

PANKREAS ADENOKARSİNOMLU HASTALARDA SERUM TRANSFORME EDİCİ BÜYÜME FAKTÖR BETA 1 (TGF-β1) DÜZEYLERİ

SERUM TRANSFORMİNG GROWTH FACTOR BETA 1 (TGF-β1) LEVELS IN PANCREATIC ADENOCARCINOMA PATIENTS

Senem KARABULUT*, Mehmet KARABULUT**, Çiğdem USUL AFŞAR***, Halil ALIŞ**,
Nergiz DAĞOĞLU****, Cevher AKARSU**, Kayhan ERTÜRK*, Elif BİLGİN*****,
Faruk TAŞ*

ÖZET

Amaç: Transforme edici büyüme faktör beta 1 (TGF-β1) birçok tümör tipinde regülatör bir sitokindir. Bu çalışmada, pankreas adenokarsinomlu (PA) hastalarda serum TGF-β1 düzeylerinin klinik öneminin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 33 PA'lı hasta ile yaş-cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum TGF-β1 düzeyleri, ELISA yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Ortanca teşhis yaşı 59 (aralık, 32-84) idi. Hastaların %61'i erkek, %70'inin performans durumu iyi ve %68'inde tümör lokalizasyonu pankreas başı bölgesindeydi. Cerrahi uygulanan 9 (%27) hastanın; 5 (%15)'ine pankreatikoduodenektomi operasyonu, 4 (%12)'üne ise palyatif cerrahi uygulandı. Serum TGF-β1 düzeyleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Serum TGF-β1 düzeyleri ile yaş, cinsiyet, performans durumu, tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü, metastaz varlığı, kemoterapi cevabı ve laboratuvar parametrelerini de içeren klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yüksek serum TGF-β1 düzeyleri, iyi prognozu predikte edebilir ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır ($p=0.09$).

Sonuçlar: Serum TGF-β1, PA'lı hastalarda tanısal biyobelirteçtir. Fakat, prediktif ve prognostik değeri mevcut değildir.

Anahtar kelimeler: Pankreas adenokanser; TGF-β1; tanı

ABSTRACT

Objective: The transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) is a regulatory cytokine in many tumors. In this study, we aimed to determine the clinical significance of serum TGF-β1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma (PA).

Materials and Methods: Thirty-three patients with a histopathologically confirmed PA diagnosis and sex- and age-matched 30 healthy controls were included into the current study. Serum TGF-β1 levels were measured using the ELISA method.

Results: Median age was 59 (range, 32-84). Of the patients, 61% were male, 70% had good performance status, and 68% had tumors localized at the head of the pancreas. Pancreaticoduodenectomy and palliative surgery were performed in 5 (15%) and 4 (12%) of the 9 (27%) patients who underwent surgical procedure. Serum TGF-β1 levels were found to be significantly higher in patients compared with the control group ($p<0.001$). A significant correlation between serum TGF-β1 levels and clinico-pathological parameters including age, gender, performance status, tumor localization, tumor size, metastasis, chemotherapy response, and laboratory parameters was not detected ($p>0.05$). High TGF-β1 levels seems to predict better survival ($p=0.09$) although it was not found significant.

Conclusions: Serum TGF-β1 level is a diagnostic biomarker for patients with PA. However, it has neither predictive nor prognostic value in this group of patients.

Key words: Pancreatic adenocarcinoma; TGF-β1; diagnosis

Date received/Dergiye geldiği tarih: 13.10.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 01.03.2016

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, *Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, ****Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, *****Temel Onkoloji Bilim Dalı,

** Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

*** İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: drsenemkarabulut@gmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 1 • Yıl/Year: 2016

GİRİŞ

Pankreas adenokarsinomu (PA), toplumdaki sıklığı ~%2 olan ve 5 yıllık sağ kalımların % 5 civarında olduğu bir tümördür. Bu kötü gidiş, başta tümör heterojenitesi olmak üzere birçok faktörle ilişkilidir (1).

