



Pankreas Duktal Adenokarsinomuna Yaklaşımında NF-Kappa B'nin Rolü

Role of NF-Kappa B in the Approach to Pancreatic Ductal Adenocarcinoma

Deniz Tunçel

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Pancreatic ductal adenocarcinoma is now one of the most common causes of cancer death worldwide. K-ras mutations are present in up to 90% of pancreatic cancer cases. The expression of mutant K-ras activates the Akt/protein kinase B pathway, resulting in the activation of the nuclear factor-kappaB (NF-kB) transcriptional factor. Based on in vitro studies, constitutive NF-kB activity plays a key role in pancreatic carcinoma. NF-kB expression does not have direct effects on the overall survival of pancreatic ductal adenocarcinoma. The correlation with the positive lymph node status suggests a role in invasive properties of the tumor. Activation of NF-kB is most likely an early event in pancreatic carcinogenesis. Due to the increased activation in pancreatic cancer, NF-kB seems to be a good target for therapeutic interventions.

Key words: Nuclear factor-kappaB, pancreas, adenocarcinoma.

ÖZET

Pankreasın duktal adenokarsinomu en agresif kanser tiplerinden biridir. K-ras mutasyonu, %90'a varan oranda pankreas kanseri olgularında mevcuttur. Mutant K-ras ekspresyonu Akt/protein kinaz B yolağını aktive ederek Nükleer Faktör-Kappa B (NF-kB) transkripsiyon faktörü etkin kılar. In vitro çalışmalar ışığında, NF-kB aktivitesinin pankreas karsinomunda anahtar role sahip olduğu bildirilmektedir. Lenf bezi durumu ile NF-kB aktivitesinin korelasyonu tümörün invaziv olma özelliğini ön plana çıkartmakta olup pankreas karsinogenezinde erken aşamalarda görülmesi tedavi açılımlarının geliştirilmesi açısından hedef molekül olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Nükleer faktör-Kappa B, pankreas, adenokarsinom.



Giriş

Pankreasın duktal adenokarsinomunu (PDA) diğer kanser tiplerinden farklı kılan, benzersiz genetik ve moleküler profilidir^{1,2}. Genetik olarak, pankreas kanseri en iyi tanımlanmış neoplazilerden biridir^{2,3}. %90'dan fazla PDA olgusunda kodon 12'deki K-ras ve %50 olguda p53 mutasyonu mevcuttur^{4,5}. Pek çok DAK'ta mutasyon veya DNA'nın promotor bölgesinin hipermetilasyonuna bağlı p16 bozukluğu mevcuttur³. Smad4 (DPC4) kaybı, invazif duktal adenokarsinomların yaklaşık %55'inde görülmektedir. BRCA2 mutasyonları, daha geç ve daha az sıklıkta ortaya çıkar⁵⁻¹⁰. Bunların dışında da pek çok moleküler bozukluk bildirilmiştir^{3, 11, 12} ancak bu dört antite özellikle pankreasın duktal tip tümörleri ile ilişkilidir (Tablo 1).

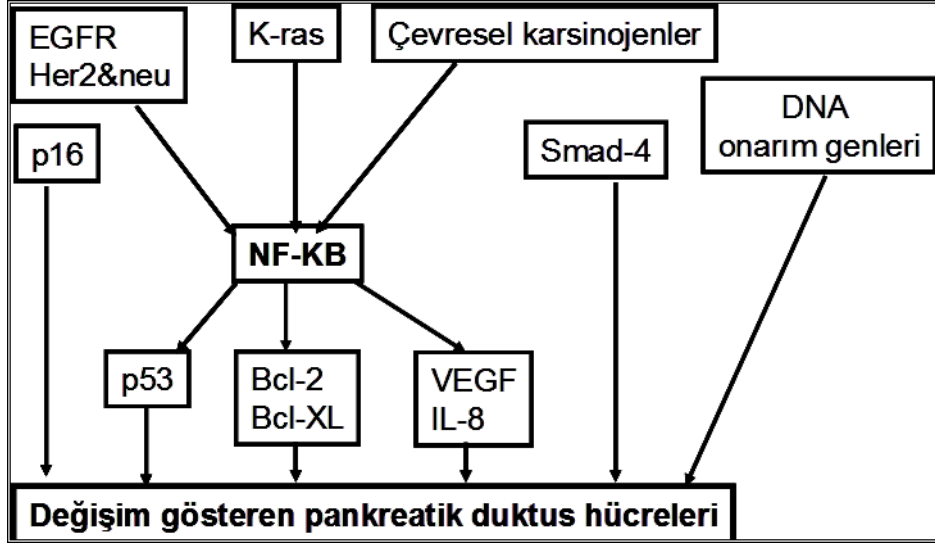
Tablo.1. Duktal Adenokarsinomda Moleküler Değişiklikler

