



Pankreas Kanserinin Değiştirilebilir Risk Faktörleri: Karsinomun Kralından Kaçınılabilir mi?

Modifiable Risk Factors for Pancreatic Cancer: Can the King of Carcinoma Be Avoided?

Çağatay AYDOĞAN^{1,2}, Hülya YILMAZ-AYDOĞAN²

ÇA: 0000-0001-7520-070X HYA: 0000-0002-8837-6664

¹ İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

² Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Pankreas salgıladığı sindirim enzimleri ve düzenleyici hormonlar nedeniyle önemli görevleri olan bir organdır. Pankreasta kanserin de dahil olduğu bir takım endokrin ve ekzokrin hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Büyük organ tümörleri arasında %10 civarında 5-yıllık sağkalım ile en düşük yüzdeye sahip olan pankreas kanseri, agresif, geç tanı konulan, kötü prognozlu bir kanser türüdür. Hastaların çoğunda ileri evreye kadar asemptomatik olarak kalan pankreas kanseri, tedavisi oldukça zor bir hastalık olmaya devam etmekte ve küratif potansiyele sahip tek tedavi yöntemi olan cerrahi operasyon, hastaların yalnızca küçük bir kısmında uygulanabilmektedir. Pankreas kanseri riski tüketilen günlük sigara miktarı ve tüketilen yıl süresine bağlı olarak göreceli olarak yükselmekte, sigaranın bırakılması ise bu riski düşürmektedir. Ayrıca, vücut kitle indeksindeki artış, obezite süresi, pankreatit, aşırı alkol tüketimi, diyabet ve bozulmuş açlık glukozu da pankreas kanseri riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Buna karşın, genetik yatkınlık açısından farkındalığın sağlanması ve risk faktörlerinden kaçınmanın toplum bazında hastalığın prevalansını düşürmek için önemli katkı sağlayabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle tedaviye yönelik yapılan yoğun araştırmalar yanında pankreas kanseri gelişimini sınırlamak amacıyla değiştirilebilir risk faktörleriyle ilişkili yapılacak çalışmaların önemi açıkça anlaşılmaktadır. Bu amaçla hazırladığımız derlemede güncel literatür ışığında değiştirilebilir risk faktörlerine dair çalışmalar incelenmiş ve bu faktörlerin Türkiye'deki dağılımı değerlendirilmiştir. Çalışmamız diğer bütün faktörler göz ardı edildiğinde bile, değiştirilebilir risk faktörlerinden obezite, diyabet ve sigara kullanım oranlarındaki artışın önümüzdeki yıllarda Türkiye'de pankreas kanseri prevalansında artışla sonuçlanabileceğini öngörmektedir.

Anahtar Kelimeler: kanser, pankreas duktal adenokarsinomu, risk faktörleri, sigara, obezite, diyabet

Abstract

The Pancreas, a vital organ due to its production of digestive enzymes and regulatory hormones, can be affected by various endocrine and exocrine diseases, including cancer. Pancreatic cancer (PC), which has the lowest 5-year survival rate of approximately 10% among major organ tumors, is an aggressive, late-diagnosed, poor-prognosis type of cancer. PC typically remains asymptomatic until the advanced stage in most patients, making it challenging to reheat. Surgery remains the sole treatment modality with the potential for curative outcomes; however, it is applied only to a small percentage of patients. The risk of PC has been affirmed due to the rise in daily cigarette consumption and smoking duration, whereas quitting smoking yields the contrary effect. Moreover, factors such as higher body mass index, longer-term obesity, history of pancreatitis, excessive alcohol consumption, diabetes, and impaired fasting glucose are all linked to an increased risk of PC. Increasing awareness of genetic predisposition and avoiding such risk factors may significantly help in reducing this disease's prevalence in society. In addition to conducting extensive research on treatment options, studying modifiable risk factors that help limit PC development is crucial. This review examines recent studies on these risk factors and evaluates their distribution in Turkey. Our analysis suggests—even when other factors are not considered—that the rising rates of obesity, diabetes, and smoking (modifiable risk factors) are likely to lead to an increase in the prevalence of PC in Turkey in the coming years.

Keywords: cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, risk factors, smoking, obesity, diabetes



Giriş

Pankreas hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonları olan, J-harfî şeklinde ve karın bölgesinin arka kısmında bulunan bir salgı bezidir. Anatomik olarak baş, boyun, beden ve kuyruk olmak üzere dört kısma ayrılan pankreas midenin arkasında bel bölgesinin L1 ve L2 omurlarının hizasında bulunur. Pankreasın baş kısmı duodenumun eğrisinin iç kısmıyla temas halindeyken, beden ve kuyruk az bir eğimle yukarıya doğru 12-15 cm boyunca uzanarak dalağın hilumuna değer (1,2). Pankreasın toplam hücrelerinin yaklaşık %2'sini oluşturan, glukagon, insülin, somatostatin ile pankreatik polipeptit üreten endokrin hücreler ve geri kalanını oluşturan, salgıladığı yardımcı sıvılar ve enzimlerle besinlerin sindirimine ve emilimine yardımcı olan ekzokrin hücreler, vücut homeostazının korunmasında oldukça önemlidir (3-5). Salgıladığı sindirim enzimleri ve düzenleyici hormonlar nedeniyle önemli görevler üstlenen pankreasla ilişkili endokrin ve ekzokrin hastalıklar arasında mortalite oranı en yüksek olan pankreas kanseridir (3,6).

Büyük organ tümörleri arasında %10 civarında 5-yıllık sağkalım ile en düşük yüzdeye sahip, agresif, geç tanı konulan, kötü prognozlu ve oldukça agresif bir kanser türü olan pankreas kanseri, dünya genelinde kanser-nedenli ölümlerde 6. sırada yer almaktadır (7-10). Görülme sıklığı olarak tüm kanser türleri arasında 12. sırada olmasına rağmen mortalitede 6. sırada olması düşük sağ kalımdan kaynaklanmakta ve agresif karakterini göstermektedir (9). Görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde daha fazla olan pankreas kanseri hastalarının tanı aldıkları medyan yaş 71'dir (11,12). Yaşlanan nüfusa sahip gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önümüzdeki yıllarda daha fazla pankreas kanseri hastası olacağı öngörülmektedir (7,13). Bunlar arasında, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupada önümüzdeki 10 yıl içinde pankreas kanserine bağlı ölümlerin kanser-nedenli ölümlerde 2.sıraya yükseleceği bildirilmiştir (14,15). Pankreas kanseri hastalarında beklenen yaşam süresinin ortalama 14,7 yıl kısaldığı rapor edilmiştir (16). Önümüzdeki yıllarda hem yeni vaka sayısının hem de mortalitenin artması beklenen pankreas kanserinin %85-95'lik oranla en sık görülen – bu nedenle zaman zaman pankreas kanseriyle eş anlamlı olarak da kullanılan – tipi pankreas duktal adenokarsinomu (PDAK)'dur (9,11,17,18).