Transforme edici büyüme faktörü beta; 1, 2 ve 3 olmak üzere üç izoformdan oluşur. Bu izoformlardan transforme edici büyüme faktörü beta 1 (TGF-β1) insanda en fazla bulunan formdur. TGF-β1, hemostaz, embriyogenez, immünsüpresyon, inflamasyon, proliferasyon, diferansiyasyon, motilite, apoptozis, anjiogenez, mikroçevre ve ekstrasellüler matriksin yeniden yapılandırılması gibi çeşitli hücrelerel süreçlerde yer alan ve polipeptid yapıda büyüme faktörüdür. Bu etkiler konsantrasyona, hücre tipine, hücre diferansiyasyonuna ve tümör mikro çevresine bağlı olarak değişmektedir. TGF-β1, epitelyal hücre proliferasyonunu, karsinogenezin erken evresinde inhibe ederken ileri evresinde aktive eder. Birçok büyük tümörde hücre aktivitesini artırmanın yanı sıra anjiogenezde gelişimde etkili olduğu ve immün fonksiyonların regülasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir (2). **Günümüzde diğer tümörlerde yapılmış olan klinik çalışmalarda serum TGF-β1 düzeylerinin meme, kolorektal, mide, prostat kanser ve melanomlu hastalarda klinik önemi olduğu bildirilmiştir (3-7). Preklinik ve serum çalışmalarında TGF-β1'in etkin bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak, çalışmalarda benzer ve farklı sonuçlar bildirilmiştir (8-16).** Ayrıca, onkolojide yeni hedefe yönelik tedaviler ve immuno-onkolojideki gelişmeler diğer tümör gruplarının aksine bu tümörde oldukça sınırlıdır. Çalışmamızda kötü prognoza sahip bu tümörde serum TGF-β1 düzeylerinin diagnostik, prediktif ve prognostik rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Şubat 2010 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, histolojik olarak PA tanısı almış 33 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 sağlıklı kontrol alındı. Çalışma öncesi İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'nden etik kurulu onayı alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu, kilo kaybı, sarılık, tümör büyüklüğü, tümör lokalizasyonu, metastaz varlığı ve kemoterapi cevabına ait bilgiler hasta dosyalarından kayıt edildi. Tümör lokalizasyonu, cerrahi, endoskopik veya radyolojik olarak belirlendi. Patolojik değerlendirme, cerrahi rezeksiyon ve/veya ince iğne aspirasyon biyopsi materyalinden yapıldı. Metastatik PA'lı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya pozitif emisyon tomografi (PET/CT) kullanıldı. Hastalık Evrelemesi, the International Union Against Cancer TNM sınıflandırmasına göre yapıldı.

Metastatik hastalığı olan 23 PA'lı hastanın %87'sine (n=20) kemoterapi, tek ajan ya da kombinasyon şeklinde uygulandı. Tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi kararı, hastanın performans durumuna

ve/veya hastalık yaygınlığına göre verildi. Hastaların 5'ine gemsitabin-platin, 1'ine gemsitabin-kapesitabin, 1'ine kapesitabin-oksaliplatin kombinasyonu ve 13'üne tek ajan gemsitabin tedavisi verildi. Cevap değerlendirmesi 2-3 siklus kemoterapi sonrası RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterleri versiyon 1.1'e göre radyolojik olarak yapıldı. Parsiyel cevap (PC), hedef lezyonların çaplarının toplamında en az %30'luk azalma; progresif hastalık (PH), hedef lezyonların çaplarının toplamında %20 ve daha fazla artış olması veya yeni lezyon ortaya çıkması; stabil hastalık (SH), ne kısmi yanıt kadar azalan ne de progresif hastalık kadar artma gösteren hastaları tanımlamak için kullanıldı. PC veya SH cevabı alınan hastalar tedaviye cevaplı olarak kabul edildi. Metastatik PA'lı hastaların takipleri klinik, laboratuvar, BT veya MRG ile yapıldı.