Kodon 12'deki K-ras mutasyonu	%90
P16 mutasyonu	%90
P53 mutasyonu	%60
Her2neu aşırı pozitifliği	%65
DPC4 kaybı	%55
Cox2 pozitifliği	%70
BRCA-2 pozitifliği	%7
STK11/LKB1 (Peutz-Jegher) pozitifliği	%5

K-ras, pankreas karsinomlarında en fazla mutasyona uğrayan onkogendir. Kodon 12'de mutasyona uğrayan K-ras, duktal adenokarsinomların %90'ından fazlasında mevcuttur⁶. K-ras mutasyonu, duktal olmayan tümörlerde görülmediği için duktal farklılaşma göstergesi olarak değerlendirilmektedir¹³. Mutant K-ras ekspresyonu Akt/protein kinaz B yolağını aktive ederek transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF-KB)'yi etkinleştirir (Şekil.1).

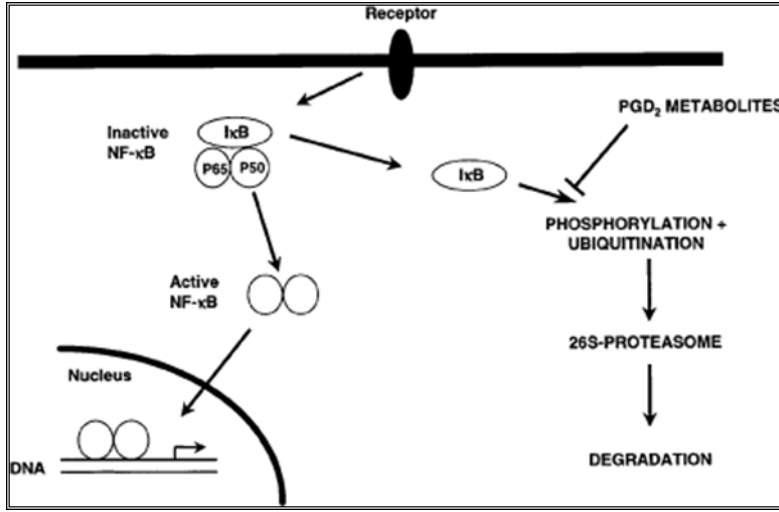
NF-KB dimerler şeklinde genleri düzenleyerek, hücre büyümesi, gelişmesi ve diferansiyasyonundan sorumludur^{14,15}. NF-KB ailesi 5 alt üiteden oluşur¹⁶: p65, c-Rel, Rel-B, NF-KB1 ve NF-KB2¹⁷⁻²². NF-KB proteininin büyük bir kısmı latent olarak sitoplazmada bulunur²³.

NF-KB'nin aktivasyonu 2 aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada, IκB kinaza (IKK), IKKb ve NEMO/IKKg kinaz kompleksi sitoplazmada aktive olur. IKK kompleksi IκB proteinini fosforile ederek ubiquinasyon ve proteozom bağımlı bozunmasına yol açar. Böylece NF-KB dimerleri nükleusa doğru yer değiştirir^{17, 19}. İkinci aşama nükleusta gerçekleşir. NF-KB'nin alt ünitelerinin post translasyonel modifikasyonlarını içerir. Bu alt üniteler transkripsiyon aktivitesini düzenler (Şekil.2).