Adenokarsinom salgı bezi özelliği gösteren dokular-

daki epitel hücrelerinde ortaya çıkan bir kanser türüdür. Agresifliği ve düşük sağkalımı ile 'karsinomun kralı' olarak kabul edilen PDAK, ekzokrin pankreasın dukt (kanal) hücrelerinin normal olmayan şekilde çoğalması sonucu tümör oluşturmaya ile gelişmektedir (19,20). PDAK, asinardan duktal metaplaziler veya pankreatik intraepitelyal neoplaziler gibi öncül lezyonlardan genetik değişimlerin de dahil olduğu malin özelliklerin birikmesi sonucu oluşur (21-23). Hastaların çoğunda ileri evreye kadar asemptomatik olarak kalan PDAK, vakaların %80'inde cerrahi operasyonun mümkün olmadığı zamanda tanı alır (24-26). Hastalığa özgü semptomların olmaması ve erken evrelerde yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip (aynı zamanda sağlık sistemine ağır yük getirmeyecek) biyobelirteçlerin hala tanımlanamaması erken tanı konulamamasının en önemli sebepleri olarak gösterilmektedir (25,27,28).

Genomik ve diğer moleküler analizler, pankreas tümörlerinin ilk oluşumundan metastatik aşamaya kadar geçen sürenin yaklaşık 19 yıl alabileceğine işaret etmektedir (11,29). Bu durum erken teşhis için bir fırsat gibi görünse de pek çok çalışmaya ve kullanılan değişik yaklaşımlara rağmen günümüze kadar PDAK tanısı için kullanılabilecek yüksek özgüllük ve duyarlılıkta bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından, nispeten düşük özgüllük ve duyarlılık değerlerine sahip olmasına rağmen onaylanmış ve klinikte kullanılan tek PDAK belirteci "CA19-9" olarak isimlendirilen bir antijendir (27,30-33). Üstelik teşhis sonrasında tedavi süreci oldukça zor bir hastalık olan PDAK için küratif potansiyele sahip tek tedavi yöntemi olan cerrahi operasyon, hastaların yalnızca küçük bir kısmında uygulanabilmektedir (19,34-36). Bu nedenle günümüzde hala zor tedavi edilen ve düşük sağkalımlı bir hastalık olan PDAK'tan korunmada, bireysel genetik yatkınlık ve özellikle risk faktörleri farkındalığının oluşturulması oldukça önemlidir (37).

Bu derlemede, literatürdeki son bilgiler ışığında pankreas kanseri için var olan çevresel veya değiştirilebilir risk faktörleri ele alınacaktır (9,10). Yaş, cinsiyet, bazı genetik varyasyonların varlığı, kan grubu, Peutz-Jeghers sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu, Ataksi-telenjektazi, Von-Hippel-Lindau sendromu gibi spesifik genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve pankreas kanseri dışında diğer kan-

serlerle de ilişkili olduğu bilinen genetik hastalıkların da yer aldığı değiştirilemeyen risk faktörleri bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır (17,38,39).

Pankreas Kanseri Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Pankreas kanserinin risk faktörlerine dair yapılan çalışmalarda beş faktör öne çıkmaktadır: tütün ve sigara ürünlerinin içilmesi, aşırı kilo ve obezite, diyabet, pankreatit ve alkol tüketimi.

Sigara Kullanımı

Sigara dumanı, nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, alkilleyici ajanlar ve uçucu organik bileşikler gibi karsinojenler barındırmaktadır (40,41). Bu karsinojenler proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlara sebep olmanın yanı sıra sigara dumanı tarafından indüklenmiş kronik inflamasyona da sebep olmaktadır (42). Sigarada bulunan karsinojenlerin DNA hasarını ve bazı pro-tümörojenik sinyal yollarının aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (43,44).

Pankreas kanseriyle ilgili yapılan çalışmalarda en kabul görmüş risk faktörü olan sigara kullanımı hastalık riskini 1,5 ila 2 kat arttırmaktadır (45,46). 2008 yılında yapılan 82 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, hala sigara içenlerde pankreas kanseri için göreceli risk oranının 1,74 arttığı ve sigarayı bıraktıktan sonra en az 10 sene boyunca riskin devam ettiği bulunmuştur (46). 2018 yılında yapılan 87 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz verileri göre ise hala sigara içenlerde göreceli risk oranının 1,8 olduğu, günde birkaç sigara içmenin bile riski arttırdığı ve içmeye başladıktan sonra 30 yıl boyunca riskin istikrarlı olarak arttığı bildirilmiştir (47). Uluslararası Pankreas Kanseri Kohort Konsorsiyumu'nun 1.481 pankreas kanseri hastası ve 1.539 kişilik kontrol grubunun dahil ettiği vaka kontrol çalışmasında ise günde içilen sigara miktarının riski arttırdığı, hala sigara içenlerin hiç içmeyenlere göre 1,77 kat artmış pankreas kanseri riskine sahip olduğu ve ancak sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra riskin hiç içmeyenlerin seviyesine geldiği bildirilmiştir (48). Yine 6.507 hastanın dahil edildiği benzer çalışmada, araştırmacılar sigara içenlerde pankreas kanseri risk oranının içmeyenlere göre 2,2 olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, günlük içilen sigara miktarının artışıyla riskin yükseldiği, sigaraya başlama yaşının risk oranını değiştirmediği ve sigarayı bıraktıktan sonra 20

yıl boyunca riskin azaldığı bildirilmiştir (49). Günlük tüketilen sigara miktarı ve sigara içilen süredeki artışın pankreas kanseri riskini göreceli olarak arttırdığı ve sigarayı bırakmanın zamanla riski düşürdüğü bu çalışmaların ortak noktaları olarak öne çıkarılabilir.