Hasta ve sağlıklı kontrollerden tedavi öncesi, sabah 08.00-10.00 saatleri arasında, antekubital bölgeden 10 ml, 1/9 sitrat kan oranında kan örneği ve 5 ml antikoagülansız kan örnekleri alındı. 10 dakika santrifüj edilerek plazma ve serum örnekleri ayrıldı. Her örnekten 0,5 ml'lik plazma ve serum örnekleri eppendorf tüplere konularak gerekli test sayısı tamamlanmaya kadar -80°C'de saklandı. Hastaların serum TGF-β1 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Invitrogen Corporation, ABD), yöntemiyle belirlendi. Standartlar, hasta ve kontrol grubuna ait örnekler, duplike olarak çalışıldı. Tüm antikor kaplı kuyucuklara serum örnekleri standartlar ve biyotin konjugat otomatik pipet yardımıyla uygulandı. Mikrokuyucuklar, oda sıcaklığında 3 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Yıkama solüsyonu ile 4 defa yıkama yapıp, iyice kurutulduktan sonra Streptavidin-HRP işaretleyicisi eklendi ve antikor-antijen-antikor kompleksinin oluşması için oda sıcaklığında, 30 dakika süresince inkübasyona bırakıldı. Bağlanmayan antikor 4 defa tekrarlanan yıkama işlemi ile uzaklaştırıldıktan sonra kromojen eklenerek, 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Oluşan renk reaksiyonu durdurma solüsyonu ilavesiyle durduruldu. 450 nm'de ELISA okuyucuda (ChroMate 4300 Microplate Reader; Palm City, FL, USA) örneklerin absorbansları ve konsantrasyonları ayrı ayrı okundu. Absorbansları okunan ve değerleri bilinen standartlar yardımıyla çizilen standart eğriden hesaplanan konsantrasyon değerleri otomatik olarak okunan konsantrasyonlarla karşılaştırıldı. TGF-β1 düzeylerinin birimi pg/ml'dir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için, median ve aralık olarak verildi. Değişkenler gruplar arasında Mann-Whitney U testi, Student-T testi ve X² testi kullanılarak karşılaştırıldı. Genel sağkalım (GS) süresi tedavi başlangıç tarihinden son kontrol tarihi veya ölüm tarihine kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım analizi ve sağkalım ile histopatolojik bulguların karşılaştırılması için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

Sağkalım farkları log-rank testi ile analiz edildi. P değeri $\leq 0,05$ olduğu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Bu çalışmada yer alan hastaların klinikopatolojik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Ortalama yaş 59 (aralık, 32-84)’du. Hastaların %61’i erkek, %70’inin performans durumu iyi (0-1) ve %68’inde tümör pankreas başı bölgesinde lokalizeydi. Cerrahi

uygulanan 9(%27) hastanın, 5(%15)’ine pankreatikoduodenektomi operasyonu ve 4 (%12)’üne palyatif cerrahi uygulandı. Metastaz bölgesi dağılımı şu şekildeydi: karaciğer, n=19 (%83); periton, n=5 (%22); batin içi lenfadenopati, n=4 (%17); kemik n=2 (%9), akciğer n=2 (%9), sürrenal n=1 (%4) ve cilt/ciltaltı n=1 (%4). Metastatik hastalığa sahip (n=23, %70) hastaların büyük bir kısmına (n=20, %87) kemoterapi verildi. Kemoterapi alan hastaların %45’inde tedaviye cevap alındı.