Şekil.1. Pankreatik Duktus Hücreleri Üzerine Etki Eden Genler

Nükleuslarında transkripsiyon faktörü NF-KB bulunan hücreler, inflamatuvar sitokinler, kemokin, büyüme faktörü, hücre adhezyon molekülleri ve sitokin reseptörlerinin gen transkripsiyonunu aktive ederek kanser hücrelerinin büyümesini teşvik eder^{24,25} (Şekil.3). Bu nedenle, NF-KB'nin pozitifliği, meme²⁶⁻²⁸, over^{26,29}, kolon²⁶, mesane³⁰, prostat kansinomu³¹⁻³³, melanom³⁴ ve özellikle PDA^{15,35,36} için önemli bir belirteçtir³⁷. Bu derlemede NF-KB'in pankreas kanserinde boyanma yoğunluğu nedeniyle önemli bir terapötik hedef haline geldiği vurgulanmaktadır.



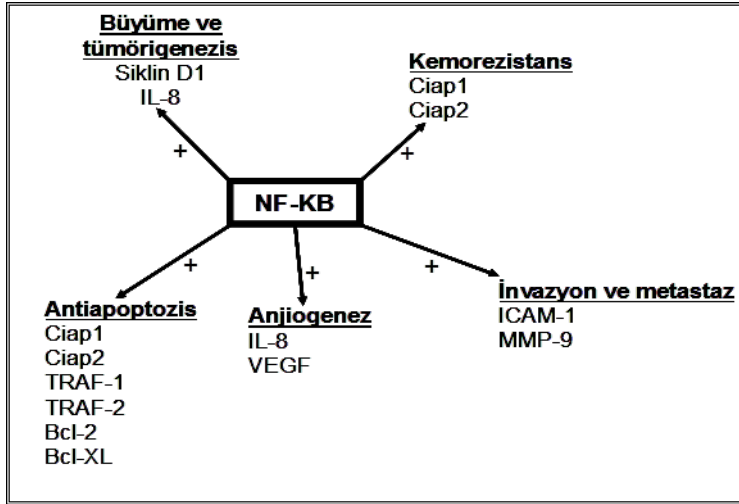
Şekil.2. NF-KB'nin Aktivasyonu

Pankreasın Duktal Adenokarsinomu'nun Genel Özellikleri

PDA, pankreasın en sık görülen tümörleridir. Tüm kanserler arasında en ölümcül olanlardan biridir. 2004 yılından bu yana A.B.D'de kansere bağlı ölümler arasında prostat kanserinin önüne geçerek 4. sırayı almıştır. Genel yaşam süresi 6 aydan az olup 5 yıllık yaşam oranı %4.6'dır³⁸. Jemal ve ark. çalışmasında 2006'da ortalama 33.730 kişinin pankreas kanserine yakalanması, 32.300 kişinin bu nedenle ölümü beklendiği bildirilmiştir³⁸. Gelişmiş ülkelerde, PDA insidansı 100.000 kişide 3.1 ile 20.8 arasındadır¹². 60-80 yaş arasında sık görülür, 40 yaşın altında görülmesi son derece nadirdir^{13, 39-42}. Erkeklerde daha siktir⁴². PDA'ların çoğu pankreas başı yerleşimlidir^{13, 43}. PDA'lar, genellikle 2-5 cm çaptadır⁴⁴. PDA'ları, retroperitoneal dokuya, lokal peripankreatik lenf bezi gruplarına erken yayım gösterir. Luttgess ve arkadaşlarının çalışmasında bölgesel lenf bezlerinin tutulumu %50 oranında izlenirken, paraaortik lenf bezlerine yayım %10 oranındadır⁴⁵. DAK'ların çoğu (%80-90) tanı aldığı an cerrahi tedavi şansı olmamakla birlikte 6 aydan uzun yaşam süresi olan olgu sayısı son derece sınırlıdır. Cerrahi tedavi şansı olan olguların %80-90'ında genel yaşam süresi 3 yıldan uzun değildir. Her ne kadar daha uzun yaşam süresine sahip seriler Japonya, A.B.D ve Avrupa'dan bildirilmekteyse^{46,48} de cerrahiden sonra genel yaşam süresi ortalama %15'tir⁴⁹.