Avrupa dışında yapılan sınırlı sayıda çalışmaların birinde, Japon popülasyonunda sigara içenlerin pankreas kanseri göreceli risk oranı içmeyenlere göre erkeklerde 1,59 iken kadınlarda 1,81 olarak bildirilmiştir (50). Kadınlarda daha yüksek tespit edilen risk oranının farklı toplumlarda da gözlemlendiğini vurgulayan araştırmacılar cinsiyete göre risk oranının değişim sebeplerinin araştırılmasının dikkate değer olacağını önermiştir. Bu sonuçlara göre, kadınlarda sigara içme oranının arttığı ülkelerde pankreas kanseri riskinin daha hızlı artabileceği öngörülebilir. Türkiye'de, TÜİK verilerine göre, 15 yaş üstü nüfusta %28,3 olan sigara içme oranı, kadınlarda 2012 yılından 2022 yılına kadar %10,8'den %15,5'e ulaşmıştır [51]. TÜİK çalışması günlük içilen ortalama sigara miktarı verilerini içermese de günde birkaç sigara içenlerde bile risk artışı dikkate alındığında bu kişilerin çoğu için pankreas kanseri riskinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı söylenebilir (47,51). Sigara içenlerin oranındaki artışın devam etmesi diğer faktörlerden bağımsız olarak toplumdaki pankreas kanseri riskini arttırmaktadır. Bu araştırmalar sigara kullananlarda pankreas kanseri gelişme riskinin hiç kullanmayanlara göre daha fazla olduğunu ve sigarayı bırakmanın, özellikle 10 yıl boyunca hiç içilmemesinin, riski zamanla azalttığını işaret etmektedir.

Obezite

Pankreas kanseriyle ilişkilendirilmiş bir diğer önemli faktör ise vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'den fazla olması olarak tanımlanan obezitedir (11,52,53). Obezite genellikle adipoz dokusundan salgılanan immün sistemin araçları olan sitokinler ve bazı düzenleyici hormonların yağ yoğun bölgelerde reaktif oksijen türlerini arttırarak sistemin tamamını etkileyen ve kronik inflamasyona neden olan bir durumdur (11,54-56). Ortaya çıkan inflamasyon otofaji mekanizmasını bozmakta ve PDAK oluşumu ve gelişimi için gerekli şartların oluşmasına yol açabilmektedir (57). Obezite ektopik pankreatik yağ birikimi ve pankreas steatozundaki etkileri nedeniyle de malin lezyonlar ve pankreas kanseriyle ilişkilendirilmektedir (58).

Diğer bütün faktörler dışlandığında VKİ'si 30 kg/m²'nin üstündeki kişilerin pankreas kanseri açısından 23 kg/m²'nin altındakilere göre göreceli risk oranı 1,72 olarak bildirilmiştir (59). 21 çalışmanın ve 8062 pankreas kanser hastasının dahil edildiği bir analizde araştırmacılar VKİ'deki her 5 kg/m² artışın pankreas kanseri risk oranını 1,12 arttırdığını hesaplamışlardır (60). Benzer bir diğer çalışmada da her 5 kg/m² artışın risk oranını 1,20 arttırdığı bildirilmiştir (61). 2.170 pankreas vakasının dahil edildiği havuzlanmış verilere göre ise, VKİ'nin en yüksek olduğu çeyreklik dilimdeki grupla en düşük olduğu çeyreklik arasındaki göreceli risk oranı 1,33 olarak rapor edilmiştir (53). Genç yetişkinlikte kilolu (25 < VKİ < 30) veya obez olmanın hem pankreas kanserine yakalanma ihtimalini arttırdığı hem de kanserin başlama yaşını erkene çektiği ve obez olarak geçirilen her 10 yılın riski diğer koşullardan bağımsız olarak 1,06 arttırdığı bildirilmiştir (62-64). Pankreas kanseri açısından değerlendirildiğinde VKİ'deki artış, obezite başlama yaşı ve obez olarak geçirilen sürenin uzunluğunun riski arttırdığı çok sayıda çalışma ile doğrulanmasına karşın, normal kiloya düşmenin bu riski ne kadar sürede nasıl değiştirdiğine dair yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Türkiye'de obezite oranı düzenli olarak artış göstermektedir. Türkiye'de 15 yaş üzeri obez ve pro-obez (aşırı kilolu) bireylerin (VKİ'si 25 kg/m² büyük olan herkes) toplamı, kadın ve erkeklerde 2008'de sırasıyla %45,9 ve %49,1 iken, 2022'de %54,5 ve %57,2 olmuştur. (51). Erken yaşlardaki obezitenin ve obez olarak geçirilen sürenin pankreas kanserine yakalanma ihtimalini arttırdığı düşünüldüğünde, Türkiye'de PDAK tanısı alanların sayısının önümüzdeki on yıllarda diğer bütün etkenler dışarıda bırakıldığında bile artabileceğini öngörmek mümkündür. Obezite tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte ayrıca bir diğer risk faktörü olan diyabetle olan karmaşık ilişkisi dolayısıyla da pankreas kanseri riskini dolaylı olarak arttırabilmektedir (65).

Diyabet

Diyabetin pankreas kanseriyle olan ilişkisi uzun yıllardır bilinmekte ve araştırılmaktadır (66-68). Pankreas kanseri gelişiminde hem risk faktörü olarak hem de patojenisite açısından diyabet araştırmaları, iki hastalığın birbiri için risk faktörü olması ve birbirlerinden bağımsız olarak da gelişebilmesi sebebiyle zorluklar içer-

mektedir (69-71). Pankreas kanseri vakalarının büyük çoğunluğuna ya kanser tanısından 2 sene önce ya da hemen sonra diyabet tanısı konulmaktadır (69,72). Ayrıca yeni-başlangıçlı veya kötüleşen diyabetin pankreas kanserinin habercisi olup erken teşhisine yardımcı olabileceğine dair bulgular da mevcuttur (73-76). Hiperinsülinemi ve insülin-benzeri büyüme hormon düzeylerinde artış ile gelişen diyabet koşullarının, anjiyogenez, hücre proliferasyonu, onkogenik aktivitede artışa neden olup apoptotik mekanizmaları engelleyerek pankreas kanseri patojenezinde yer aldığı önerilmektedir (77-79).

