyonlarıdır. Yavaş büyüyen kistik tümörlerdir, pankreasın duktal sisteminden köken almazlar. MCN'de displazi ve fokalite vardır. Premalign durumların tespiti için yapılacak taramalardan fayda görebilecek PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastaların belirlenmesi gereklidir, ancak kabul edilebilir bir tarama testi henüz yoktur. Günümüzde tek kuratif tedavi opsiyonu radikal yaklaşımlı cerrahi rezeksiyondur. Mekanizma bazlı tedavi seçenekleri gelecekte görülecektir.

**Anahtar kelimeler:** Pankreas kanseri, progresyon modelleri, PanIN

## Progression modellings in pancreas carcinoma and pancreatic intraepithelial neoplasia

### ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinomas (PDACs) make up more than 90%. Pancreatic carcinoma (PC) is the fourth most common cause of death in both genders. The most common PC types can be classified as PDAC. Rare types of ductal adenocarcinoma are; intraductal papillary-mucinous carcinomas, mucinous cystic neoplasia, medullary carcinoma, and other rare types. While 5-year survival rates of PDACs are less than 10% pancreatic precursor lesions, and carcinogenesis mechanisms are studied. It is accepted that PDACs develop by sequential tumor progression. Sequential preinvasive stages are well defined and morphologically different. Pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) generally can't be clinically identified, but still are the most common precursor of invasive ductal adenocarcinoma. For this reason, PanINs are of interest for PC diagnosis. In a simplified classification PanIN-1 A/B and PanIN-2 are low-grade, PanIN-3 is high-grade PanIN. The current progression model depending on the analysis of precursor lesions has two predictions: 1) PC develops according to specific alternations in genetic (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4), and 2) as every alternation occurs independently PC development is stepwise. Intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) is a separate entity of pancreatic cyst; an intraductal epithelial neoplasia secreting mucin, originating from the pancreatic duct, grossly visible (>5mm). Mucinous cystic neoplasia (MCN) is the rarest precancerous lesion of the pancreas. They are slow-growing cystic tumors and do not originate from the pancreatic ductal system. MCNs have dysplasia and focality. High-risk patients such as PanIN, MCN, and IPMN which would benefit from screenings made for premalignant disorders should be identified, though to date there is no acceptable screening test. the only curative treatment option available is radical surgical resection. Mechanism-based treatment options will be able in the future.

**Keywords:** Pancreas cancer, progression models, PanIN

## GİRİŞ

Pankreas kanserlerinin %90'dan fazlasını pankreatik duktal adenokarsinomlar (PDAC) oluşturur, nadir kanserler arasında asiner hücreli karsinomlar, ampüller tümörler, endokrin tümörler, kistadenomlar/kistadenokarsinomlar, intraduktal papiller müsinöz tümörler vardır [1]. PDAC'lardan en sık duktal tip görülür, seyrek varyantları; intraduktal papiller-müsinöz kanserlerdir (kolloid de dahil), müsinöz kistik neoplazi, medüller karsinom ve diğer nadir türler vardır [2]. Pankreas kanseri (PK) her iki cinsiyette de en sık dördüncü ölüm nedenidir [3]. Pankreatik adenokarsinomun bazı bölgelerde en sık ikinci kanser olması beklenmektedir [4]. Pankreas kanserinin kötü prognozunun ana nedeni neredeyse her zaman ileri evrede tanı almasıdır [5]. Cerrahi veya konvansiyonel kemoterapi yöntemleri ile tedavi edilmesi güçtür [6]. Tek tedavi seçeneği cerrahi olmakla birlikte PDAC'nin sinsi seyri nedeni ile hastaların sadece %15-20 kadarı küratif cerrahi adayı olabilmektedir, çoğu hastada rekürrens gelişecek ve metastaza bağlı ölüm olacaktır [7].

Pankreatik kanserlerin fenotipik sınıflandırması hücreli dizilimlerine göre yapılır. Böylece duktal, asiner ve endokrin fenotip arasında ayırım yapılabilir [2]. PDAC'lerin 5 yıllık sağ kalımının %10'un altında olması nedeni ile pankreatik prekürsör lezyonların çalışılması ile karsinogenesin mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmaktadır [8]. Pankreas kanseri için modifiye edilebilir risk faktörleri arasında akut ve kronik pankreatit, diabetes mellitus, tütün içilmesi, beslenme faktörleri (hayvansal gıdaların tüketimi, batı tipi diyet gibi), obezite ve fiziksel inaktivite vardır [9].

## PANKREATİK İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Pankreatik duktus hiperplazisi ile kanser arasındaki ilişkiye 1954 yılında yapılan bir yayında dikkat çekilmiştir [10]. İnfiltratif kanser için ilk farklı prekürsör lezyon 1976'da pankreatik kanal ve kanalcıklarda pankreasın infiltratif kanserinin komşuluğunda "hiperplazi" olarak adlandırılan farklı proliferatif bir lezyon olarak bildirilmiştir. Bu lezyonun pankreatik kanserli dokularda daha sık olduğu da gösterilmiştir [3]. Genetik çalışmalar pankreatik duktal adenokarsinomların morfolojik öncü lezyonlarının tanımlanmasına olanak sağlamıştır [2]. Pankreatik intraepitelyal neoplazilerin (PanIN) pek çok genetik farklılığı ilişkili invaziv adenokarsinomlar ile ortaktır bu da onların reaktif/hiperplazi olarak adlandırılmak yerine "neoplazi" olarak adlandırılmalarının haklılığını vurgular [11]. 1999 yılında yapılan uluslararası bir sınıflama ve isimlendirme toplantısında pankreatik intraepitelyal neoplazi terminolojisinin kullanılması kararlaştırılmıştır [12]. Günümüzde pankreasta duktal adenokarsinomun kolorektumdaki basamaklı tümör progresyon modeline benzer tarzda geliştiği kabul edilmektedir. Bu kuramda ardışık preinvaziv evreler oldukça iyi tanımlanmıştır ve morfolojik olarak

farklıdır [5]. Bu nedenle öncü veya prekanseröz evreler küratif tedavi için potansiyel adaylar oluştururlar [12]. Ancak prekürsör lezyondan sırası ile tümör gelişimi modelinden ayrılan örneklerde bulunmaktadır [13]. Bu hastalığın agresif seyrinin biyolojik temellerinin çoğu tanımlanmamıştır [13].

PanIN'ler sık lezyonlardır ve neoplastik olmayan pankreasta en az %16 görülürler [14]. PDAC nedeni ile rezeksiyon yapılan pankreasların pek çoğunda multifokal, mikroskobik intraepitelyal neoplazilerin tümörü sardığı ve kalan dokuda da olduğu görülmüştür [15]. PanIN'ler genelde klinik olarak tanınmazlar, ancak yine de invaziv duktal adenokarsinomun en sık öncüleridir. Bu nedenle PanIN'ler pankreas kanseri tanısında ilgi kaynağı olmuştur [14]. Prekanseröz lezyonlar arasında en sık PanIN görülürken, diğer lezyonlar intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) ve müsinöz kistik neoplazidir (MCN) [5, 8]. PanIN'ler in klinik korelasyonu olmayan mikroskobik bulgular olmaları MCN ve IPMN'lerden ayıran özelliklerinin arasındadır [12].

PanIN'lerin prevalansı yaşla ve kronik pankreatit varlığında anlamlı şekilde artar [5, 14]. PanIN'ler pankreatik duktal adenokarsinom modeline duktus epitelindeki morfolojik değişimlerle genetik farklılıkları ilişkilendirecek şekilde tümör progresyon modeline eklenmiştir [2].

### PanIN'lerin evreleri

İnvaziv kanserlerin öncü lezyonları PanIN'lerdir ve onu takip eden evreler morfolojik olarak iyi tanımlanmıştır [5]. PanIN'ler mikroskobik lezyonlardır, gros olarak ayrılamazlar [14]. Üç PanIN evresi lezyonda olan yapısal displazi ve sitolojik atipiyeye göre belirlenmektedir [2, 5, 14]. PanIN küçük intralobüler pankreatik duktalardan köken alan, genelde 5 mm'den küçük yassı veya papiller bir lezyondur [15]. PanIN'lerde duktusun normal küboidal yassı epitelinin yerine kolumner müsinöz hücreler gelmiştir, çeşitli oranlarda müsin içeren ve farklı oranlarda sitolojik ve yapısal atipiden oluşur [5, 15]. PanIN'ler sınıflandırılırken PanIN-1A/B, PanIN-2 ve PanIN-3 şeklinde ayrılmış olmakla birlikte, sadeleştirilmiş bir sınıflamada PanIN-1A/B ve PanIN-2'yi low grade PanIN olarak, PanIN-3 high grade PanIN olarak sınıflandırılmıştır [4, 5, 15, 16].

PanIN-1A uzun kolumnar hücrelerden oluşan yassı bir lezyondur, hücrelerin çekirdekleri bazalde lokalizedir ve bol supranükleer müsin vardır. Çekirdekler yuvarlak ile oval arasındadır. PanIN-1B'ler papiller, mikropapiller veya bazalde pseudostratifiye bir yapı gösterirler, onun dışında PanIN-1A ile aynıdır [12]. Her iki tipte de bazal oryantasyonlu yuvarlak nükleuslu ve bol müsinli yüksek kolumnar epitel vardır [14]. İnvaziv karsinom içermeyen erişkin pankreaslarında %40'a varan oranlarda görülebildiğinden low grade PanIN'lerin önemi çok açık değildir [17].