Pankreasın Duktal Adenokarsinomu'nun Genetik ve Moleküler Profili

Pankreas kanserinin ölümcül olmasının temel nedeni lenfatik sistem ve uzak organ yayılımına yatkın olmasıdır. Tanı anında okkült veya klinik metastazların varlığı, etkili kemoterapi yöntemlerinin yokluğu pankreas kanserli olguların mortalite oranlarının yükselmesinde önemli bir yere sahiptir. Genetik olarak, pankreas kanseri en iyi tanımlanmış neoplazilerdendir^{2,3,50}. Pankreas kanseri ilaç tedavisine en çok direnç gösteren neoplazilerdendir. Bu nedenle yeni ilaçların geliştirilmesinde, klinik sonuçların iyileştirilmesinde ve tedavi direncinin azaltılmasında moleküler patogeneze çok önemlidir. PDA'larının benzersiz genetik ve moleküler profili diğer tüm kanser tiplerinden ayıran anahtar özelliktir^{1,2}.



Şekil.3. NF-KB'nin İşlevleri

Onkogenlerin aktivasyonu, tümör supresör genlerin inaktivasyonu büyük bir oranda pankreas kanserinin gelişiminden ve progresyonundan sorumludur⁵⁰⁻⁵². Ayrıca hücre sinyal yollarında EGFR, Akt ve NF-KB gibi moleküllerin geri düzenlenimi, pankreas kanserinin moleküler patogenezinde önemli bir rol oynar^{50,51,53}.

Onkogenler; nokta mutasyonları, amplifikasyonlar gibi farklı mekanizmalar doğrultusunda aktive olur. Pankreas kanserlerinin %90'ından fazlasında Ras onkogeninin aktivasyonu mevcuttur⁶. Sinyal iletim yolu ile GTP'ye bağlanarak hücre proliferasyonuna yol açar. Nokta mutasyonları ve amplifikasyonlar, Ras'ın aktive olmasını sağlayarak pankreas kanserinin başlamasına ve ilerlemesine yol açar. Diğer yandan, tümör supresör genlerin inaktivasyonu pankreas kanserini tetikler. Tümör supresör genler, mutasyon, delesyon veya hipermetilasyon ile aktive edilebilir. Özellikle p16, p53, SMAD4, PTEN, pankreas kanserinde hedef genlerdir⁵⁴.

P53, apoptotik hücre ölümünün indüksiyonunda önemli bir role sahiptir. Karsinogenez sırasında p53 inaktivasyonu kontrolsüz hücre büyümesine ve hücre yaşam süresinin uzamasına neden olur. Ayrıca p53 genindeki değişiklikler K-ras mutasyonu ile ilişkilidir⁵⁴. Pankreas kanser patogenezinde ortak aktiviteleri önemli bir yer almaktadır.

Tümör supresör gen olan DPC4 inaktivasyonu pankreas kanserinde tanımlanan bir diğer genetik değişikliktir. Ortalama %90 pankreatik adenokarsinomda heterozigosite kaybı izlenir. DPC4 değişiklikleri pankreatik karsinogenezin özellikle ilerleyen aşamalarında görülür. DPC4 kaybı az diferansiye pankreatik adenokarsinomda daha yüksek oranda gerçekleşir. P21, CDK (Cyclin dependent kinase) inhibitörü olup hücre döngüsünün G1 fazında durmasına yol açar⁵⁵. P27 diğer bir CDK inhibitörü olup hücre döngüsünde G1 fazından S fazına geçişi kontrol eder. P27 kaybı pankreas kanserlerinde izlenen bir değişikliktir.

NF-KB ailesinin kanser gelişiminde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Hücrenin büyümesi, farklılaşma, apoptozis, inflamasyon, stres cevabı ve hücrel sinyal içindeki daha bir çok fizyolojik süreçte yer alır¹⁴. Spesifik sinyal olmayan insan hücrelerinde, NF-KB sitoplazmada, inhibitörü olan IKBa ile birlikte yerleşim gösterir. NF-KB, IKBa'nin fosforilasyonu ile aktive olur. NF-KB, bir transkripsiyon faktörü olup 5 subüniteden oluşmaktadır¹⁶: p65, c-Rel, Rel-B, NF-kB1 and NF-kB2¹⁷⁻²². NF-KB'nin aktivasyonu, p65 ve Rel-B'nin serbestleşmesini ve hedef genlere bağlanarak (VEGF, MMP-9..vb) hücrenin canlılık süreci, apoptozis, invazyon, metastaz ve anjiyogenezis süreçlerini etkiler. Başta PDA'lar olmak üzere hematopoietik tümörler, küçük hücreli dışındaki akciğer karsinomları⁵⁶, baş-boyun lokalizasyonlu skuamöz hücreli karsinom, memenin adenokarsinomları^{26-28,30,31}, mide⁵⁷, tiroid karsinomu⁵⁸, kolon²⁸, prostat^{32,33}, kemik ve beyin⁹ tümörleri gibi farklı solid tümör tiplerinde NF-KB aktivitesi saptanmıştır³⁷.