Tablo-1: Hasta ve hastalık özellikleri

Değişkenler	n
Hasta sayısı	33
Yaş, yıl	
Ortanca (aralık)	59 (32-84)
Cinsiyet	
Erkek/kadın	20/13
Performans durumu	
0/1/2/3	4/19/5/5
Kilo kaybı	
Var/yok	26/4
Sarıklık	
Var/yok	9/22
Tümör boyutu	
Küçük (<40 mm)/büyük (≥ 40 mm)	14/14
Lokalizasyon	
Baş/korpus-kuyruk	21/10
Kemoterapiye cevap	
Var (PC veya SH)/yok (PH)	9/11
Metastaz	
Var/yok	23/10
Beyaz kan hücresi (WBC)	
Normal (<10.000/mm ³)/yüksek (>10.000/mm ³)	19/11
Hemoglobin (Hb)	
Düşük (<12 g/dl)/normal (>12g/dl)	9/22
Platelet sayısı (PLT)	
Düşük (<150.000/mm ³)/normal (>150.000/mm ³)	5/26
Laktat dehidrogenaz (LDH)	
Normal (<450 IU/ml)/yüksek(>450 IU/ml)	21/8
Albumin	
Düşük (<4 gr/dl)/normal (>4 gr/dl)	10/17
Karsinoembryonik antijen(CEA)	
Normal (<5 ng/ml)/yüksek (>5 ng/ml)	19/10
Karbonhidrate antijen (CA 19-9)	
Normal (<38 U/ml)/yüksek(>38 U/ml)	7/22

PC: parsiyel yanıt, SH: stabil hastalık, PH: progresif hastalık

Tablo 2: Serum TGF-β1 düzeylerinin hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Belirteç	Hasta grubu (n=33)		Kontrol grubu (n=30)		P değeri
	Ortanca	Aralık	Ortanca	Aralık	
TGF-β1 (pg/ml)	101.23	24.70-874.50	19.90	8.30-104.60	<0.001

PA olan hastaların serum TGF-β1düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PA’lı hastalarda serum TGF-β1 düzeyi 101,23 (24,70-874,50) iken, kontrol grubunda 19,90 (8,30-104,60) pg/ml

olduğu görüldü (p<0,001) (Tablo 2). Serum TGF-β1 düzeyleri ile klinikopatolojik değişkenler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 3). Ortalama takip süresi 26 (aralık, 1-184) haftaydı. Takip

Pankreas adenokarsinomu ve serum TGF-β1 düzeyleri

süresinin sonunda, tüm hastalar hastalık nedeniyle yaşamını yitirdi. Medyan GS'nin, 42 (%95 Güven Aralığı (GA): 26-58) hafta, 1 yıllık GS oranının %24 (%95 GA: 10-39) olduğu tespit edildi. İleri yaş, performans durumu düşüklüğü, metastatik hastalık ve kemoterapi