PanIN-2 lezyonların papiller yapısı ve bir miktar nükleer displazi vardır [14]. Bazen yassı olabilirler [12]. Bunların arasında hiperkromazi, artmış çekirdek boyu, pseudostatifikasyon ve bir miktar polarite

kaybı vardır [5, 14]. Hafif-orta derece sitolojik ve yapısal displazi gösterir [15]. Mitozlar seyrek, nonluminaldır ve atipik değildir. Nekroz veya kribriform alanlar görülmez [12].

PanIN-3 lezyonlar genellikle papiller veya mikropapillerdir ama nadiren yassı olabilirler [12]. PanIN-3 lezyonlar ciddi sitolojik ve yapısal atipi ile karakterizedir [14, 15]. İnvaziv karsinoma ait pek çok özellik gösterirler; bunların arasında papiller, mikropapiller veya kribriform yapı, pleomorfik çekirdek, nükleer polarite kaybı, nükleer hiperkromatizm ve yer yer mitozlar ve bazen nekroz vardır [5, 14]. Küçük epitelyal yapıların lümenine "tomurcuklanması" görülebilir [12]. Tüm PanIN'ler noninvazivdir ve bazal membranı geçmezler [14, 15]. Müsin ya yoktur ya da çok azalmıştır ve distrofik goblet hücreleri görülebilir [14]. High grade displazi vardır [5]. PanIN-3 neredeyse tamamen invaziv duktal adenokarsinom ile ilişkilidir [14]. PanIN-3 aynı zamanda "karsinoma in situ" olarak da adlandırılır [15].

PanIN'ler daha çok pankreas başında bulunur [14]. PanIN'lerin çoğu low grade'tir, özellikle de pankreasta PDAC yok ise [16]. PDAC için yapılmış rezeksiyonların örnekleri incelendiğinde tümörü çevreleyen dokuda %75 PanIN-1, %65 PanIN-2 ve %50 PanIN-3 görülmektedir [5]. High grade PanIN en sık PDAC'lu hastaların pankreaslarında, ailesel/kalıtısal pankreas kanserine yatkınlık olan ve tarama ile tespit edilen öncü lezyonlarda görülür [16].

#### **Lobuloseentrik atrofi ve asiner duktal metaplazi**

Lobuloseentrik atrofi tek bir lobülün progresif atrofisidir ve genellikle PanIN'lerle ilişkilidir [14]. PanIN-1 kadar erken evre PanIN'ler dahi lobüller parankimal atrofi ile ilişkili bulunmuştur [18]. Hem ailevi hem de sporadik kanserlerde görülmüştür. Lobuloseentrik atrofide bir kısım asiner hücre kaybolurken diğerleri asiner duktal metaplaziye (ADM) uğrar. İnsan ADM'lerinde güncel KRAS2 mutasyonları ile ilgili çalışmalar önce PanIN'lerin oluştuğunu, bunların duktal tıkanmaya neden olduğunu ve ADM ye sekonder lobuloseentrik atrofiye neden olduğunu öne sürmektedir [14].

#### **Genetik**

Pankreas duktal adenokarsinomun dikkat çekici özelliklerinden birisi hemen hemen her zaman konakta yoğun desmoplastik reaksiyona yol açmasıdır. Bu konak reaksiyonu, neoplastik hücrelerin neoplastik olmayanlardan ayırmanın pratik yolu olmaması nedeni ile pankreas kanseri için moleküler çalışmaları yıllarca engellemiştir. Stromal kontaminasyonunun çözülmesi pankreas kanserinin modern moleküler genetiğinin gelişiminin yolu açılmıştır [19].

Kanser kontrolsüz büyümeye neden olabilecek hücre genetik değişikliklerin progresif birikiminden kaynaklanır. Moleküler değişiklikler genomik (DNA), transkriptomik (RNA) ve proteomik (post-translasyonel protein ekspresyonu) düzeyinde olabilir [12]. Çoklu genetik ve epigenetik özürler etkilenen hücrelerde birikir [1]. Pankreatik duktal lezyonlar invaziv kansere ilerleyebilir [3]. Tümör progresyonu-

nun ardışık evrelerine kümülatif genetik bozukluklar eşlik eder, spesifik genetik değişiklikler majör etkenlerdir [5]. Pankreasın infiltratif duktal adenokarsinomunda görülen neredeyse tüm genetik değişiklikler duktus lezyonlarında da görülmüştür. Duktus lezyonlarında sitolojik ve yapısal atipi derecesi arttıkça genetik değişimlerde artmaktadır [3, 14]. 1988'de bilinen tek anlamlı genetik değişiklik K-ras onkogen mutasyonu idi. Sonraki yıllarda pankreatik kanser hakkındaki bilgi patlama şeklinde artmıştır ve [3] basamaklı kanser gelişiminin klasik bir örneği haline gelmiştir [13]. PanIN'lerin büyük çoğunluğunda kanser ilişkili genlerdeki klonal mutasyonlar gerçek neoplastik lezyonlar olduğunun işaretidir [14]. Genetik instabilite genleri tümör supresör genlerdeki mutasyonlara hassas kılar ve bu instabilite tümör progresyonu süresince ilerler. DNA bütünlüğünün korunmasında DNA tamir genleri gibi genlerde etkilenebilir ve fonksiyon kayıplarının genetik değişimler ve genom instabilitesine katkısı olur [5]. Prekürsör lezyonların analizine dayanan mevcut progresyon modeli olan PanIN'in iki öngörüsü vardır: 1) PK genetik değişikliklerde özel bir sıralama ile oluştuğudur (KRAS> CDKN2A> TP53/SMAD4) ve 2) her bir değişim bağımsız olarak oluştuğundan PK gelişimi kademelidir [13]. Telomer kısalması gibi bazı genetik farklılıklar her yerde görülürken BRCA2 tümör supresör geninin fonksiyon kaybı sadece invaziv kanser öncesi ileri PanIN lezyonlarda görülür [11].

#### **Onkogenler**

Onkogenler aktive olduklarında büyümeyi uyaran genlerdir. Dominant olarak etki ederler ve intragenik mutasyonlar ve gen amplifikasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla aktive olabilirler [12].

KRAS gen ürünü hücre siklus progresyonu ile ilişkilidir [12]. Aktivasyon nokta mutasyonları en sık KRAS geninin ekson 2'sinde kodon 12 ve 13'te lokalizedir [15]. KRAS2 geni intrensek guanozin-5'-trifosfat aktivitesi olan guanozin-5'-trifosfat bağlayıcı protein kodlar. Guanozin-5'-trifosfat aktivitesi mutasyon ile bozulur ve sonuçta protein sürekli aktif kalır. Protein hücre siklus ilerlemesini mitojen aktive proteinkinaz ve AKT yolları ile düzenler [5]. En iyi karakterize edilmiş yolak Raf/MAPK/ERK kaskatıdır. Alternatif olarak K-ras sinyalleme EGF reseptörü aracılı sistem gibi ras aktive edici sinyalleme yolları ile de aktive olabilir [1]. KRAS'ın PDAC ve IPMN gelişiminde erken evrede görülür [8].

RNF43 fonksiyon kaybı mutasyonları PDAC'lerde farklı oranlarda bulunmuştur, RNF43 ürünü hücre proliferasyonunu Wnt sinyalleme üzerine negatif etki yaparak inhibe eder [8].

#### **Telomeraz kısalması**

Telomerazlar koruyucu etkileri bulunan, kromozomların ucundaki yapılarıdır ve proteinlere bağlı olarak tekrar eden DNA sekanslarından oluşurlar [5]. Kromozomların uçları arasında füzyon engellerler. Telomerazlar hücrenin yaşı ve artan bölünme sayısı ile kısalır [14, 15]. Telomeraz kısalması ile mitoz aşamasında anafaz köprülerinin oluşmasına neden olarak

kromozomlarda füzyon olur, bu da kromozomda sayısal ve yapısal instabiliteye neden olur, sonuçta hücrelerde neoplastik progresyon kolaylaşır [5, 14, 15].

#### *Tümör supresör genler*

Tümör supresör genler inaktif olduklarında tümör büyümesine katkıda bulunurlar. Resesiflerdir ve bir allelde intragenetik mutasyon ile ve diğer allelin kaybı ile, homozigot delesyon veya promotor metilasyonu ile epigenetik gen sessizleşmesi ile inaktif olabilirler [5, 12]. İnaktivasyonları kromozom instabilitesine neden olan üç tümör supresör geni vardır [15]. Bu tümör supresör genler p16/CDKN2A/INK4A, tümör proteini 53 (TP53) ve SMAD aile üyesi 4 genden (SMAD4/DPC4/MADH4) oluşur [5, 12, 15].

P16/CDKN2A; neredeyse tüm pankreatik kansinolar bu genin fonksiyon kaybını gösterir [5, 15]. p16/INK4A geni Cdk4 ve Cdk6'ya bağlanan bir hücre siklus proteini kodlar ve bu şekilde siklinin D1'e bağlanması engellenir ve hücre siklusu durur [5]. p16 inaktivasyonu Rb'un uygunsuz fosforilasyonu ile, hücre siklusunun G1 fazında uygunsuz ilerlemesiyle sonuçlanır [5, 15].