Literatürde, HER-2/neu pankreas adenokarsinomlarının %70'inde eksprese olurken p53 inaktivasyonu %50-75 olguda, Smd4/DPC4 inaktivasyonu %50 olguda, K-ras nokta

mutasyonu %80-95 olguda, p21 %30-60 olguda, NF-KB aktivitesi ise %70 olguda bildirilmiş olup^{5-10,36,55,59} pankreas kanserinin diğer erişkin kanserlerinden farklı olarak belirgin bir grup genetik alterasyon gösterdiğine dikkati çekmiştir^{60,61}.

İlk defa, Wang ve arkadaşları tarafından, 1999 yılında NF-KB'nin pankreas kanserlerinde düzensizliği bildirilmiştir⁶². Yirmi dört PDA'lı olgunun 16'sında (%67) normal pankreas ile karşılaştırıldığında p65 aktivitesinde artış izlenmiştir. P21 ve p53 faktörleri ile etkileşerek hatalı düzenlenim apoptozisi bloke etmiştir. Bu oluşum, kemorezistansın açıklanmasında önemli bir rol oynamıştır. Liptay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da⁶³, NF-KB'nin hem pankreas kanserinde hem de pankreatik kanser hücre dizinlerinde aktive olduğu gösterilmiştir. IKB kinaz aktivitesi veya NFkB/Rel'in inhibisyonu ile pankreatik kanserlerde antiapoptotik özellikleri bildirilmiştir.

Pham ve arkadaşlarının çalışmasında⁶⁴, 26 PDA, 13 normal pankreatik duktal epitel, 12 normal PDA olmayan duktus içeren olgular üzerinde doku mikroarray uygulanarak sinyal proteinlerinin profili incelenmiştir. Sitoplazmik proteinlerden p-JNK, p-ERK, p-SRC, p-NF-KB ve nükleer proteinlerden p-ERK, p-p38, p-JNK PDA'da normal duktus epiteline göre çok yüksek aktivite göstermiştir. Lenf bezi metastazı gösteren olgularda NF-KB düzeylerinde belirgin artış izlenmiştir. Wu ve arkadaşlarının çalışmasında⁶⁵, PDA'lı 48 hastaya uygulanan immünohistokimyasal çalışmalarda, NF-KB p65 proteini lenf bezi metastazı ve uzak organ metastazı ile ilişkili bulunmuştur.

Weichert ve meslektaşlarının çalışmasında⁶⁶ ise 82 PDA, 5 kronik pankreatitli toplam 87 parsiyel pankreatikoduodenektomili olgulardan dokular örneklenmiş ve NF-KB p65 uygulanmıştır. PDA'lı olguların %51.2'sinde (42/82) sitoplazmik, 37 olguda nükleer pozitivite görülmüştür. Sitoplazmik boyanma gösteren 42 olgunun 30'unda (%81.1) nükleer boyanma da izlenmiştir (p<0.001). NF-KB p65'in klinikopatolojik faktörlerle karşılaştırılmasında yaş ve diferansiyasyon derecesi ile korelasyon izlenmezken lenf bezi metastazı olan olgularda daha yüksek sitoplazmik ve nükleer NF-KB p 65 pozitivitesi dikkati çekmiştir.