Toplam 36 çalışmada yer alan 9.220 pankreas kanseri hastasının dahil edildiği bir meta-analizde, diyabet risk oranı 1,82 olarak gösterilmiş ve yeni diyabet tanısı almış hastalarda riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (80). Çok katımlı 3 vaka kontrol çalışmasının birleştirilerek 2.192 vaka ve 5.113 kontrolün yer aldığı bir analizdeki bulgular da benzer şekilde bütün hastalar göz önüne alındığında diyabetin pankreas kanseri riskinde artışla ilişkili olduğu ancak tanıdan sonra yıllar geçtikçe risk oranının azaldığı gösterilmiştir (81). Kanser teşhisinden önceki 2 yılda diyabet tanısı alan hastaların dışlandığı bir analizde de pankreas kanseri riskinin 1,40 olduğu ve riskin tanıdan itibaren 9 yıldan sonra anlamlı düzeyin altına düştüğü gözlenmiştir (82). Pankreas kanseri kaynaklı diyabetin etkisini dışlamak için kanser teşhisinden 2 veya daha fazla yıl önce diyabet tanısı almış hastaların yer aldığı bir çalışmada da risk oranının 1,90 olduğu ve diyabet tanısından 20 veya daha fazla yıl sonra riskin 1,30'a düştüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca oral anti-diyabetiklerin uzun süreli kullanımının pankreas kanseri riskini düşürdüğü rapor edilmiştir (83). Yapılan diğer çalışmalar da Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan olan metforminin pankreas kanseri riskini anlamlı ölçüde düşürdüğünü doğrulamaktadır, ancak insülin veya sülfonilüre kullanımında benzer bir etki bulunamamıştır (84,85). Avustralya, Danimarka, Finlandiya, İskoçya ve İsveç'in dahil olduğu 5 ülkenin ulusal kanser kayıtları kullanılarak yapılan bir çalışmada erkeklerde daha çok olmak üzere tip 1 diyabetin pankreas kanseri riskini orta düzeyde arttırdığı gösterilmiştir (86).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Atlası'na göre, Türkiye'de 2011 yılında 3,5 milyon olan diyabet hasta sayısı 2021 yılında 9 milyona yükselmiştir. Bu

verilere göre Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek diyabet prevalansına ve en yüksek vaka sayısına sahiptir ve diyabetli hasta sayısının 2030'da 10,8 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (87). IDF'ye göre Türkiye'de 2021'deki prevalanslar, diyabet için %14,5, bozulmuş glukoz toleransı için %7,9 ve bozulmuş açlık glukozu için %1,7 olarak rapor edilmiştir (87). İlgili raporda ayrıca diyabet olduğu tahmin edilenlerin büyük kısmının klinik olarak tanı almadığı (%41,8) ve yaklaşık 1 milyon kişinin bozulmuş açlık glukozuna sahip olduğu bildirilmiştir (87). Bu verilere dayanarak önümüzdeki yıllarda diyabet ve bozulmuş açlık kan glukozu prevalansının Türkiye'de artacağı dikkate alındığında sigara ve obezitede olduğu gibi, diğer bütün faktörler göz ardı edildiğinde bile önümüzdeki yıllarda diyabete bağlı pankreas kanseri vaka sayısının Türkiye'de artacağı öngörülebilir.

Pankreatit

Pankreasın iltihaplanması olan pankreatit daha yaygın olan ve genellikle safra taşları ve alkol tüketimi kaynaklı olan akut pankreatit ile daha nadir bir sindirim sistemi hastalığı olan kronik pankreatit olmak üzere iki şekilde ortaya çıkmaktadır (88,89). Akut pankreatite enflamasyon ile otofajinin bozulması eşlik eder ve ilk epizottan sonra hastaların yalnızca %8'inde, alkol ile sigara kullanımı ve bazı genlerdeki mutasyonların etkisiyle kronik pankreatite evrilir (90-92). Kronik pankreatit görülen hastaların 60 yaş altında olma oranı %85 iken, pankreas kanseri için aynı oran %10 civarındadır. Kronik pankreatit ve pankreas kanseri insidanslarının birbirine yakın olduğu ve kronik pankreatitin erkeklerde daha sık ortaya çıktığı bildirilmiştir (88).

Herhangi bir pankreatitin pankreas kanseri risk oranı 5,1 ve spesifik olarak kronik pankreatitin ise 13,3 olarak hesaplanmıştır (88). Mevcut kanıtlar önceden-bulunan yani pankreas kanserinin komplikasyonu olarak ortaya çıkmamış kronik pankreatitin pankreas kanseri için güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (93). Kronik pankreatitin pankreas kanseri riskini yükselttiğini savunan bir meta-analizde ayrıca, kronik pankreatit tanısından sonra geçen süre uzadıkça pankreas kanseri riskinin göreceli olarak düştüğü ve tanıdan 5 yıl sonrası için risk faktörünün %8 olduğu bildirilmiştir (94). Başka bir çalışmada ise tanıdan sonraki ilk 2 yılda ilişkinin çok güçlü olması, gerçekte pankreatitin kansere değil de kanserin pankreatite yol açmasından ve/veya pankreas

kanserinin yanlışlıkla pankreatit olarak tanı almasından kaynaklanabileceği ve pankreas kanseri hastalarının yalnızca %6'sında kanser tanısından önce pankreatit geçmişi olduğu önerilmektedir (95). Öte yandan kronik pankreatite eşlik eden obezite, alkol ve sigara kullanımı gibi diğer pankreas kanseri risk faktörlerinin varlığının kanser riskini ihtimalini arttırdığı rapor edilmiştir (96). Akut pankreatitin değerlendirildiği bir meta-analizde, pankreas kanseriyle daha düşük düzeyde bir ilişki bulunmuş, ancak benzer şekilde risk oranının tanıdan sonraki yıllarda düştüğü gözlenmiştir (97). Ayrıca, pankreatit görülen hastaların çok büyük bir kısmında "pankreatit-sonrası diyabet" adı verilen ve son yıllarda pankreas kanseri için daha güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilen bir diyabet alt tipi tanımlanmıştır (98,99). Pankreatitin enflamasyon ve hücre proliferasyonu lehine etkilerinin pankreas kanserine gelişiminde rol oynadığı önerilmektedir (100,101).

Türkiye'de akut ve kronik pankreatit insidansı veya prevalansına dair net bir istatistik veri bulunmamakla birlikte, pankreas kanseri vakalarının yalnızca %1,34'ünün pankreatit kaynaklı olduğu ve yanlış tanının önüne geçmek için diğer klinik/biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerekliliği görülmektedir (88). Yeni görüntüleme teknolojileri yaygınlaşması ve yüksek duyarlılık/özgüllüğe sahip, uygulanabilir diyagnostik biyobelirteçlerin keşfi ile pankreas kanserinin tedavisi için çok değerli olan zamanın pankreatit yanlış tanısıyla kaybedilmesinin önüne geçilebileceği umut edilmektedir.