TP53 protein ürünü DNA'ya bağlanan bir transkripsiyon faktörü olarak görev alır ve mutasyona uğradığında bu bağlanma bozulur. Proteinin önemli fonksiyonları arasında G1/S hücre siklusu kontrol noktasının regülasyonu, hücre siklusu G2/M durması sırasında DNA hasarının onarılmasına olanak sağlayan kontrol noktası proteini olması, DNA hasarı onarılmayacak durumda olduğunda apoptozu indüklemesi vardır [5, 15, 19]. p53 kaybı hücre ölümü ve bölünmesinde regülasyon bozukluğuna neden olur [15]. Hem p16/INK4A hem de p53 Rb'nin fosforilasyonunu engelleyerek hücre siklusunun ilerlemesini durdurur [1].

DPC4/SMAD4/MADH4 [12]; DPC invaziv pankreas kanserinde silinmiş anlamına gelir ve gerçekten de bu genetik değişiklik pankreas kansinoları için oldukça spesifik, ancak bazen kolon, meme, overyan ve safra yolu kanserlerinde de görülebilir. DPC4/SMAD4 proteinlerine karşı mevcut antikolarlar immünohistokimya için uygundur [5]. Fonksiyon kaybı genellikle homozigot delesyon ile veya ikinci allel in kaybı ile bağlantılı intragenik bir mutasyon ile ilişkilidir [5]. SMAD4 transforming growth factor tip β (TGF-β) aracılı sinyal iletiminde önemli role sahiptir [15], spesifik genlerin regülasyonunu etkileyerek büyümeyi kontrol edici bir etkisi vardır. Bu nedenle SMAD4 kaybı büyüme inhibisyonunda kayba neden olurken kanser büyümesini destekler [15]. SMAD4 inaktivasyonunun ayrıca, anjiyojenezi ve invazyonu kolaylaştırdığı gösterilmiştir [1]. SMAD4 proteini ekspresyonu için immün boyama duyarlı bir yöntemdir [12]. SMAD4 değişimlerinin tümörögenезisin ileri aşamalarında olduğu düşünülmektedir [8].

#### *Gen tamiri ilişkisi*

Mismatch tamir genleri DNA çoğalması sırasında, özellikle DNA nükleotid tekrar sıralarında olmak üzere oluşan çoğalma hatalarını onaran sistemler olarak görev alan proteinler kodlarlar. Bu hatalar

düzeltilmez ise mikrosatellit instabilitesine neden olarak tümörögenезi destekler [5, 19]. BRCA2 DNA tamirinde görev alır [5, 19].

#### *Epigenetik değişiklikler*

Güncel görüşte epigenetik genom fonksiyonunda nükleotid sekansında değişim olmaksızın gerçekleşen mitotik olarak kalıtılabilir değişimler şeklindedir [6]. Epigenetik değişiklikler çoğunlukla gen sessizleşmesine neden olan promotor bölgelerinde bulunan CpG adacıklarının metilasyonu ile oluşur. Pankreatik kanserli hasalarda birkaç genin hipermetilasyonu gösterilmiştir [15].

#### *Poliploidi*

Poliploidi uzamış bir diploidi fazı sonrasında oluşur ve ikinci olarak poliploidiye bağlı olarak kopya sayısındaki değişiklikler tümörde daha kısa sürede etkili olur ki bu da hastalık progresyonunda önemli olduklarına işaret eder [13]

#### *microRNAlar (miRNA)*

Küçük, kodlayıcı olmayan moleküllerdir [6, 12]. Yaklaşık 22 nükleotidden oluşurlar ve messenger RNA'ların stabilitesi ve translasyonunu düzenlerler [20]. miRNA'ların regülasyon bozukluğu gen mutasyonları, epigenetik modifikasyonlar veya miRNA işleme yollarından birinde bozukluk ile olabilir ve kanser dahil hastalıkların gelişmesi ile sonuçlanabilir [21].

#### *Siklin D1*

Siklin D1 (PRAD1) hücre siklusu için pozitif bir regülatördür. Overekspresyonu birkaç kanser türünde bildirilmiştir [11].

#### *Siklooksijenaz 2*

Prostoglandin yolağında hız kısıtlayıcı bir enzimdir, overekspresyonu tümör hücre büyümesi, invazyon, anjiyojenezi ve prognoz ile ilişkilendirilmiştir [1, 5]. Prostoglandinler doğrudan immünsüpresif etki, serbest oksijen radikalleri oluşturma ve siklooksijenaz 2 ile prokarsinogenlerin karsinogenlere peroksidasyonunu sağlayıcı etkileri vardır [1].

Sadece genetik mutasyonlara bağlanan model pankreasta karsinogenезi tam olarak açıklayamaz. Bu duruma örnek olarak aynı genetik değişimlere sahip pankreatik kanserlerin kemoterapiye benzer şekilde yanıt vermemeleri veya farklı klinik seyirler göstermesi verilebilir [6].

#### *Chromotripsi*

Kromozom kırılması ve sonrası kaotik yeniden düzenlenmedir [16]. Chromotripsi de kopya sayısı değişimleri esansiyel olarak klonaldır [13]. Eğer chromotripsi gerçekten bazı tümörlerde transforme edici olay ise tek bir olay bir hücreye hem invaziv hem de metastatik özellikler verebilir [13].

#### **İmmünohistokimya**

Apomüsünler MUC1, MUC2 ve MUC5 epitelyal kanserlerde, özellikle de gastrointestinal sistem ve pankreas kanserlerinde sıklıkla overekspresse edilirler [11]. MUC1 (panepitelyal yüzey müsini) tipik olarak pankreatik duktus ve sentroasiner hücrelerden salgınır ve neredeyse sadece PanIN-2/PanIN-3'te salgınır, genellikle invaziv PDAC ile ilişkilidir [14, 15]. Normal

intra- ve interlobüler duktlardaki MUC1 ekspresyonu low grade PanIN'lerde azalmış görünmekte ve ardından ileri PanIN lezyonlarında tekrar ekspresye edilmekte ve bu ekspresyon invaziv adenokarsinomda devam ediyor görünmektedir [11]. MUC2 (intestinal tip müsin) ve CDX2 ekspresyonları intestinal differansiyasyon olan IPMN'lerde görülür, dolayısı ile PanIN'ler ile IPMN'lerin ayrımında kullanılabilir [12, 14, 15]. Normal pankreasta MUC2 ekspresyonu olağan değildir [11]. MUC2, IPMN ilişkili kolloid karsinomda ekspresye olur [11, 14]. MUC5A (gastrik foveolar tip müsin) invaziv duktal karsinomların çoğunda ve erken PanIN lezyonlarda ekspresye olur [14, 15]. MUC5A ve MUC6 (gastrik pilorik tip müsin) tüm PanIN grade'lerinde salınır [12, 14]. MUC3 ve MUC4 PanIN lezyonlarında displazi arttıkça progresif şekilde artarlar ve duktal adenokarsinomda da yüksek oranda ekspresye edilirler [15].

### Progresyon modeli

Pankreas karsinogenezinde genomik instabiliteye yol açan en erken olayın telomerlerin erozyonu sonucu oluşan telomerik krizin olduğu düşüncesi vardır [5]. Telomer erozyonunun pankreatik tümörögenезin erken aşamasında olduğu düşünülmektedir ve PanIN-1A lezyonların %90'dan fazlasında, tüm PanIN'lerin %95'ten fazlasında görülür [5, 12]. Kritik kısa telomerli hücreler bölündüğünde anormal füzyona uğramış kromozomlar kırılır, sonuçta kimi yavru hücrelerde genetik materyal kazanımı olurken kimi yavru hücrelerde de genetik materyal kaybı olur. Bu duruma kırılma füzyon köprü döngüleri denir ve pankreas kanserlerinde tümör supresör genlerin kaybının ve onkogen kazanımının önemli nedenlerinden biri olduğuna inanılmaktadır [19]. Telomerik kriz kaynaklı kromozomal instabilitenin çoğu invaziv pankreatik kanserde tümörögenез sırasında oluşan sonraki genetik bozuklukların nedeni olabileceğini düşünenler vardır [5].

Her-2neu'un ciddi sitolojik ve yapısal atipili hemen hemen tüm duktal lezyonlarda anlamlı şekilde arttığı bildirilmiştir [3]. Duktus lezyonlarındaki atipi derecesi arttığında K-ras mutasyon prevalansı da artmaktadır [3]. K-ras ve HER-2/neu'deki bu değişimlerin minimal atipili pankreatik duktus lezyonlarında görülmelerinden dolayı pankreatik neoplazi gelişiminde "erken" genetik olaylar olduğu düşünülüyor [3].