NF-KB'nin Pankreas Adenokarsinomundaki Terapötik Açılımlar ile İlişkisi

NF-KB, pankreas kanserlerinde ekspresyonunun artması nedeni ile kanserden korunma ve terapötik açılımlar için önemli bir hedeftir²⁵. Kemoterapi, pankreas kanserinde genel yaşam

süresini uzatır. 1990'lı yılların sonlarında gemcitabine ile yapılan çalışmaların sonuçları da bu veriyi doğrulamaktadır^{67,68}. Gemcitabine 5-Flourourasil benzeri pankreas kanseri üzerinde etkili bir kemoterapötik ajan olup randomize kontrol grupları gemcitabine'nin genel yaşam süresi ve yaşam kalitesi açısından 5-FU'e göre üstün bulunmuştur^{67,68}. Ancak gemcitabine'e karşı da direnç gelişebilir⁶⁹. Bu nedenle yeni moleküler hedefler araştırılmaktadır. NF-KB, kemoterapiye dirençli hücre dizinlerinde aktive olduğu için tedavi alternatifleri arasında potansiyel hedef moleküllerden biridir^{62,69}.

Sonuç

NF-KB'yi hedef alan kemoterapötik ajanlar arasında özellikle curcumin, IKK ve NF-KB aktivitesini inhibe etmesiyle pankreas kanserlerinde apoptozisi etkin kılar⁷⁰. Bu madde, pankreas kanserlerinde Faz II aşamasında olup MD Anderson Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmalar halen devam etmektedir. NF-KB, potansiyel hedef molekül haline gelmesiyle pankreas kanser tedavisinde ön plana çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Hruban RH, Goggins M, Parsons J, Kern SE. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2969-72.
2. Hruban RH, Wilentz RE, Kern SE. Genetic progression in the pancreatic ducts. *Am J Pathol.* 2000;156:1821-5
3. Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Wilentz RE, Goggins M, Kern SE, Molecular pathology of pancreatic cancer. *Cancer J.* 2001;7:251-8.
4. Hameed M, Marrero AM, Conlon KC, Brennan MF, Klimstra DS. Expression of p53 nucleophosphoprotein in in situ pancreatic ductal adenocarcinoma: An immunohistochemical study of 100 cases. *Lab Invest.* 1994;70:132A.
5. Barton CM, Staddon SL, Hughes CM, Hall PA, O'Sullivan C, Kloppel G et al. Abnormalities of the p53 tumour suppressor gene in human pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 1991;64:1076-82.
6. Almoguera C, Shibata D, Forrester K, Martin J, Arnheim N, Perucho M. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes. *Cell.* 1988;53:549-54.
7. Caldas C, Hahn SA, da Costa LT, Redston MS, Schutte M, Seymour AB et al. Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (MTS1) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet.* 1994;8:27-32.
8. Hall PA, Hughes CM, Staddon SL, Richman PI, Gullick WJ, Lemoine NR. The c-erb B-2 proto-oncogene in human pancreatic cancer. *J Pathol.* 1990;161:195-200.

9. Schutte M, Hruban RH, Geradts J, Maynard R, Hilgers W, Rabindran SK et al. Abrogation of the Rb/p16 tumor-suppressive pathway in virtually all pancreatic carcinomas. *Cancer Res.* 1997;57:3126-30.
10. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, Sparks AB, Argani P, Sohn TA et al. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas : a new marker of DPC4 inactivation. *Am J Pathol.* 2000;156:37-43.
11. Pellegata NS, Sessa F, Renault B, Bonato M, Leone BE, Solcia E et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. *Cancer Res.* 1994;54:1556-60.
12. Kloppel G, Hruban RH, Longnecker D. Ductal adenocarcinoma of the pancreas, in *Pathology and genetics of tumors of the digestive system. WHO classification of the tumors.* S. Hamilton and L. Aaltonen. Editors. Lyon, IARC Press, 2000:221-30..
13. Adsay NV, Klimstra D. Benign and malignant tumors of the pancreas. In *Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas* (Eds. R Odze, J Goldblum, J Crawford):699-736. Philadelphia, Saunders, 2004.
14. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature.* 2006;441:431-6.
15. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:749-59.
16. Gilmore TD. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene.* 2006;25:6680-4.
17. Verma IM, Stevenson JK, Schwarz EM, Van Antwerp D, Miyamoto S. Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation. *Genes Dev.* 1995;9:2723-35.
18. Siebenlist, U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:405-55.
19. Baldwin AS Jr. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:649-83.
20. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 1998;16:225-60.
21. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell.* 2002;109: 81-96.
22. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:621-63.
23. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell.* 1986;47:921-8.
24. Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy. *J Clin Invest.* 2005;115: 2625-32.