Alkol Tüketimi

Alkol tüketiminin hesaplanması ve raporlanmasının güçlüğü, aşırı alkol tüketen bireylerin genellikle sigara da kullanmaları dolayısıyla bireysel etkilerin kolayca belirlenememesi ve pankreas risk faktörü olan kronik pankreatitin en yaygın sebebinin aşırı alkol tüketimi olması nedeniyle pankreas kanserinde alkol tüketiminin etkilerinin araştırılmasını ve belirleyici sonuçlara ulaşılmasını zorlaştırmaktadır (42,102). Alkolün kronik pankreatite sebep olması dışında, pankreas kanseri gelişiminde rol oynadığı olası mekanizmalar; enflamasyonu arttırması, etanolün ve bir metaboliti olan asetaldehidin DNA tamir mekanizmasını bozması ve sürekli etanol maruziyetinin pankreas dukt hücrelerini kanser kök hücrelerine benzer fenotipte ekspresyon yapacak şekilde değiştirmesi olarak önerilmektedir (42,103). Pankreas kanseri vakalarında

yapılmış meta-analizler ve prospektif çalışmalar yapılmasına karşın moleküler seviyede oldukça sınırlı çalışma bulunmaktadır. Özellikle pankreas kanserine olabilecek etki mekanizmaların aydınlatılması açısından pankreas dokusunun uzun süreli alkol maruziyetinin etkilerinin araştırıldığı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Küçük ölçekli ve az katılımlı bazı çalışmalarda alkol tüketimiyle pankreas kanseri arasındaki ilişkiye dair tutarlı sonuçlara ulaşılamadıysa da büyük ölçekli çalışmalarda bazı önemli sonuçlara varılmıştır (42). Bunlar arasında, Tayvan'da yapılan tek hastane bazlı vaka kontrol çalışmasında 419 pankreas kanser hastası dahil edilmiş ve çok yüksek tüketimlerde dahi alkol kullanımıyla artan pankreas kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (104). Avustralya'da yapılan küçük ölçekli bir diğer çalışmada, uzun yıllar takip edilen örneklerin 230'una pankreas kanseri teşhisi konulmuş ve hastalar analiz edildiğinde alkol tüketimiyle pankreas kanseri riski arasında bir ilişki rapor edilmemiştir (105). Toplam 2.187 pankreas kanseri hastasının bulunduğu 14 prospektif kohort çalışmasının dahil edildiği bir analizde, günde 30 gram veya daha fazla alkol tüketimiyle pankreas kanseri arasında orta düzeyde bir ilişkinin varlığı ve normal kilolu bireylerde obez bireylere göre bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu rapor edilmiştir (106). 10 vaka kontrol çalışmasının dahil edildiği bir başka analizde ise pankreas kanseri riski açısından günde 1 birim (14.8 ml etanol eşdeğeri) ve daha az içenler veya hiç içmeyenlerle 1 ila 4 birim arası tüketenler arasında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak 9 veya daha fazla birim tüketenlerde pankreas kanseri riskinin 1,6 kat arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu ilişkinin pankreatit geçmişi olanlar çıkarıldığında da devam ettiği gözlenmiştir (107). Hiç sigara içmemiş kişilerde uzun yıllara dayanan ve pankreas kanserine bağlı 6.847 mortalitenin incelendiği prospektif bir başka çalışmada ise etanol oranı yüksek likör içicilerinde 3 bardak veya daha fazla içenlerde pankreas kanser mortalitesinde artış gözlenirken aynı miktar bira ve şarap içenlerde bu ilişki bulunmamıştır (108). 1.149 ekzokrin pankreas kanseri hastasının incelendiği bir çalışmada da hiç sigara içmemiş kişilerde günlük 40 gramdan fazla alkol tüketiminin pankreas kanseri riskini 1,35 kat arttırdığı bildirilmiştir (109). 21 vaka kontrol ve 11 kohort çalışmasıyla yapılan bir meta-analizde yine benzer şekilde diğer bütün etkiler çıkarıldığında 3

birim veya daha fazla içenlerde pankreas kanseri risk oranı 1,22 olarak gösterilmiştir (110). 14 sene 476.106 kanser-olmayan katılımcının incelendiği ve bu sürede 1.283'üne ekzokrin pankreas kanseri tanısı konulan bir çalışmada araştırmacılar, 60 gramdan fazla günlük alkol tüketiminin sigaradan bağımsız olarak pankreas kanseri riskini %77 arttırdığını önermiştir (111). Tüm bu veriler özellikle yüksek etanol oranına sahip alkolü içkilerin günlük olarak aşırı tüketiminin PDAK riskinde göreceli olarak 1,2 ila 1,8 kat arasında bir artışa neden olacağını vurgulamaktadır.

Bununla birlikte, alkol tüketiminin kişiler tarafından bildirildiği, bu çalışmaların genellikle küçük ölçekli çalışmaların birleştirildiği meta-analizler olduğu dikkate alındığında, daha kesin sonuçlar için daha iyi kurgulanmış çok büyük ölçekli ve uzun süreli çalışmaların gerekliliği aşıkardır. Türkiye'de sigara kadar yaygın olmasa da son 10 yıldaki veriler değerlendirildiğinde 15 yaş üzeri nüfusun %10,4 ila %14,9'u arasındaki bir oranının alkol kullandığı ve bunların yaklaşık %75'inin erkek olduğu görülmektedir. Bu istatistiklerde günlük tüketim miktarına erişmek mümkün değildir, ancak hiç alkol kullanmayanların oranının 2014'ten itibaren düzenli olarak yükseldiği gözlenmektedir, ki bu ileride toplumumuzda pankreatit ve pankreas kanseri riskine az da olsa azalma yönünde bir katkı sağlayabilir (51).

Diğerleri

Yukarıda bahsedilen 5 risk faktörünün dışında pankreas kanseri ile ilişkilendirilen diğer faktörler de önerilmiştir.

Bunlar arasında özellikle yüksek miktarda tüketilen kırmızı ve işlenmiş etin, doymuş yağların ve kızartılmış ürünlerin pankreas kanseri riskini arttırabileceği öne sürülmüştür (112-114). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, pankreasta duodenumdakilerle aynı tür bakterilerin bulunduğu geniş bir mikrobiyom olduğu, pankreas mikrobiyotasının onkogenezi indüklediği ve karsinogenezin arttırdığı gibi önemli bilgiler elde edilmiştir (115-117). En son önerilen kanserin ayırt edici özelliklerinden birinin polimorfik mikrobiyomlar olduğu dikkate alındığında, pankreasta da mikrobiyota miktarının ve çeşitliliğinin kanser riskini etkilemesi olası görünmektedir (118,119). Buradaki önemli nokta, hastalarda pankreas mikrobiyotasındaki riskle

Tablo 1 Risk Faktörlerinin Türkiye'deki Maruziyet Yüzdeleri ve Risk Oranları

Risk Faktörü	Türkiye'de Maruz Kalan Popülasyon (%)	Göreceli Risk Oranı
Sigara Kullanımı	28,3	1,2-2,2
Obezite	20,2	1,3-1,7
Diyabet	14,5	1,4-2,0
Pankreatit	<1	2-5
Alkol Tüketimi	12,1	1,2-1,8

ilişkili bakteri türlerinin invaziv olmayan yöntemlerle araştırılmasındaki zorluktur. Riski oldukça artıran bir mikrobiyota tanı konulduğunda belki de oldukça değişmiş olacağından uzun süreli takip çalışmalarının invaziv olmadan yapılması gerekmektedir. Çok yeni olmakla beraber çeşitli yöntemlerle sindirim sistemi mikrobiyotasının değiştirilmesinin pankreas kanseri üzerindeki etkilerinin araştırılması umut vaat eden bir çalışma alanıdır.