PDAC'lerin %80'den fazlasında KRAS2 de aktive edici nokta mutasyonu görülmüştür [12]. Erken KRAS mutasyonunun PK oluşumunda öncü lezyon olduğu düşünülmektedir [7, 15]. KRAS mutasyonları PDAC'da yaygındır, PanIN-1A lezyonların yaklaşık üçte birinde, PanIN1-B lezyonların yaklaşık yarısında ve PanIN-2/3 lezyonların dörtte üçünden fazlasında invaziv karsinom ile ilişkilidir [5, 14]. Ras geninin daha az karakterize edilmiş üyesi olan H-Ras'ın, K-Ras mutasyonlu pankreatik kanserlerde TGF- $\alpha$ 'nın büyüme uyarıcı etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir [1]. KRAS mutasyonu tümör supresör gen proteini p53-SNAİL kompleksinin yıkılmasını indükler ve PanIN'in derecesi arttıkça görülme sıklığı artar [20].

p16'nın pankreatik adenokarsinomda delesyon oranları %95'e varmaktadır [1, 14]. Sitolojik ve yapısal atipinin duktus lezyonunda artışı ile p16 ekspresyon kaybı koreledir [3]. p16 protein kaybı PanIN-1A'da %30, PanIN-1B'de %27 [12], PanIN-2'de %55 ve PanIN-3'te %71 ekspresyon kaybı ile PDAC ile ilişkilidir [11, 12, 14]. p16 kaybının sıklığı displazi grade'i arttıkça artar ve p16 kaybı hem p53 hem de Dpc4 inaktivasyonundan önce olur [11]. P16/CDKN2A/INK4 geninin homozigot delesyonu PDAC'de %40 oluşurken komşu gen MTAP'de %30 etkilenir. MTAP ve p16'nın birlikte kaybı PanIN'lerin %8'inde gösterilmiştir [12] Siklin D1 anomalileri "orta" olay olarak sınıflanabilir, %60-%85 oranında görülür ve pankreatik adenokarsinom gelişiminde p53 mutasyonları ve Dpc4 inaktivasyonundan önce olmaktadır, kötü prognozla ilişkilidir [11].

TP53 pek çok solid kanserde sıklıkla inaktive olan bir tümör supresör genidir ve pankreatik karsinomların %50-75'inde inaktive olur [1, 12]. p53 kaybı pankreatik kanserlerin çoğunda hücre sayısı ile ilgili iki kritik kontrolün (hücre bölünmesi ve hücre ölümü) düzenlenmesinin bozulduğu anlamına gelir [19]. p53, DPC4 protein ekspresyonu sadece PanIN-3'te (%30-40) ve invaziv kanserde görülürken [5] 17p (p53) lokusunda ve 18q (DPC4) te heterozigotluk kaybı PanIN2'de de görülmektedir, allelik delesyon biallelik inaktivasyonda bu iki supresör gende mutasyonlardan önce gerçekleşiyor olabilir [2, 3]. TP53 ve DPC4/SMAD4'ün her ikisinde genellikle invaziv pankreatik adenokarsinomda inaktive olmuştur ve bu genlerin sadece ilerlemiş PanIN-3 lezyonlarda inaktive olduğunu belirtenlerde vardır [14]. Poliploid tümörlerde de artmış TP53 mutasyonu bulunmuştur [13]. TP53 gen mutasyonları tipik olarak PanIN-3 lezyonlarda görülür [5]. Bu durumda TP53 fonksiyon kaybının karsinogenezde geç bir olay olduğun düşünür [11, 12].

DPC4/SMAD4/MADH4 bir tümör supresör genidir [12]. High grade lezyonların %30'unda tam Dpc4 ekspresyon kaybı görülmüştür. Bu da DPC4 geninin pankreatik kanser gelişiminde geç bir olay olduğunu doğrular [11]. SMADA4 gen kaybı pankreatik kansere özgü gibi görünmektedir, bu da immünohistokimyasal işaretleme ile metastaz şüphesi veya ikinci bir tümör ayrımı vb. durumlarda, avantaj sağlar [19]. SMAD4/DPC4'nin homozigot delesyonu ile inaktivasyonu veya intragenik mutasyon ve allelik heterozigotluk kaybı invaziv pankreatik adenokarsinomların yaklaşık %55'inde görülür [11].

Birkaç moleküler çalışma invaziv pankreatik duktal karsinomda ikincil sık genetik değişim olmaları nedeni ile p16, p53 ve DPC4'de heterozigotluk kaybı üzerine çalışmıştır [2]. Çalışmaların sonucunda PanIN derecesi artışı ile heterozigotluk kaybı insidansında artış görülmüştür [2, 9]. p16, p53 ve DPC4 inaktivasyonunun muhtemelen PanIN-2 ve PanIN-3'te, geç evrede, oluştuğunu belirtenler olmakla birlikte [2, 3] P16/CDKN2A inaktivasyonun erken

PanIN evrelerinde dahi tespit edilebilir olduğunu belirtenler de vardır [15].

BRCA2 geninin allelik kaybı ve mutasyonlu maspin gen ürünü sadece PanIN3 lezyonlarda ve invaziv karsinomda görülmüştür [2, 3], düşük grade lezyonlarda görülmemiştir [5]. BRCA2 germline mutasyonları familial pankreatik duktal adenokarsinomların yaklaşık %10-20'sinde tespit edilmiştir [2, 5]. BRCA2'de biallelik inaktivasyon vardır [22]. Çift sarmal kırılma tamiri (DSBR) vakalarının yarısında BRCA 1/2'de germline veya somatik mutasyonlar saptanmıştır [13]. K-ras, HER-2/neu ve p16'nın aksine bu gen anomalileri sadece ciddi sitolojik ve yapısal atipide oluşuyor gibi görünmektedir [3]. TP53 ve SMAD4/DPC4 inaktivasyonu tümör progresyonunun ileri evrelerinde görülür [5, 15], BRCA2'de tam fonksiyon kaybı da geç dönem bir olay olabilir [5, 12]. İnstabilitenin tek değişiklik klonları boyunca yayılarak ardışık şekilde biriktiği mi yoksa eş zamanlı çok sayıda değişikliğe bağlı mı olduğu PK progresyon modelinin tam açıklanamamış bir yanısıdır [13]. Pankreas kanserlerinde de chromotripsi bildiren yayınlar vardır [16]. Chromotripsi ve poliplidizasyon gibi mutasyon fenomenleri instabil tümörlerle ve agresif tümör davranışı ile ilişkilendirilmiştir [13]. Chromotripsi eğer primer tümörde görüldü ise metastazlarda da görülmektedir [13]. Yapılan bir çalışmada pankreatik kanserde preneoplazmların yoğun mutasyon sorunu ile karşılaştığını ama non-invaziv kaldığını göstermiştir [13]. İyi bilinen preneoplastik sürücülerin inaktivasyonu (CDKN2A, TP53, SMAD4) en blok bu nosyonu kuvvetli şekilde destekler ve chromotripsinin uygun gen yapısında transforme edici olay olabileceğine işaret eder [13]. PanIN lezyonların yaklaşık %38'inde chromotripsi tespit eden bir çalışmada chromotripsi benzeri olayların bir kısmının TP53 ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [16]. Veriler yine bazı pankreatik kanserlerinin PanIN lezyonlarının doğrusal serileri ile oluşmayacağına işaret eder [13]. Yüksek grade PanIN'lerde genom boyu kromozomal kopya sayısı analizi PanIN progresyonunda kromozomal değişimlerin daha iyi anlaşılmasında faydalı olacaktır [16].

PanIN'lerin özellikle intermedie ve high grade lezyonları invaziv kanserlerde de gözlenen bir dizi genetik anomaliler sergilerler, bu da neoplastik potansiyelleri olduğunu düşündürür [1]. Gen anomalileri ile uyumlu olacak şekilde allelik kayıp olan kromozomlar 9p, 17p ve 18q'da tespit edilmiştir [2]. Kromozom 9p ve 17p'de heterojenite kaybı PDAC ve preinvaziv atipik intraduktal lezyonlarda (PanIN-3) sık görülür. PanIN gelişiminde 9p kaybı erken bir olaydır [12]. Yapılan bir çalışmada aberan CpG ada hipermetilasyonunun PanIN'lerin erken evrelerinde başlayıp neoplastik progresyon boyunca prevelasyonunun progresif şekilde arttığını göstermiştir [15].

Düşük frekansta değişime uğrayan genler arasında MKK4 geni, TGF- $\beta$  reseptör ve BRCA 2 geni ve LKB1/STK11 genleri vardır [2]. DNA metilasyon, telomeraz aktivasyonu ve MKK4, STK11, ALK5 ve

TGFBR2 tümör supresör genleri gibi birkaç düşük frekanslı genetik değişimin halen aydınlatılması gerektirir [3, 19].

Mismatch tamir mekanizması defektlerine eşlik eden mikrosatellit instabilitesi genelde medüller tip karsinoma eşlik eder ve bunların pankreasın geleneksel duktal adenokarsinomlarına göre daha iyi prognozu olur, ayrıca KRAS2 mutasyonları bulunmaz [5]. miRNA'lar karsinogenezdeki fonksiyonlarına göre onkojenik veya tümör supresör olarak sınıflandırılabilirler [21]. Pankreatik intraepitelyal neoplazide miRNA regülasyon bozukluğu erken bir olay olabilir [12]. microRNA'ların pankreatik adenokarsinomlarda ve high grade PanIN'lerde overekspresye edildiği bildirilmiştir. miR-55'te belirgin bir artış PanIN-2 de bildirilmiştir, PanIN-3'te artış daha belirgindir. Erken PanIN oluşumunda miR-21 overekspresyonu bildirilmiştir, PanIN grade'leri arttıkça ekspresyonda artmıştır [14]. PDAC'da miR-10b ve miR-196a ekspresyonları belirgin artarken mi-148a ve miR-217'de tutarlı bir azalma veya ekspresyonlarının olmaması gözlenmiştir [23].