25. Sarkar F.H, Li YW. Targeting multiple signal pathways by chemopreventive agents for cancer prevention and therapy. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;28:1305-15.
26. Dejardin E, Deregowski V, Chapelier M, Jacobs N, Gielen J, Merville MP et al. Regulation of NF-kappaB activity by I kappaB-related proteins in adenocarcinoma cells. *Oncogene.* 1999;18:2567-77.
27. Nakshatri H, Bhat-Nakshatri P, Martin DA, Goulet Jr. RA, Sledge Jr. GW, Constitutive activation of NF-kappaB during progression of breast cancer to hormone-independent growth. *Mol Cell Biol.* 1997;17:3629-39.
28. Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM et al. Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest.* 1997;100:2952-60.
29. Bours V, Dejardin E, Goujon-Letawe F, Merville MP, Castronovo V, The NF-kappa B transcription factor and cancer: high expression of NF-kappa B- and I kappa B-related proteins in tumor cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1994;47:145-9.
30. Sumitomo M, Tachibana M, Ozu C, Asakura H, Murai M, Hayakawa M et al. Induction of apoptosis of cytokine-producing bladder cancer cells by adenovirus-mediated IkappaBalpha overexpression. *Hum Gene Ther.* 1999;10:37-47.
31. Sumitomo M, Tachibana M, Nakashima J, Murai M, Miyajima A, Kimura F et al. An essential role for nuclear factor kappa B in preventing TNF-alpha-induced cell death in prostate cancer cells. *J Urol.* 1999;161:674-9.
32. Suh J, Payvandi F, Edelstein LC, Amenta PS, Zong WX, Gelinas C et al. Mechanisms of constitutive NF-kappaB activation in human prostate cancer cells. *Prostate.* 2002;52:183-200.
33. Herrmann JL, Beham AW, Sarkiss M, Chiao PJ, Rands MT, Bruckheimer EM et al. Bcl-2 suppresses apoptosis resulting from disruption of the NF-kappa B survival pathway. *Exp Cell Res.* 1997;237:101-9.
34. Devalaraja MN, Wang DZ, Ballard DW, Richmond A. Elevated constitutive IkappaB kinase activity and IkappaB-alpha phosphorylation in Hs294T melanoma cells lead to increased basal MGSA/GRO-alpha transcription. *Cancer Res.* 1999;59:1372-7.
35. Sebens S, Arlt A, Schafer H. NF-kappaB as a molecular target in the therapy of pancreatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2008;177:151-64.
36. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiao PJ. The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res.* 1999;5:119-27.
37. Xiao G, Fu J. NF-KB and cancer: a paradigm of Yin-Yang. *Am J Cancer Res.* 2011;1:192-221.
38. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C et al. Cancer statistics. *Cancer J Clin.* 2006;56:106-30.