Yakın zamanda yapılan fekal mikrobiyota çalışmalarında pankreas kanseri hastalarında bazı bakteri türlerinde artış (*Bacteroidetes*) bazılarında da azalma (*Firmicutes*) tespit edilmiştir (120-122). Ayrıca *Proteobacteria*'nın PDAK'larda bağırsak mikrobiyomunun yarısından fazlasını oysa normal pankreatada sadece %8'ini oluşturduğu (116) ve normal dokulara kıyasla PDAK dokularında *Gammaproteobakterilerin* çok daha bol olduğu gözlenmiştir (123). Daha da önemlisi, spesifik *Gammaproteobakteri* türlerinin *Gemsitabin*'i metabolize edebildiği ve ilacı daha az etkili hale getirdiği saptanmıştır (123). Öte yandan *Streptomyces*, *Saccharopolyspora*, *Pseudoxanthomonas* ve *Bacillus clausii* ile zenginleştirilmiş çeşitli intratümör mikrobiyom imzasının birden fazla hasta kohortunda olumlu sağkalımla ilişkili olduğu, kısa sağkalımlı hastalarda ise baskın bir mikrobiyom tanımlanmadığı bildirilmiştir (124). Özellikle bağırsak ve intratümör mikrobiyomların disbiyozunun PDAK gelişimi ile ilişkisine işaret eden bu veriler, mikrobiyotanın hem tümör mikroçevresinde onkogeneze lokal olarak doğrudan rolünü, hemde PDAK gelişimine katkıda bulunan sistemik bir immün yanıtı tetiklediğini destekleyebilir. Antibiyotik kullanımının PDAK için *Gemsitabin* bazı rejimlerin etkinliğini artırdığını gösteren son çalışmalar bunu doğrularken, ayrıca pankreas kanserinde sistemik mikrobiyal modifikasyonun potansiyel terapötik bir se-

çenek olabileceğini de önermektedir (125,126).

Hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyonlarının da pankreas kanseri riskini arttırdığı az sayıda hastayla gerçekleştirilen çalışmalarda ileri sürülmüştür (127,128). Ancak virüsün pankreasa nasıl ulaştığı ve ne gibi mekanizmalarla pankreas kanseri üzerinde etkili olduğuna dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Son çalışmalarda, opium (haşhaş) kullanımının ve diğer opioidlerin pankreas kanseri riskini arttırdığına dair kanıtlar da bulunmuştur (129,130).

Risk faktörü denince genelde bir hastalığın görülme ihtimalini arttırdığı düşünülse de bu ihtimali azaltan yani hastalığı engelleyici etkenlerde risk faktörü (1'den düşük risk oranıyla) olabilir. Bunlardan biri, yapılan bir meta-analizde, pankreas kanseri için 0.83'lük risk oranına sahip bulunan alerjidir (131). Yapılan diğer çalışmalarla da desteklenen bu durum özellikle astımı olmayan ve atopik bireylerde geçerlidir (131-133). Olası mekanizması ve nedenleri hala araştırılmaktadır. Fiziksel egzersiz ve düşük kalori alımının da pankreas kanseri riskini azalttığı bilinmektedir (59). Tahıl, kuruyemiş, sebze ve meyve tüketiminin de pankreas kanseriyle negatif ilişkisi gösterilmiştir (112,113,134).

Sonuç

Bu derlemede sigara kullanımı, obezite, diyabet, pankreatit ve aşırı alkol tüketimi başta olmak üzere özellikle değiştirilebilir bazı faktörlerin pankreas kanseri riskine etkileri irdelenmiştir.

Bahsedilen 5 risk faktörünün Türkiye popülasyonundaki maruziyet yüzdeleri ve yapılan çalışmalarda bulunan göreceli risk oranları Tablo 1'de özetlenmiştir. Türkiye'de yayımlanmış en son kanser istatistikleri 2018 yılına ait olup pankreas kanseri yaşa standardize edilmiş hız da-

gılımı 100.000 kişide, kadınlarda 3,7 erkeklerde ise 5,6'dır (135). Bu rakamlar dünya ortalamaları olan 100.000 kişide kadınlarda 4,0 erkeklerde 5,5'e oldukça yakındır (9). Bu değerler bir yılda tanı konulan yeni vaka sayısını vermektedir ve bilinen risk faktörlerine maruz kalanların toplum içindeki yüzdesinin artması sonraki yıllarda bu sayıların artacağı yönünde değerlendirilebilir. Bu nedenle Türkiye'de özellikle obezitenin, diyabetin ve kadınlarda sigara kullanımının artması önümüzdeki yıllarda pankreas kanser insidansını arttıran bir etki yapabilir.

Elbette, pankreas kanseri gelişiminde değiştirilemeyen diğer risk faktörlerinin katkısı göz ardı edilemez. Türkiye'de ortalama yaşın 2017'den 2023'ye kadar sadece 6 senede 32'den 34'e yükseldiği ve yaşlanan nüfusa sahip ülkelerde insidansın ve bağlı ölümlerin artmakta olduğu düşünüldüğünde önümüzdeki yıllarda ülkemizde pankreas kanseri tanısı alanların sayısının artacağını öngörmek mümkündür (7,136).

Kanser kompleks bir hastalıktır ve genellikle pek çok ayırt edici özelliğin birlikte görülmesiyle karakterizedir (118). Bu da tek bir etkenle nedensel bir ilişki kurulmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Öte yandan bu derleme boyunca bahsedildiği gibi tüm risk faktörlerini tüm vakalarda tespit etmek kolay değildir ve bazı etkenler pankreas kanseri riskini arttırsa da bu artışların düşük oranda olması ve bunlara maruz kalan çok az kişide kanser gelişiminin görülmesi risk faktörlerinin tanımlanmasını engelleyebilir. Buna sebep olarak riskin varlığıyla sporadik kanser gelişimini arasında nedensel bir ilişki olmaması, kanser gelişimi için pek çok ayırt edici özelliğin gerçekleşmesi gerektiği, kanser riskini azaltabilen genetik ve/veya çevresel diğer etkenlerin varlığı ve bazı risk faktörleri açısından bakıldığında pankreas kanserinden önce mortaliteye sebep olabilecek başka hastalıkların ortaya çıkmasını önerilebiliriz.