PanIN progresyon modelinin ana eğilimi yukarıda belirtildiği gibi KRAS, P16/CDKN2A, TP53 ve DPC4/SMAD4 değişimlerinin tümör gelişimi aşamalarında ardışıklığı şeklindedir [9, 13]. PK için iyi tanımlanmış moleküler olaylar K-ras onkogeninin en az %80 vakada aktivasyonu, tümör supresör genleri CDKN2A/p16, TP53/p53 ve SMAD4/DPC4'in sırası ile tüm vakalarda, yaklaşık %60 ve %50 vakada inaktivasyonudur [2]. CDKN2A, TP53 ve SMAD4'ü etkileyen genetik değişiklikler PDAC'ye progresyonu ivmelendirmek için KRAS ile birlikte çalışır [7]. PDAC'de yapılan genom boyu çalışmalar ile PDAC'ye ilerlemede önemli olan ek mutasyonlar tespit edilmiştir [7]. Ancak pankreatik adenokarsinomların büyük kısmında KRAS mutasyonu içerirken anlamlı bir kısmı da p53 ve DPC4 mutasyonları içerir. Pankreatik kanserlerde tanımlanan diğer genetik lezyonların %5'ten düşük insidansı vardır [24].

PDAC genetik bir hastalık olmasına ilaveten epigenetik bir hastalıktır [20]. Pankreatik kanser ile ilişkili temel epigenetik mekanizmalar arasında histon asetilasyonu ve deasetilasyonu modelleri, histon metilasyonu ve bromodomain ve ekstraterminal (BET) düzenleme vardır [6].

Pankreas kanserlerinin genetik subtipleri ile lezyon tipleri arasında net korelasyon sağlanamadığını belirten çalışmalar olsa da [6] farklı görüşlerde vardır. Genomik analizler pankreatik adenokarsinomda 32 tekrarlayan mutasyona uğramış geni tanımlamıştır ve bunlar dört subgruba ayrılmıştır her birinin kendine özgü genomik yapısı histopatolojik bulgular ve prognoz ile koreledir. Bu gruplar 1) skuamöz tip; histolojik olarak pankreas kanserinin adenoskuamöz varyantı ile ilişkilidir ve bağımsız kötü prognozu vardır, 2) pankreatik progenitor tip; pankreatik hücre dizilimini belirlemede etkili transkripsiyon faktörleri yüksek oranda ekspresye edilmekte, 3) immünojenik tümörler; anlamlı immün infiltrasyon bulunmuştur ve

4) aberan diferansiye endokrin ekzokrin tip; asiner hücreli karsinomlar ile ilişkilidir [4].

Aktin bağlayıcı proteinlerden actinin-4 ve fascin-1 ekspresyonları PanIN'lerde artmıştır ve bu artış PanIN grade'i ile koreledir ve PanIN patogenezinde geç bir olay gibi görünmektedir [25].

İntraduktal papiller müsinöz neoplaziler ve müsinöz kistik neoplaziler makroskopik olarak kistikdir ve sürekli morfolojik bir spektrum gösterirler. Bunlar hafif atipili ılımlı epitel hattı (adenom), orta displazili (borderline) lezyonlar, ciddi/high grade displazili (karsinoma in-situ) ve invaziv karsinomdur [12]. IPMN'ler gibi MCN'lerde müsinöz lezyonlardır ve yüksek CEA'lı müsinöz sitolojileri olan kistik sıvıları vardır [15]. Her ne kadar IPMN'ler ve MCN'ler makroskopik olarak kistik yapıyı ve epitelde morfolojik benzer değişiklikler spektrumu içerseler de birbirinden bağımsız iki antitedir [12]

### İNTRADUKTAL PAPİLLER MÜSİNÖZ NEOPLAZİ

İntraduktal papiller müsinöz neoplazilerin (IPMN) pankreatik kistik hastalığın farklı birer antitesi olarak ilk tanımlanması 1986'dır [8]. IPMN'ler pankreasın en sık kistik tümürüdür. Erkeklerde bir miktar daha fazla görülürler, ortalama görülme yaşları 60-70 tir ve yaklaşık %80'i pankreasın başında görülür [12]. Tanım olarak IPMN gros olarak görülebilen (>5mm) pankreatik duktus hücrelerinden köken alan müsin salgılayan intraduktal epitelyal neoplazidir [8]. Ancak boyut sınıflaması yazarlar arasında farklılık gösterebilir; genel olarak 0.5 cm'den küçük lezyonlar PanIN olarak kabul edilirken 1.0 cm'den büyük lezyonları IPMN olarak sınıflayıp 0.5cm ile 1cm aralığındaki lezyonları yeni başlayan IPMN olarak tanımlayanlarda vardır [14]. Büyük bir PanIN ile küçük IPMN arasında ayırım kimi zaman bakan tercihine göredir [14]. IPMN'ler heterojen kistik pankreas lezyonu grubudur [15]. Duktus epiteli içeren tümörlerdir. Papiller epitelyal proliferasyon ve müsin üretimi etkilenen duktuslarda dilatasyona neden olur [15]. IPMN den PDAC ye malign transformasyon oranı çok değişkendir ve mekanizmaları aydınlatılmamıştır [8]. Rezeksiyon yapılan materyalde ana duktus ya da yan dal duktuslarda IPMN görülmelerinin önemi malignite risklerinde fark olmasıdır. Yapılan çalışmalarda ana duktus IPMN'lerinde karsinoma in situ da dahil olmak üzere malign hücreler %70 oranında görülürken yan duktus lezyonlarında ortalama %25 görülmüştür [4].

### Genetik

Çalışmalarda IPMN'lerde tespit edilen genetik değişikliklerin bir kısmı PDAC'lerde de görülen KRAS, p16/CDKN2A, SMAD4 ve TP53 genlerdir [8, 15]. KRAS gen mutasyonunun sıklığı IPMN displazisinin grade'i arttıkça artar [18]. IPMN hayvan modeli ile Wnt/ $\beta$ -catenin yolağının KRAS ile ilişkili lezyonlarda rolünü belirtmiştir [8]. Diğer mutasyonlar arasında fosfotidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PIK3CA) ve v-Raf murin sarkoma viral onkogen

homolog B1 geni (BRAF) mutasyonları vardır [15]. IPMN'lerin neredeyse tamamında GNAS kompleks lokus veya KRAS mutasyonu vardır ve yarıdan fazlasında her ikisi de vardır (15, 26). GNAS mutasyonları IPMN'lere spesifiktir [8, 15] ve G-proteini  $\alpha$  subünitinin yapısal aktivasyonuna neden olarak siklik-AMP kaskatını aktive eder, bu da hücre büyümesi ve proliferasyonunu uyararak IPMN de anahtar rol oynar [8, 15]. CDKN2A, SMAD4 ve TP53 genlerinde aynı zamanda PDAC içinde ana mutasyonlar olan önemli mutasyonlar bulunur. Bu mutasyonlar high grade displazi ve invaziv karsinomlarda low grade IPMN'lere göre daha fazla bulunur [8]. CDKN2A mutasyonları low grade IPMN'lerde %2'ye kadar görülebilirken high grade'lerde %15'e kadar görülebilir [8]. SMAD4 ve TP53 mutasyonları high grade lezyonlarda sık, low grade lezyonlarda nadirdir [8].

### Histoloji

IPMN'ler ana pankreatik duktus ve/veya dallarını tutar [12]. IPMN'yi destekleyen özellikler arasında makroskopik görülebilir papilla, makroskopik görülebilir lüminal müsin ve stromal çekirdeği olan yüksek papilladır. Lezyon boyu 10 mm'den küçük ise derinleşen kısımlar daha büyük duktus lezyonu ile bağlantı gösterebilir [11]. Morfolojik olarak IPMN'ler ana (main) (MD-IPMN) ve dal duktus tipi (branch duct type) (BD-IPMN) ile karışık tipleri olan "miksduktus tipi" ve "kombine duktus tipi" olmak üzere sınıflanırlar [15, 18]. Branch duct tip IPMN'lerin invaziv karsinom içerme olasılıkları ve invaziv kanser ilerleme ihtimalleri main duct IPMN'lerden daha azdır [18]. Displazi derecelerine bağlı olarak ve ilişkili invaziv karsinom varlığı veya yokluğuna göre IPMN'ler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından low grade displazi, intermedie grade displazi, high grade displazi ve invaziv kanser ile ilişkili IPMN olarak alt sınıflara ayrılmıştır [15]. IPMN'lerin yaklaşık üçte birinin ilişkili invaziv adenokarsinomu vardır. IPMN'lerin invaziv karsinomları MCN'lerdeki gibi lokal olabilir ve sadece biyopsi ile veya uygunsuz incelenen spesmen ile benign tanısı konulamaz [18]. Yıllara göre bilgi birikimi arttıkça subtiplerin histolojik sınıflandırması değişmiştir [8, 14, 15]. Bu varyantların kendilerine has morfolojileri ve karakteristik müsin fenotipleri vardır [14]. Subtiplerin sıklıkları ile ilgili olarak farklı kaynaklar farklı sıralama yapmakta [8, 12]. İntestinal ve intestinal olmayan IPMN'lerin farklı biyolojik yollar izlediğine dair kanıtlar vardır [12]. Her ne kadar subtiplerin önemi olsa da gruplar arasında anlamlı örtüşme vardır ve tek bir IPMN birden fazla epitel tipi içerebilir [18].