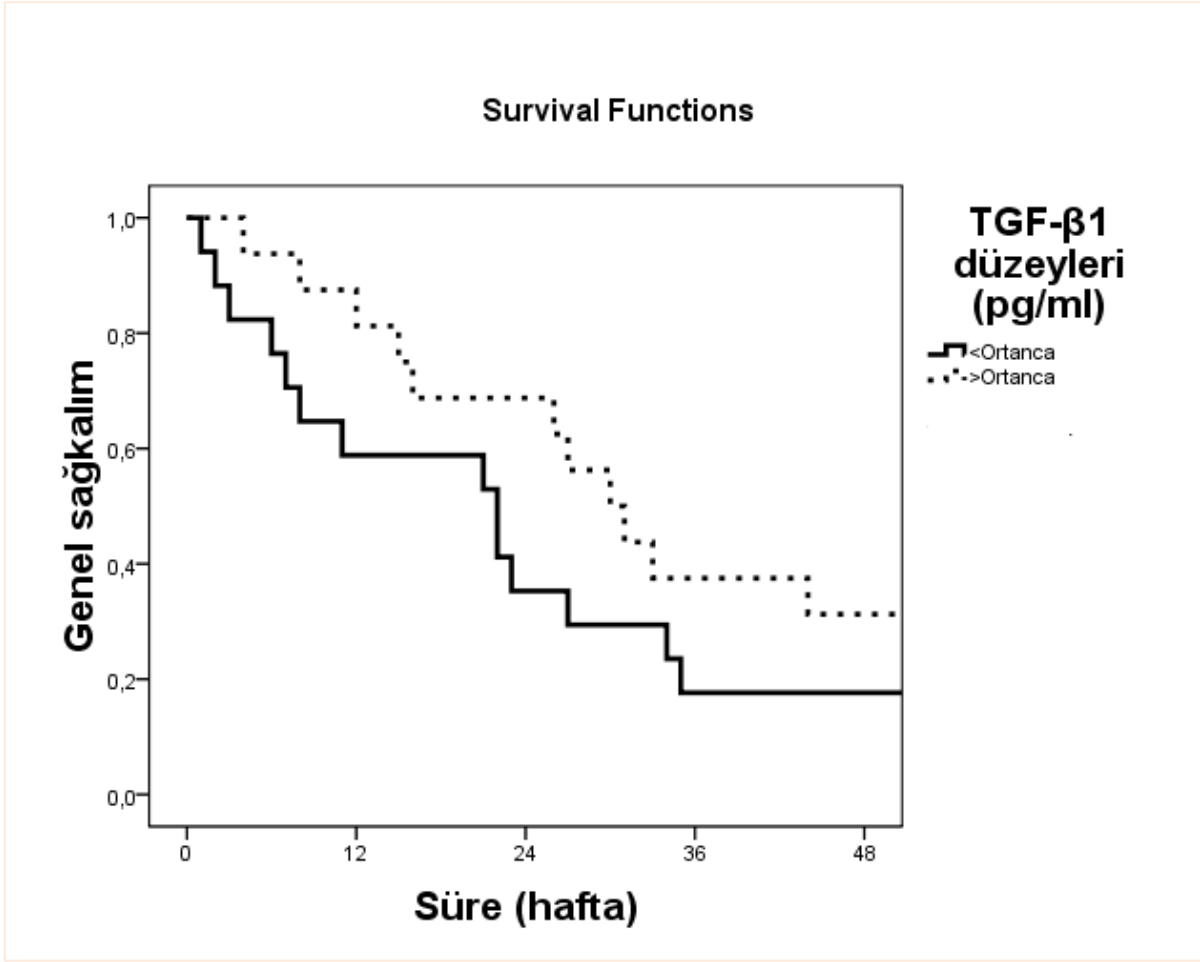
cevapsızlığının GS süresi üzerine olumsuz etkisi olduğu belirlendi (sırasıyla, p=0,008, p=0,002, p=0,008 ve p=0,03) (Tablo 4). Serum TGF-β1 düzeyi ile GS arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,09) (Şekil 1).

Tablo-3: Serum TGF-β1 düzeylerinin klinikopatolojik değişkenlere göre değerlendirilmesi