39. Blackbourne LH, Jones RS, Catalano CJ, Iezzoni JC, Bourgeois FJ. Pancreatic adenocarcinoma in the pregnant patient: case report and review of the literature. *Cancer*. 1997;79:1776-9.
40. Luttges J, Stigge C, Pacena M, Kloppel G. Rare ductal adenocarcinoma of the pancreas in patients younger than age 40 years. *Cancer*. 2004;100:173-82.
41. Pernick NL, Eldean ZS, Kabbani W, Philip PA, Shields AF, Vaitkevicius V et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in young patients. *Modern Pathology*. 2001;14:201A.
42. Evans DB, Abruzzese JL, Rich TA. Cancer of the pancreas. In *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Eds VT Devita, S Hellman, SA Rosenberg):1126-61. MA, Lippincott-Raven, 2001.
43. Brennan MF, Moccia RD, Klimstra D. Management of adenocarcinoma of the body and tail of the pancreas. *Ann Surg*. 1996; 223: 506-11; discussion 511-2.
44. Solcia E, Capella C, Klöppel G. Tumors of the pancreas. In *Armed Forces Institute Pathology. Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2007.
45. Luttges J, Vogel I, Menke M, Henne-Bruns D, Kremer B, Kloppel G. The retroperitoneal resection margin and vessel involvement are important factors determining survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Virchows Arch*. 1998;433:237-42.
46. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1200-10.
47. Nagakawa T, Nagamori M, Futakami F, Tsukioka Y, Kayahara M, Ohta T et al. Results of extensive surgery for pancreatic carcinoma. *Cancer*. 1996;77:640-5.
48. Trede M, Schwall G, Saeger HD. Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg*. 1990;211:447-58.
49. Carpelan-Holmstrom M, Nordling S, Pukkala E, Sankila R, Luttges J, Kloppel G et al. Does anyone survive pancreatic ductal adenocarcinoma? a nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut*. 2005;54:385-7.
50. Mimeault M, Brand RE, Sasson AA, Batra SK. Recent advances on the molecular mechanisms involved in pancreatic cancer progression and therapies. *Pancreas*. 2005;31:301-16.
51. Jimeno A, Hidalgo M. Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*. 2006;5:787-96.
52. Maitra A, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:211-26.
53. Carbone C, Melisi D. NF-KB as a target for pancreatic cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2012;16:1-10.
54. Sarkar FH, Banerjee S, Li Y. Pancreatic cancer: pathogenesis, prevention and treatment. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2007;224:326-36.

55. Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2005;41:2213-36.
56. Mukhopadhyay T., Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene*. 1995;11:999-1003.
57. Motokura, T, Arnold A. PRAD1/cyclin D1 proto-oncogene: genomic organization, 5' DNA sequence, and sequence of a tumor-specific rearrangement breakpoint. *Genes Chromosomes Cancer*. 1993;7:89-95.
58. Visconti R, Cerutti J, Battista S, Fedele M, Trapasso F, Zeki K et al..Expression of the neoplastic phenotype by human thyroid carcinoma cell lines requires NFkappaB p65 protein expression. *Oncogene*. 1997;15:1987-94.
59. Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg*. 2003;186:279-86.
60. Jaffee EM, Hruban RH, Canto M, Kern SE. Focus on pancreas cancer. *Cancer Cell*. 2002;2:25-8.
61. Ranson J. The roles of Hedgehog signalling and NF-kB activity in pancreatic cancer and opportunities for treatment cancer and opportunities for treatment. *Bioscience Horizons*. 2014; 7:1-10.
62. Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF-kappa B subunits in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res*. 2004;118:9-14.
63. Liptay S, Weber L, Ludwig Wagner M, Adler G, Schmid RM. Mitogenic and antiapoptotic role of constitutive NF-kappaB/Rel activity in pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2003;105:735-46.
64. Pham NA, Schwock J, Iakovlev V, Pond G, Hedley DW, Tsao MS. Immunohistochemical analysis of changes in signaling pathway activation downstream of growth factor receptors in pancreatic duct cell carcinogenesis. *BMC Cancer*. 2008;8:43.
65. Wu WJ, Pan CE, Liu QG, Meng KW, Yu HB, Wang YL et al. Expression of heparanase and nuclear factor kappa B in pancreatic adenocarcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007;27:1267-70.
66. Weichert W, Boehm M, Gekeler V, Bahra M, Langrehr J, Neuhaus P et al. High expression of RelA/p65 is associated with activation of nuclear factor-kappaB-dependent signaling in pancreatic cancer and marks a patient population with poor prognosis. *Br J Cancer*. 2007;97:523-30.
67. Burris H, Storniolo AM. Assessing clinical benefit in the treatment of pancreas cancer: gemcitabine compared to 5-fluorouracil. *Eur J Cancer*. 1997;33:18-22.
68. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1997;15:2403-13.
69. Arlt A, Gehrz A, Muerkoster S, Vorndamm J, Kruse ML, Folsch UR et al. Role of NF-kappaB and Akt/PI3K in the resistance of pancreatic carcinoma cell lines against gemcitabine-induced cell death. *Oncogene*. 2003;22:3243-51.

70. Li L, Braiteh FS, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer*. 2005;104:1322-31.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Deniz Tunçel
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Patoloji Bölümü
İstanbul, Turkey
e-mail: email@deniztuncel.com