### Gastrik subtip

Hafif eosinofilik sitoplazmaları, bazal oryante çekirdekleri ve bol apikal sitoplazmik müsinleri vardır [18]. Genelde low grade lezyonlardır ve MUC5AC ile bazen MUC6 pozitif, MUC1 negatif, MUC2 negatiftirler [8, 12, 15]. BD-IPMN ile ilişkilidir ve tübüler karsinoma ilerler [8].

### İntestinal tip

Pseudostratifiye kolumnar epitel ve aralıklı goblet

hücreleri ve displastik değişiklikler vardır [14]. IPMN genel olarak ılımlı veya ciddi displazi gösterir. Bu villöz papiller neoplaziler tipik olarak MUC1 negatiftir, MUC2, MUC5A ve CDX-2 ekspresse eder [8, 12, 15]. MD-IPMN ile ilişkilidir, koloidal karsinoma ilerler (müsinöz nonkistik karsinom) [8, 14].

#### *Pankreatobilier tip*

En seyrek subtiptir [8]. Neoplastik hücreler küboidtirler ve köprüleşme ve elek tipi daha kompleks papillalar oluşturur [18]. Genellikle invaziv bileşen/IPMN-ilişkili karsinom ile ilişkilidir. İmmünohistokimyasal boyama MUC1 ve MUC5AC gösterir [8, 15]. Genellikle MUC2 negatiftirler [18]. MD-IPMN ile ilişkilidir, tübüler adenokarsinoma ilerler [8, 18].

#### *Onkositik tip*

Pankreasın ve safra duktalarının intraduktal onkositik papiller neoplazileri invaziv karsinomun kistik öncüleridir [27]. Sitoplazması berraktan eosinofilik/granüler ve belirgin çekirdekçikli büyük veziküler çekirdek şekline kadar giden bir aralıktadır [14]. Distrofik goblet hücreleri de içerebilir [14]. Onkositik tip önceleri IPMN'nin dördüncü histolojik subtipi olarak sınıflandırırken 2019 da DSÖ tarafından bağımsız bir antite olarak kabul edilmiştir [8]. MUC5AC, MUC6 ve MUC1 veya MUC2 için fokal pozitifler [15]. Ancak genellikle MUC2 negatif olduğu şeklinde ifade eden yayınlarda vardır [18]. BD-IPMN ile ilişkilidir (8), onkositik karsinoma veya tübüler karsinoma ilerler [8, 15]. Onkositik tip pankreasın ve safra yollarının kanserlerinde tipik olarak görülen genomik değişiklikleri içermez [27]. Yapılan bir çalışmada onkositik IPMN'ler KRAS ve GNAS gen mutasyonu göstermemiştir ve RNF43 mutasyonu sadece bir kere görülmüştür [28]. Diğer bir çalışmada incelenen tüm onkositik tiplerde tekrar eden ATP1B1-PRKACB, DNAJB1-PRKACA veya ATP1B1-PRKACA füzyon genleri bulunmuştur [27].

#### **Model**

Erken lezyonlardan progresyon mekanizmasını aydınlatmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada IPMN den PDAC ye progresyonda klonal lezyonlar incelenmiştir ve "ardışık", "dallanma" ile "yeni" durumuna göre sınıflamıştır. "Ardışık" subtip invaziv kansere ilerlemede IPMN den itibaren tamamen KRAS ve GNAS kökenli ardışık şekilde mutasyonların birikmesi ile progresyondur. PDAC IPMN'de bulunan ortak kurucu klon eş varlığında (dallanma) şeklinde veya tamamen bağımsız klon şeklinde (yeni) oluşabilir [8, 29]. IPMN'ler saha kanerizasyonunun ("saha defekti" de denir) bir parçası olabilir, buna göre IPMN'nin görülmesi pankreasın farklı bir alanında kanser gelişebileceği anlamına gelir [9].

Başka çalışmalarda erken ve geç evre lezyonlarda lezyonlar arasında sürücü mutasyonlarda anlamlı farklılıklar gösterilmiştir. Bunların arasında çoklu bağımsız klonlar ve high grade IPMN'lerde heterojenite kaybı vardır. Çıkarılan sonuç çoklu klonlardan sadece birinin sonraki sürücü genlerde mutasyon oluştuktan

sonra seleksiyona uğrayıp geliştiği şeklindedir [8, 30].

İnvaziv karsinom potansiyeli olan intraduktal lezyonlar spektrumuna giren farklı nadir neoplazilerde tanımlanmıştır. IPMN'lerde tipik olarak görülen müsin üretimi olmayan intraduktal tübüler neoplaziler örnek verilebilir [12]. Bayesian hiyerarşik modelleri IPMN'den PDAC'ye ilerleme için üç yıllık bir sürenin gerektiğini öngörmüştür [8].

#### **MÜSİNÖZ KİSTİK NEOPLAZM**

Müsinöz kistik neoplazmlar (MCN) pankreasın en nadir kanser öncüsü lezyonlarıdır [15]. Müsin üreten epitelyal hücrelerden oluşan kistik neoplazilerdir [18]. MCN'ler neredeyse sadece kadınlarda görülür ve tanı anında ortalama yaş 40-50'dir. Tümörlerin %90'ı pankreas gövde ve kuyruğunda oluşur ve pankreasın duktal sistemi ile herhangi bir bağlantı göstermezler [12]. Yavaş büyüyen kistik tümörlerdir, pankreasın duktal sisteminden köken almazlar [8]. MCN için pankreas rezeksiyonu yapılan 163 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada çıkarılan lezyonların %17,5'inde malignite bulunmuştur [4]. MCN'de müsinöz kistik neoplazilerde displazi ve fokalite vardır bunun önemi biyopsi ile neoplazinin atlanma ihtimali olduğudur, cerrahi rezeksiyon yapılırken tamamen çıkarılmaları gerekir ve patolojik incelemede tüm dokunun incelenmesi malign neoplazinin benign olarak sınıflanmaması için gereklidir [18]. Çoğunlukla tek odaklı olduğundan tek neoplazinin çıkarılması küratif olabilir [18].

#### **Genetik**

Moleküler değişiklikler pek aydınlatılamamıştır. KRAS mutasyonları low grade displazili MCN'lerde ve ilerlemiş vakalarda artan sıklıkta tespit edilmiştir. TP53, p16 ve SMAD4/DPC4 daha çok high grade displazi ve invaziv karsinomlarda gözlenmiştir [15]. Low grade displaziden high grade displaziye ilerlerken bu kanserle ilişkili genlerdeki değişimlerin progresif birikimi vardır [18]. MCN'lerin GNAS mutasyonu içermemesi IPMN'den ayrımında faydalı olabilir [15].

#### **Histoloji**

Histolojik tanıda özelleşmiş overyan tip stroma tanımlayıcı özelliğidir. Döşeyici epitel müsinöz tiptedir ve bu lezyonlar over ve karaciğerde karşılaşılan müsinöz kistik tümörlere benzerler [12]. Kapsülün içinde mural nodüllerin varlığı malignite ile koraleidir. Displazi (atipi) derecesine bağlı olarak noninvaziv MCN'ler low grade, moderate grade ve high grade displazi olarak sınıflanır. MCN'lerin üçte biri malignleşir ve genellikle duktal adenokarsinomlar oluştururlar [15]. Tedavisiz bırakıldığında müsinöz kistik neoplaziler invaziv karsinoma ilerleyebilir [18]. MCN'lerin markerleri arasında EMA, CEA ve sitokeratin 7.8/18 ve 19 ve müsin markerlerinden MUC5A ve MUC2 vardır. High grade ve invaziv karsinomlarda genellikle MUC1 ekspresse edilir [15].



## TANI VE ERKEN TANI

Premalign durumların tespiti için yapılacak taramalardan fayda görebilecek PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastaların belirlenmesi gereklidir, ancak kabul edilebilir bir tarama testi henüz yoktur [4]. Pankreas kanseri için rutin tarama yapılması ABD’de önerilmemektedir, ancak artmış risk hastaları için tarama yapılması değerlendirilmektedir. Uzmanlardan oluşan uluslararası bir konsorsiyum pankreas kanseri için tarama ve takibin yaşam boyu PDAC riski %5’ten fazla hesaplanan yüksek riskli hastalar için yapılmasını önermektedir [31]. Pankreas kanseri için uygun tarama yapılması durumunda yaşam süresi ile ilgili ciddi avantaj sağlanabilir. Lokalize erken evre pankreas kanseri genellikle cerrahi olarak çıkarılabilir, bu da %37.4’lük 5 yıllık yaşam beklentisine yol açarken lenf nodlarına ve ötesine yayılmış pankreas kanserinde ise bunun üçte birinden azdır [9].