Değişkenler	TGF-β1 Ortanca (aralık) (pg/ml)	P değeri
Yaş, yıl		
Genç (<60)	126.73 (58.79-451.20)	0.19
Yaşlı (>60)	89.78 (24.70-874.50)	
Cinsiyet (p)		
Erkek	99.73 (36.78-874.50)	0.60
Kadın	124.57 (24.70-451.20)	
Performans durumu		
İyi (0-1)	124.57 (36.78-874.50)	0.62
Kötü (2-3)	98.23 (24.70-451.20)	
Kilo kaybı		
Var	94.01 (24.70-874.50)	0.33
Yok	125.64 (101.23-421.56)	
Sarılık		
Var	89.78 (58.46-874.50)	0.85
Yok	112.90 (24.70-421.56)	
Lokalizasyon		
Baş	89.78 (24.70-874.50)	0.72
Gövde-kuyruk	125.71 (58.79-250.25)	
Tümör büyüklüğü		
Küçük	137.69 (58.46-874.50)	0.08
Büyük	81.36 (24.70-314.20)	
Metastaz		
Var	98.23 (24.70-451.20)	0.11
Yok	166.78 (58.46-874.50)	
Karaciğer metastazı		
Var	98.23 (24.70-451.20)	0.79
Yok	95.51 (69.78-250.25)	
Hemoglobin düzeyi		
Düşük	72.38 (24.70-421.56)	0.32
Normal	99.78 (36.78-367.45)	
Lökosit düzeyi		
Yüksek	114.05 (58.79-451.20)	0.46
Normal	101.23 (24.70-874.50)	
Platelet düzeyi		
Düşük	124.57 (24.70-367.45)	0.92
Normal	95.51 (36.78-874.50)	
Albumin düzeyi		
Düşük	126.75 (36.78-451.20)	0.58
Normal	100.51 (24.70-874.50)	
Laktat dehidrogenaz düzeyi		
Yüksek	202.53 (24.70-874.50)	0.26
Normal	99.78 (36.78-421.56)	
CEA düzeyi		
Yüksek	94.00 (36.78-451.20)	0.68
Normal	101.23 (24.70-874.50)	
CA 19-9 düzeyi		
Yüksek	128.31 (36.78-421.56)	0.10
Normal	81.26 (24.70-314.20)	
Kemoterapiye cevap		
Var	85.62 (24.70-367.45)	0.22
Yok	101.23 (65.36-421.56)	

Tablo-4: Serum TGF- β 1 düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri

Değişkenler	Sağkalım Ortanca (\pm SD) (hafta)	1-yıllık sağkalım (%) (\pm SD)	P değeri
Yaş, yıl			
Genç (<60)	58.3 (13.1)	38.9 (11.5)	0.008
Yaşlı (>60)	21.8 (6.6)	NR	
Cinsiyet			
Erkek	49.9 (12.6)	30.0 (10.2)	0.21
Kadın	29.0 (7.5)	NR	
Performans durumu			
İyi (0-1)	53.6 (10.9)	34.8 (9.9)	0.002
Kötü (2-3)	15.6 (3.6)	NR	
Kilo kaybı			
Var	36.7 (6.6)	23.1 (8.3)	0.34
Yok	74.5 (41.5)	NR	
Sarılık			
Var	41.6 (18.8)	22.2 (13.9)	0.46
Yok	41.9 (7.8)	27.3 (9.5)	
Lokalizasyon			
Baş	48.3 (11.8)	28.6 (9.9)	0.54
Gövde-kuyruk	34.4 (10.4)	NR	
Tümör büyüklüğü			
Küçük	42.1 (9.4)	21.4 (11.0)	0.37
Büyük	36.4 (8.9)	NR	
Metastaz			
Var	26.5 (5.9)	NR	0.008
Yok	76.7 (20.3)	50.0 (15.8)	
Karaciğer metastazı			
Var	30.0 (6.8)	NR	0.02
Yok	9.5 (4.6)	NR	
Hemoglobin düzeyi			
Düşük	41.1 (11.5)	NR	0.66
Normal	32.1 (7.0)	NR	
Lökosit düzeyi			
Yüksek	38.2 (12.2)	NR	0.67
Normal	34.5 (7.2)	22.7 (8.9)	
Trombosit düzeyi			
Düşük	27.5 (9.0)	NR	0.59
Normal	37.2 (7.1)	23.1 (8.3)	
Albumin düzeyi			
Düşük	30.9 (8.8)	NR	0.79
Normal	32.8 (8.7)	NR	
Laktat dehidrogenaz düzeyi			
Yüksek	24.5 (12.2)	NR	0.06
Normal	38.3 (6.8)	23.8 (9.3)	
CEA düzeyi			
Yüksek	30.1 (9.4)	NR	0.66
Normal	36.8 (7.7)	26.3 (10.1)	
CA 19-9 düzeyi			
Yüksek	32.5 (6.0)	NR	0.63
Normal	40.8 (16.0)	NR	
Kemoterapiye cevap			
Var	48.1 (11.4)	NR	0.03
Yok	23.1 (8.9)	NR	
TGF- β 1			
<Ortanca	28.2 (7.3)	NR	0.09
>Ortanca	51.9 (12.5)	31.3 (11.6)	