Pankreas kanserinin risk faktörlerini bilmek ve bunlardan olabildiğince kaçınmak insidansının artışını durdurabilir. Günümüz literatürü göz önüne alındığında bu düşük sağkalımlı hastalığın riskini olabildiğince düşürmek için birey olarak atılabilecek adımları; sigaraya hiç başlamamak veya olabildiğince kısa zaman içinde bırakmak, diyabet riskini azaltacak diyet ve yaşam tarzı seçimi, fiziksel egzersizi arttırmak, VKİ'yi 30 kg/m²'nin mümkünse 25 kg/m²'nin altına düşürmek, aşırı alkol (günlük 30 gram ve daha fazla etanol eşde-

ğeri) tüketimini azaltmak veya tamamen bırakmak, antioksidan zengin sebze, meyve tüketmek, kızarmış ürünler ve kırmızı et tüketimini sınırlamak, daha fazla probiyotik tüketmek ve hepatit aşısı olmak şeklinde sıralayabiliriz. Bu derleme ayrıca pankreas kanseri riskinde artış veya azalma lehine etkili faktörlerin daha kesin tanımlanması için diğer risk faktörlerinden arındırılmış ve titizlikle planlanmış büyük ölçekli çalışmaların gerekliliğine işaret etmektedir.

Received/Geliş Tarihi: 24.12.2024

Accepted/Kabul Tarihi: 10.02.2025

Kaynaklar

1. Agur AM, Dalley II AF. Grant's Atlas of Anatomy. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
2. Standring S, Borley NR, Gray H. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. 40th ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2008.
3. Folias AE, Hebrok M. Overview. In: Lammert E, Zeeb M, editors. Metabolism of Human Diseases. Vienna: Springer; 2014.
4. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(7):2334-9. doi: 10.1073/pnas.0510790103.
5. Reichert M, Rustgi AK. Pancreatic ductal cells in development, regeneration, and neoplasia. J Clin Invest. 2011;121(12):4572-8. doi: 10.1172/JCI57131.
6. Karpińska M, Czauderna M. Pancreas-Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals' Organism. Front Physiol. 2022;13:807632. doi: 10.3389/fphys.2022.807632.
7. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin. 2024;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
8. Foucher ED, Ghigo C, Chouaib S, Galon J, Iovanna J, Olive D. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment. Front Immunol. 2018;9:1044. doi: 10.3389/fimmu.2018.01044.
9. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
10. Bekkali NLH, Oppong KW. Pancreatic ductal adenocarcinoma epidemiology and risk assessment: Could we prevent? Possibility for an early diagnosis. Endosc Ultrasound. 2017;6(Suppl 3):S58-S61. doi: 10.4103/eus.eus_60_17.

11. Jentsch V, Davis JAA, Djamgoz MBA. Pancreatic Cancer (PDAC): Introduction of Evidence-Based Complementary Measures into Integrative Clinical Management. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3096. doi: 10.3390/cancers12113096.
12. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res*. 2014;74(11):2913-21.
13. Wu W, He X, Yang L, Wang Q, Bian X, Ye J, et al. Rising trends in pancreatic cancer incidence and mortality in 2000-2014. *Clin Epidemiol*. 2018;10:789-797. doi: 10.2147/CLEPS160018.
14. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open*. 2021;4(4):e214708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708.
15. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1158-60. doi: 10.1080/0284186X.2016.1197419.
16. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46(3):201-11. doi: 10.1007/s12029-015-9724-1.
17. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi: 10.14740/wjon1166.
18. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
19. Thakur G, Kumar R, Kim SB, Lee SY, Lee SL, Rho GJ. Therapeutic Status and Available Strategies in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Biomedicines*. 2021;9(2):178. doi: 10.3390/biomedicines9020178.
20. Xu C, Wang S, Sun Y. The role of KRT7 in metastasis and prognosis of pancreatic cancer. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):321. doi: 10.1186/s12935-024-03500-4.
21. Kim JY, Hong SM. Precursor Lesions of Pancreatic Cancer. *Oncol Res Treat*. 2018;41(10):603-10. doi: 10.1159/000493554.
22. Ren B, Liu X, Suriawinata AA. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions: Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology. *Am J Pathol*. 2019;189(1):9-21. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.10.004.
23. Connor AA, Gallinger S. Pancreatic cancer evolution and heterogeneity: integrating omics and clinical data. *Nat Rev Cancer*. 2022;22(3):131-42. doi: 10.1038/s41568-021-00418-1.
24. Lohr M. Is it possible to survive pancreatic cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(5):236-7. doi: 10.1038/ncpgasthep0469.
25. Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16022. doi: 10.1038/nrdp.2016.22.
26. Singhi AD, Wood LD. Early detection of pancreatic cancer using DNA-based molecular approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(7):457-68. doi: 10.1038/s41575-021-00470-0.
27. Sturm N, Ettrich TJ, Perkhof L. The Impact of Biomarkers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on Diagnosis, Surveillance and Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14(1):217. doi: 10.3390/cancers14010217.
28. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, Timing, and Predictors of Recurrence Following Pancreatectomy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2018;267(5):936-45. doi: 10.1097/SLA.0000000000002234.
29. Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114-7. doi: 10.1038/nature09515.
30. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):266-70. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.004.
31. Xing H, Wang J, Wang Y, Tong M, Hu H, Huang C, et al. Diagnostic Value of CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen for Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018:8704751. doi: 10.1155/2018/8704751.
32. Dell'Aquila E, Fulgenzi CAM, Minelli A, Citarella F, Stellato M, Pantano F, et al. Prognostic and predictive factors in pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2020;11(10):924-941. doi: 10.18632/oncotarget.27518.
33. Khomiak A, Brunner M, Kordes M, Lindblad S, Miksch RC, Öhlund D, et al. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3234. doi: 10.3390/cancers12113234.
34. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
35. Anderson EM, Thomassian S, Gong J, Hendifar A, Osipov A. Advances in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5510. doi: 10.3390/cancers13215510.
36. Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(9):527-40. doi: 10.1038/s41571-020-0363-5.
37. Pajewska M, Partyka O, Czerw A, Deptała A, Cipora E, Gaska I, et al. Management of Metastatic Pancreatic Cancer-Comparison of Global Guidelines over the Last 5 Years. *Cancers (Basel)*. 2023;15(17):4400. doi: 10.3390/cancers15174400.
38. Liu J, Mroczek M, Mach A, Stepień M, Aplas A, Pronobis-Szczylik B, et al. Genetics, Genomics and Emerging Molecular Therapies of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):779. doi: 10.3390/cancers15030779.