Pankreas kanseri için risk faktörleri arasında sigara içilmesi, obezite, uzun süreli diyabet, PDAC aile hikayesi ve kronik pankreatit vardır [20]. Pankreas kanseri için yüksek riskli olan birkaç durum yine PanIN’ler içinde risk artışı ile ilişkilidir. En az 2 birinci derece akrabasında pankreas kanseri hikayesi olan bireylerden pankreas kanseri gelişenleri de PanIN’lerin sayısı sporadik kanser gelişenlerinki ile karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur [14]. Pankreas kanseri için yoğun aile öyküsü olan hastalarda endoskopik ultrasonografi ile tespit edilebilen lobulosentrik atrofi ile karakterize multifokal PanIN’lerin görüldüğü izlenmiştir [12]. Yüksek riskli hastaların uzun dönem takibi rezeke edilebilir PDAC’leri ve high grade öncü neoplazileri tespit edebilir [31]. Yüksek riskli bireylerin taranması ile ilgili konsensusa göre ailevi risk varlığında tarama yaşı 50-55, Peutz-Jeghers sendromu veya ailevi atipik mol ve melanom sendromunda 40, diğer mutasyonu olanlarda 45-50’dir. Tüm yüksek riskli bireyler için taramanın başlama yaşı pankreas kanserli, kan bağı olan akrabasının tanı yaşı önerilen yaştan küçük ise ondan 10 yıl öncesidir [9].

Çoğu pankreatik kanser yüksek derecede infiltratif ve kısmi sürekliliği olmayan büyüme paterni gösterir, bu da radyolojik tanıyı zorlaştırır [12]. IPMN’lerin tanıları genellikle bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MR) ve endoskopik ultrasonografi ile yapılır. Bu yöntemler kistik lezyonları tanımanda başarılı iken displazi grade ini ve dolayısı ile invaziv karsinoma ilerleme potansiyelini tespit edemez [8, 15]. Endoskopik ultrasonografinin 2cm den küçük solid pankreatik lezyonları tanıma potansiyeli BT ve MR dan yüksektir, ayrıca ince iğne aspirasyon sitolojisi ile de kombine edilerek lezyonların karakterizasyonunda ek fayda sağlayabilir [4]. Risk grubundaki hastaların taraması için EUS ile MR/MR kolanjiopankreatografinin kombinasyonu önerilebilecek tarama modalitesidir [4]. IPMN için multidedektör BT kullanılarak çalışılan bir seride ana duktusun tutulumunun, diffüz veya multifokal tutulumun, büyük mural nodül varlığının, tümör boyunun ve common

safra duktunun obstrüksiyonun IPMN’de invaziv karsinom için belirleyiciler olduğunu buldular. Kohort çalışmaları benign IPMN’lerin maligniteye progresyonunun transabdominal ultrasonografi gibi periyodik radyolojik görüntülemelerle belirlenebileceğini önermektedir [18].

Her ne kadar tanıda altın standart histolojik doku değerlendirmesi olsa da EUS rehberli ince iğne aspirasyonu da patolojik tanı için kullanılmaktadır [21]. Doku örnekleme organın küçük boyu, retroperitoneal konumu ve pankreatit, fistül, metastatik implant gibi nedenlerle kısıtlıdır [12]. Patolojide PanIN raporlanırken sadece en yüksek grade bildirilmeli. Cerrahi sınırdaki high grade PanIN raporlanması klinisyenin önemi kanıtlanmamış bir lezyon için fazla tedaviye yönlendirilmesine neden olabilir [14]. High grade PanIN’lerin invaziv kansere dönüştüğü vakalarda bildirilmiştir [5]. Bu nedenle pankreatektomi spesminde insidental bulgu olabilecek olan PanIN’lerden rezeksiyon sınırında PanIN-3 görülmesinin klinik önemi vardır, karşılaştırılması durumunda ek cerrahi düşünülmeli ve tartışılmalıdır [12]. PanIN-1 lezyondan tespit edilebilir pankreatik adenokarsinom gelişmesine kadar geçmesi riski yaşam boyu erkekler için %1.5 ve kadınlar için %1.3 olarak tahmin edilmiştir. PanIN-3 lezyondan pankreatik adenokarsinom gelişmesine kadar gereken süre erkek ve kadınlarda sırası ile 11.3 ve 12.3 yıl olarak tahmin edilmiştir [4].

Neredeyse tüm PDAC’lerde KRAS, CDKN2A, TP53 ve SMAD4 mutasyonlarından biri görülür [20]. Özgül genetik anomaliler erken tanı için potansiyel markerlerdir ve tedavi hedefi olarak kullanılma ihtimalleri vardır [5]. PanIN progresyon modeline göre moleküler genetik bazlı tarama testlerinin erken pankreatik neoplazileri taramada kullanılabilir. K-ras genleri duodenal sıvı veya gayta örneklerinde pankreas kanseri gelişmeden bir yıl öncesine kadar tespit edilebilir [3]. Yüksek risk hastalarda yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ile pankreas sıvısı örneklerinde KRAS2 mutasyonu analizinin tanısal değeri olabilir [5]. Küçük numunelerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile KRAS mutasyonu testi yapılabilir [12], KRAS2 mutasyonu pankreas karsinomlarında her zaman kodon 12’de olur. Bu mutasyonlar dolayısıyla erken tanı için bir hedef olabilir [5, 19]. Ancak mutasyon PDAC’lerin en erken öncü lezyonlarını etkilediğinden ve normal pankreasın duktal lezyonlarında ve kronik pankreatitte de gösterir [12], bu nedenle hem sensitivite hem de spesifitesinin olmaması nedeni ile tanısal test olarak değeri yoktur [20].

CDKN2A mutasyonu PDAC’de oluşur ancak başka malignitelerde de görülür [20]. Ailesel atipik multipl mol melanom sendromu olan hastalarda p16/CDKN2A gen mutasyonu vardır ve bunlarda pankreatik kanser riski 20-34 kat artmıştır [12, 19]. p16/INK4A geninde germline mutasyonu olan, özellikle p16-Leiden delesyonu olan hastaların invaziv pankreas kanseri için artmış riski vardır [5]. Melanom, multipl atipik nevüs ve ailede pankreas kanseri öyküsü olanlar p16/CDKN2A gen mutasyonu için

genetik tarama yaptırabilir [19]. Bu tür hastalarda öncü lezyonların taramalarla tespit edilmesi düşünülebilir ve profilaktik cerrahi kararına yön verebilir [5]. p16'nın homozigot kaybı komşu genleri kapsayabilir. MTAP p16/INK4A genine 100 kilobaz telomerik konumda olan bu tür bir genidir. Bu nedenle p16 delesyonunda düzenli olarak kaybolur [5]. İnfiltrasyonlu pankreas kanserlerinin üçte birinde MTAP fonksiyon kaybı vardır. Bunun ilgi çekici kısmı L-alanosin kanserlerde MTAP fonksiyon kaybını hedef alacak şekilde tasarlanmış bir kemoterapötiktir [19].

DNA metilasyonu ve microRNA'lar gibi epigenetik biyomarkerler PDAC tanısında kullanılabilir. Bir çalışmada BNC1 ve ADAMTS1 genlerinin PDAC metilasyonunda yüksek sıklıkta görülmüştür [20]. miRNA'lar çok stabildir ve hücre hatlarından, taze dokudan, formalin ile tespit edilmiş parafine yatırılmış dokudan, plazma, serum, idrar, gayta ve diğer sıvılardan tespit edilebilirler [21]. Yine yapılan başka bir çalışmada toplam 38 mikroRNA'nın regülasyonunun PDAC'da bozulduğu görülmüştür [20].

Fırça sitoloji sonrası immünohistokimyasal boya ile tespit edilen p53 mutasyonları her ne kadar in situ karsinomdan invaziv pankreatik kansere geçişli lezyonlarda tespit edilseler de yüksek riskli hastalarda erken tanısal avantaj oluşturabilir [5].

Non invaziv tanı alternatifleri arasında uçucu organik bileşenlerin (VOC) verilen nefeste aranması vardır. Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında artmış VOC düzeylerinin ölçülmesi pankreatik kanserli hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında %100 sensitivite ve %84 spesifiteye sahipti [4].

Pankreas kanseri tanısı konuldu ise rezektabilite değerlendirilmesi için kontrastlı BT uygundur, tanısal sorunlar devam ederse MR ve EUS yardımcıdır. Tümör boyu, damar tutulumu, yaş ve komorbiditeler ameliyat öncesi cerrahi tedaviye gidilmesi konusunda göz önünde tutulur [20].

## TEDAVİ VE PROGNOZ

Pankreas kanserleri beş yıllık sağ kalımı %2-3'tür. Bu kanser mortalitesi aslında insidansına neredeyse denk olan ve en ölümcül olan kanserlerdendir [12]. Günümüzde tek küratif tedavi opsiyonu radikal yaklaşımlı cerrahi rezeksiyondur. PDAC tümör-nod-metastaz sınıflamasına göre rezektabl, lokal ileri ve metastatik olarak gruplandırılır [20]. PDAC'li hastaların çoğunda sarılık, ağrı gibi semptomlar tümör lokal ileri veya metastatik olana kadar gelişmez, bu nedenle de küratif cerrahiye uygun olmazlar [1].