Şekil-1: Serum TGF-β1 düzeylerinin genel sağkalım üzerine etkileri (p=0,09)

TARTIŞMA

TGF-β1'in, normal dokularda büyümeyi inhibe edici etkisi bulunurken; kanserde bu inhibitör etkinin ortadan kalkıp protonkojenik özellik kazanabileceği bildirilmiştir (2,8). TGF-β1'in protonkojenik etkisini, esas olarak epitelial mezenkimal dönüşümü (EMT) teşvik ederek oluşturduğu ortaya konmuştur. Bu etki mekanizması, ayrıca PA'nın progresyonundan, invazyonundan ve gemisitabin bazlı kemoteraplere direncinden sorumlu tutulmuştur. TGF-β1 inhibitörlerinin kullanımının PA'da hastalığın invazyonunu ve metastazını azalttığı prelinik çalışmalarda gösterilmiştir (2,9). Bir diğer çalışmada ise TGF-β1'in yüksek ekspresyonunun PA'de invazyonu ve akciğer metastazını artırdığı tespit edilmiştir (10). İlk olarak 1999'da prelinik çalışmayla kinaz aktivitesi olan proteinlerin [mothers against decapentaplegic homolog transcription factor (SMAD)] rol oynadığı efektör sinyal yolağı ile TGF-β1 arasında ilişki ortaya konmuştur. SMAD grubu proteinlerin pankreas kanserinde yaklaşık %50 oranında kaybolduğu gösterilmiştir. Bu kayıplarla beraber TGF-β1'in aksesuar yolağtan uyarıldığı ve büyümenin inhibe edilerek tümör süpresör etkinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (2,11). TGF-β1'in protonkogen veya tümör süpresör gibi davranabilme özelliği, tümörün evresine ve hücreli ilişkiye göre değişmekte ve erken evrede tümör süpresör etki, ileri evrede protonkojenik etki oluşturduğu kabul edilmektedir (11).

Literatürdeki TGF-β1'in PA'daki prelinik ve serum çalışmaları ile klinik önemini araştıran çalışmalara bakacak olursak; bir çalışmada yüksek TGF-β1 ekspresyonun PA'da bağımsız prognostik faktör olarak uzun sağkalımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (12). Benzer sonuçlar, diğer bir çalışmada da konfirme edilmiştir (13). Fakat, bazı çalışmalarda bu bilgi konfirme edilememiştir (14,15). Japonya'da yapılan 85 PA'nın incelendiği bir çalışmada, serum TGF-β1 düzeylerinin diagnostik değerinin olduğu ve diğer etkili faktör ayarlandıktan sonra göreceli riskin 2,5 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (16). MD Anderson Kanser Merkezinin yüksek hasta katılımıyla yaptığı bir çalışmada, 91 PA'lı hastasının immünohistokimyasal teknikle TGF-β1 ekspresyon düzeyleri ve 644 PA'lı hastanın serum TGF-β1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Aşırı ekspresyonun sağkalımla ilişkisi bulunmamış; ancak ileri evre hastalıkta ve yüksek serum düzeylerinin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak, literatürdeki çelişkili sonuçlar göz önüne alındığında çalışmamız literatürdeki çoğu çalışmayla uyumlu olarak serumda TGF-β1 düzeylerinin diagnostik değeri olduğunu (p<0,001) ve yüksek düzeylerin daha iyi genel sağkalımı predikte etmekte anlamlılıktan çok uzak olmadığını tespit ettik (p=0,09).

Araştırma sonuçlarımızdan yola çıkarak, gelecekte PA'lı hastalardan sistemik tedavi öncesi, ortası ve sonunda elde edilen serumlarda ölçülen TGF-β1

düzeylerindeki değişimin tespiti ile kanser tedavisi sonucu elde edilen volümetrik küçülmenin yanında, biyokimyasal değişimlerin de erken tedavi cevabını değerlendirmede kullanılıp kullanılmayacağını araştıran, daha geniş hasta katılımlarının sağlandığı çalışmaların gerekli olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. CA Cancer J. Clin 2008;58:71-96.
- 2- Ansari D, Rosendahl A, Elebro J, Andersson R. Systematic review of immunohistochemical biomarkers to identify prognostic subgroups of patients with pancreatic cancer. Br J Surg 2011;98(8):1041-55.
- 3- Sheen-Chen SM, Chen HS, Sheen CW, Eng HL, Chen WJ. Serum levels of transforming growth factor b1 in patients with breast cancer. Arch Surg 2001;136:937-40.
- 4- Shim KS, Kim KH, Han WS, Park EB. Elevated serum levels of transforming growth factor-b1 in patients with colorectal carcinoma. Cancer 1999;85:554-61
- 5- Tas F, Yasasever CT, Karabulut S, Tastekin D, Duranyildiz D. Serum transforming growth factor-beta1 levels may have predictive and prognostic roles in patients with gastric cancer. Tumour Biol 2015;36(3):2097-103
- 6- Ivanovic V, Melman A, Davis-Joseph B, Valcic M, Geliebter J. Elevated plasma levels of TGF-b1 in patients with invasive prostate cancer. Nat Med 1995;1:282-4.
- 7- Tas F, Karabulut S, Yasasever CT, Duranyildiz D. Serum transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) levels have diagnostic, predictive, and possible prognostic roles in patients with melanoma. Tumour Biol 2014;35(7):7233-7.
- 8- Javle M, Li Y, Tan D, Dong X, Chang P, Kar S, et al. Biomarkers of TGF- β signaling pathway and prognosis of pancreatic cancer. PLoS One 2014;9(1):85942.
- 9- Lou C, Zhang F, Yang M, Zhao J, Zeng W, Fang X, et al. Naringenin decreases invasiveness and metastasis by inhibiting TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells. PLoS One 2012;7(12):50956.
- 10- Song L, Wang P, Tian Y, Chang D, Li K, Fan Y, et al. Lung metastasis of pancreatic carcinoma is regulated by TGF β signaling. Tumour Biol 2015;36(4):2271-6.
- 11- Kleeff J, Friess H, Simon P, Susmallian S, Büchler P, Zimmermann A, et al. Overexpression of Smad2 and colocalization with TGF-beta1 in human pancreatic cancer. Dig Dis Sci 1999;44:1793-802.
- 12- Hashimoto K, Nio Y, Sumi S, Toga T, Omori H, Itakura M, et al. Correlation between TGF-beta1 and p21 (WAF1/CIP1) expression and prognosis in resectable invasive ductal carcinoma of the pancreas. Pancreas 2001;22:341-47.
- 13- Nio Y, Omori H, Hashimoto K, Itakura M, Koike M, Yano S, et al. Immunohistochemical expression of receptor-tyrosine kinase c-kit protein and TGF-

beta1 in invasive ductal carcinoma of the pancreas. Anticancer Res 2005;25:3523-29.

- 14- Culhaci N, Sagol O, Karademir S, Astarcioglu H, Astarcioglu I, Soy Turk M, et al. Expression of transforming growth factor-beta-1 and p27Kip1 in pancreatic adenocarcinomas: relation with cell-cycle-associated proteins and clinicopathologic characteristics. BMC Cancer 2005;5:98.
- 15- Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. Cancer Immunol Immunother 2006;55:684-98.
- 16- Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A, Obata Y, Yagyu K, Inaba Y, et al. JACC Study Group. Serum transforming growth factor-beta1 levels and pancreatic cancer risk: a nested case-control study (Japan). Cancer Causes Control 2006;17(8):1077-82.