Gelişen radyolojik tetkikler sayesinde kistler giderek artan oranlarda tespit edilmektedir ve kist sıvısı analizi ve sitolojisini içeren multimodal bir yaklaşım müsin üreten kistik tümörlerin tanınmasında faydalı olabilir. Müsinöz kistik tümörler her zaman çıkarılmalıdır. IPMN'lerin yönetimi daha tartışmalıdır [12]. Çoğu zaman multifokal olabilirler ki bu durum cerrahi yaklaşımı zorlaştırır. Genel olarak 30mm'den büyük olduklarında, mural nodüller olduğunda veya ana pankreatik duktus ile ilişkili olduklarında

çıkarılmaları gerekir. Ancak 10 mm'den küçük IPMN'lerde de in situ ve invaziv kanserler tespit edilmiştir [12]. İnvaziv karsinom ile ilişkili IPMN'lerin yaklaşık yarısında kolloid veya "mukonodüler" invazyon vardır. Bunların prognozu infiltrasyon yapan duktal "tübüler" tipe göre belirgin daha iyidir [18].

PDAC'ların %60'tan fazlasında siklin D1 over ekspresyonu gösterilmiştir [12]. Pankreatik kanserde siklin D1 overekspresyonu kötü prognoz ile ilişkilidir. Nükleer siklin D1 overekspresyonu PanIN-2'de %29, PanIN-3'te %57 oranında görülürken normal pankreatik duktusta veya PanIN-1 lezyonlarda yoktur [5]. Siklooksijenaz 2'nin pankreatik karsinogenezde rol aldığı varsayılır [1]. Pankreatik kanserde siklooksijenaz 2 upregüledir ve PanIN grade'i arttıkça daha sık karşılanmaktadır. Selektif siklooksijenaz inhibitörleri ile selektif kemoterapi için olası hedef olması nedeni ile ilgi çekicidir [5, 12]. Tedavide hedef almak için RAS sinyalleşme yolları şimdiye kadar başarısız olmuştur [5]. MTAP proteini ürününün adozin biosentezinde rol alması nedeni ile tedavi etkileri olabilir. Pankreas neoplazilerinde özellikle MTAP kaybını hedef alan kemoterapötik ajanlar geliştirilmiştir [5, 12]. Siklin 1 ekspresyonunun inhibisyonunun kemosenitiviteyi arttırdığı ve çoklu kemo direnç genlerinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir [11].

Kanser mortalite oranları azalırken pankreatik kansere dikkat çekici bir istisnadır, bunun nedeni geç tanı ve konvansiyonel kemoteraplere direnç olabilir [6]. miRNA ekspresyonunun regülasyonunun bozulması hedef genlerinde uygunsuz ekspresyona neden olur ve hastalığın ilerlemesine neden olabileceği gibi kemoterapiye yanıtı da değiştirebilir [21]. Pankreatik kanserlerin konvansiyonel tedavilere dirençlerinde epigenetik mekanizmalar etkili olabilir. Potansiyel tedavi opsiyonları için epigenetiğin hedef alındığı çalışmalarda BET protein inhibitörleri ve histon deasetilaz'ın (HDAC) diğer kemoterapötiklerle sinerjistik etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [6].

Non-invaziv IPMN'ler ve MCN'lerin prognozu mükkemeldir ve preinvaziv evrede tanı ve cerrahi müdahale küratiftir [12]. PanIN'ler tipik olarak mikroskopiktir ve taramada zor bulunurlar ancak invaziv özellikler gelişmeden önce rezeke edildiklerinde 5 yıllık sağ kalım oranı %85'e kadar yükselir. MCN'lerin rezeksiyonu yapıldığında 5 yıllık yaşam süresi yaklaşık %100 olur [9].

## TARTIŞMA

Pankreas kanserleri genellikle ileri evrede tanı alırlar ve bu nedenle en sık ölümcül olan kanserlerdendirler [3,5]. Nedenleri arasında rutin tarama yapılmaması olmakla birlikte PanIN, MCN ve IPMN gibi yüksek riskli hastalar taramadan fayda görebilir [4,31]. IPMN'ler genellikle görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilir [8,15]. Risk faktörlerinin bilinmesi ile radyologların ve/veya gastroenterologların meslektaşları tarafından algıda seçici davranmaları için uyarılmalarına neden olur.

Tanı için şu an altın standart EUS rehberliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile doku tanısıdır [21]. Ancak alınan doku parçasının patolojik yorumlanması kadar klinisyen tarafından raporun doğru yorumlanması da önemlidir [14]. PanIN-3 lezyon ortalama 12 yılda malignleşmektedir [4]. Klinisyenin tanıyı ve seyrini bilmesi ile takip aralıkları belirlenebilir, bu şekilde gereksiz invaziv işlem yapılmamış olur ve sağlık sistemine gereksiz maddi yük bindirilmemiş olur. Tanıda genetiğin önemli rol oynayacağı görüşündeyiz. Dokuda tespit edilebildiği gibi plazma, serum,

gayta ve idrar gibi sıvılarda miRNA'lar tespit edilebilmektedir ve erken genetik regülasyon bozukluğu olarak oluşurlar [12,21]. miR-55, miR-21, miR-10b, miR-196a overekspresye olan miRNA'lara örneklerdir [14]. Tarama testlerine, biyopsiden daha az invaziv yöntemler olmaları nedeni ile genetik testlerin eklenmesinin uygun bir alternatif oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

**Çıkar çatışması:** Yok  
**Finansal destek:** Yok

## KAYNAKLAR

- Buchholz M, Gress TM. Molecular changes in pancreatic cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(10):1487-97.
- Lüttges J, Hahn S, Klöppel G. Where and when does pancreatic carcinoma start? *Med Klin (Munich).* 2004;99(4):191-5.
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6(8):2969-72.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-61.
- Ottendorf NA, Milne AN, Morsink FH, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatic tumorigenesis: of mice and men. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(3):375-81.
- Toruner M, Fernandez-Zapico ME, Pin CL. New aspects of the epigenetics of pancreatic carcinogenesis. *Epigenomes.* 2020;4(3): 18.
- Krempley BD, Yu KH. Preclinical models of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Chin Clin Oncol.* 2017;6(3):25.
- Nasca V, Chiaravalli M, Piro G, et al. Intraductal pancreatic mucinous neoplasms: A tumor-biology based approach for risk stratification. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17): 6386.
- Wiest NE, Moktan VP, Oman SP, Chirilă RM. Screening for pancreatic cancer: A review for general clinicians. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):119-28.
- Sommers SC, Murphy SA, Warren S. Pancreatic duct hyperplasia and cancer. *Gastroenterology.* 1954;27(5):629-40.
- Maitra A, Adsay NV, Argani P, et al. Multicomponent analysis of the pancreatic adenocarcinoma progression model using a pancreatic intraepithelial neoplasia tissue microarray. *Mod Pathol.* 2003;16(9):902-12.
- Haugk B. Pancreatic intraepithelial neoplasia-can we detect early pancreatic cancer? *Histopathology.* 2010;57(4):503-14.
- Notta F, Chan-Seng-Yue M, Lemire M, et al. A renewed model of pancreatic cancer evolution based on genomic rearrangement patterns. *Nature.* 2016;538(7625):378-82.
- Cornish TC, Hruban RH. Pancreatic intraepithelial neoplasia. *Surg Pathol Clin.* 2011;4(2):523-35.
- Distler M, Aust D, Weitz J, Pilarsky C, Grützmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *Biomed Res Int.* 2014;2014:474905.
- Hata T, Suenaga M, Marchionni L, et al. Genome-wide somatic copy number alterations and mutations in high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 2018;188(7):1723-33.
- Zhang L, Sanderson SO, Lloyd RV, Smyrk TC. Pancreatic intraepithelial neoplasia in heterotopic pancreas: evidence for the progression model of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(8):1191-5.
- Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(3):255-63.
- Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(2):211-26.
- Ansari D, Gustafsson A, Andersson R. Update on the management of pancreatic cancer: Surgery is not enough. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3157-65.
- Abreu FB, Liu X, Tsongalis GJ. miRNA analysis in pancreatic cancer: The Dartmouth experience. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(5):755-62.
- Goggins M, Hruban RH, Kern SE. BRCA2 is inactivated late in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia: Evidence and implications. *Am J Pathol.* 2000;156(5):1767-71.
- Xue Y, Abou Tayoun AN, Abo KM, et al. MicroRNAs as diagnostic markers for pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor, pancreatic intraepithelial neoplasm. *Cancer Genet.* 2013;206(6):217-21.
- Kern S, Hruban R, Hollingsworth MA, et al. A white paper: The product of a pancreas cancer think tank. *Cancer Res.* 2001;61(12):4923-32.
- Misiura M, Zińczuk J, Zaręba K, Kamińska D, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A. Actin-bundling proteins (actinin-4 and fascin-1) are involved in the development of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN). *Am J Med Sci.* 2020;359(3):147-55.
- Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology.* 2012;142(4):730-3.e9.
- Singhi AD, Wood LD, Parks E, et al. Recurrent rearrangements in PRKACA and PRKACB in intraductal oncogenic papillary neoplasms of the pancreas and bile duct. *Gastroenterology.* 2020;158(3):573-82.e2.
- Basturk O, Tan M, Bhanot U, et al. The oncocytic subtype is genetically distinct from other pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm subtypes. *Mod Pathol.* 2016;29(9):1058-69.
- Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology.* 2019;156(3):647-61.e2.
- Fischer CG, Beleva Guthrie V, Braxton AM, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms arise from multiple independent clones, each with distinct mutations. *Gastroenterology.* 2019;157(4):1123-37.e22.
- Canto MI, Almario JA, Schulick RD, et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology.* 2018;155(3):740-51.e2.