39. 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. doi: 10.3748/wjg.v24.i43.4846.
40. Koual M, Tomkiewicz C, Cano-Sancho G, Antignac JP, Bats AS, Coumoul X. Environmental chemicals, breast cancer progression and drug resistance. *Environ Health*. 2020;19(1):117. doi: 10.1186/s12940-020-00670-2.
41. Pandol SJ, Apte MV, Wilson JS, Gukovskaya AS, Edderkaoui M. The burning question: why is smoking a risk factor for pancreatic cancer? *Pancreatology*. 2012;12(4):344-9. doi: 10.1016/j.pan.2012.06.002.
42. Duell EJ. Epidemiology and potential mechanisms of tobacco smoking and heavy alcohol consumption in pancreatic cancer. *Mol Carcinog*. 2012;51(1):40-52. doi: 10.1002/mc.20786.
43. Momi N, Kaur S, Ponnusamy MP, Kumar S, Wittel UA, Batra SK. Interplay between smoking-induced genotoxicity and altered signaling in pancreatic carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2012;33(9):1617-28. doi: 10.1093/carcin/bgs186.
44. Hermann PC, Sancho P, Cañamero M, Martinelli P, Madriles F, Michl P, et al. Nicotine promotes initiation and progression of KRAS-induced pancreatic cancer via Gata6-dependent dedifferentiation of acinar cells in mice. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1119-33.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.002.
45. Maisonneuve P, Lowenfels AB. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):186-98. doi: 10.1093/ije/dyu240.
46. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):535-45. doi: 10.1007/s00423-007-0266-2.
47. Lugo A, Peveri G, Bosetti C, Bagnardi V, Crippa A, Orsini N, et al. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2018;104:117-26. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.007.
48. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, Kraft P, Mendelsohn JB, Hartge P, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;170(4):403-13. doi: 10.1093/aje/kwp134.
49. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, Petersen G, Bracci PM, Ji BT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (Panc4). *Ann Oncol*. 2012;23(7):1880-8. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
50. Koyanagi YN, Ito H, Matsuo K, Sugawara Y, Hidaka A, Sawada N, et al. Smoking and Pancreatic Cancer Incidence: A Pooled Analysis of 10 Population-Based Cohort Studies in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(8):1370-8. doi: 10.1158/1055-9965.
51. TÜİK. Türkiye Sağlık Araştırması, 2022 [Internet]. TÜİK Veri Portalı; 2023 June [cited 2024 December 16]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Türkiye-Saglik-Arastirmasi-2022-49747>.
52. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(8):579-91. doi: 10.1038/nrc1408.
53. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Stepilowski E, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Anthropometric measures, body mass index, and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med*. 2010;170(9):791-802. doi: 10.1001/archinternmed.2010.63.
54. van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2569-78. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.
55. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2169-80. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.059.
56. Eibl G, Cruz-Monserrate Z, Korc M, Petrov MS, Goodarzi MO, Fisher WE, et al. Diabetes Mellitus and Obesity as Risk Factors for Pancreatic Cancer. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):555-67. doi: 10.1016/j.jand.2017.07.005.
57. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1199-209.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.007.
58. Sreedhar UL, DeSouza SV, Park B, Petrov MS. A Systematic Review of Intra-pancreatic Fat Deposition and Pancreatic Carcinogenesis. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(11):2560-9. doi: 10.1007/s11605-019-04417-4.
59. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA*. 2001;286(8):921-9. doi: 10.1001/jama.286.8.921.
60. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2007;120(9):1993-8. doi: 10.1002/ijc.22535.
70. Aune D, Greenwood DC, Chan DS, Vieira R, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Cade JE, Burley VJ, Norat T. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. doi: 10.1093/annonc/mdr398.
71. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, Abbruzzese JL. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA*. 2009;301(24):2553-62. doi: 10.1001/jama.2009.886.
72. Urayama KY, Holcatova I, Janout V, Foretova L, Fabianova E, Adamcakova Z, et al. Body mass index and body size in early adulthood and risk of pancreatic cancer in a central European multicenter case-control

- study. *Int J Cancer*. 2011;129(12):2875-84. doi: 10.1002/ijc.25959.
73. Stolzenberg-Solomon RZ, Schairer C, Moore S, Hollenbeck A, Silverman DT. Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1057-65. doi: 10.3945/ajcn.113.058123.
 74. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
 75. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Surg*. 1993;159(2):101-7.
 76. Noy A, Bilezikian JP. Clinical review 63: Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(5):1223-31. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962312.
 77. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812. doi: 10.4093/dmj.2021.0077.
 78. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. 2017;66(5):1103-1110. doi: 10.2337/db16-1477.
 79. Sah RP, Nagpal SJ, Mukhopadhyay D, Chari ST. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(7):423-33. doi: 10.1038/nrgastro.2013.49.
 80. Girelli CM, Reguzzoni G, Limido E, Savastano A, Rocca F. Pancreatic carcinoma: differences between patients with or without diabetes mellitus. *Recenti Prog Med*. 1995;86(4):143-6.
 81. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-Term Diabetes Mellitus Is Associated with an Increased Risk of Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134321. doi: 10.1371/journal.pone.0134321.
 82. Pannala R, Basu A, Petersen GM, Chari ST. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):88-95. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70337-1.
 83. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MA, Chari ST. Fasting Blood Glucose Levels Provide Estimate of Duration and Progression of Pancreatic Cancer Before Diagnosis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):490-500.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.025.
 84. Munigala S, Singh A, Gelrud A, Agarwal B. Predictors for Pancreatic Cancer Diagnosis Following New-Onset Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6(10):e118. doi: 10.1038/ctg.2015.44.
 85. White MJ, Sheka AC, LaRocca CJ, Irey RL, Ma S, Wirth KM, et al. The association of new-onset diabetes with subsequent diagnosis of pancreatic cancer-novel use of a large administrative database. *J Public Health (Oxf)*. 2023;45(2):e266-e274. doi: 10.1093/pubmed/fdac118.
 86. Ding XZ, Fehsenfeld DM, Murphy LO, Permert J, Adrian TE. Physiological concentrations of insulin augment pancreatic cancer cell proliferation and glucose utilization by activating MAP kinase, PI3 kinase and enhancing GLUT-1 expression. *Pancreas*. 2000;21(3):310-20. doi: 10.1097/00006676-200010000-00014.
 87. Zeng H, Datta K, Neid M, Li J, Parangi S, Mukhopadhyay D. Requirement of different signaling pathways mediated by insulin-like growth factor-I receptor for proliferation, invasion, and VPF/VEGF expression in a pancreatic carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;302(1):46-55. doi: 10.1016/s0006-291x(03)00107-4.
 88. Stoeltzing O, Liu W, Reinmuth N, Fan F, Parikh AA, Bucana CD, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by an insulin-like growth factor-I receptor autocrine loop in human pancreatic cancer. *Am J Pathol*. 2003;163(3):1001-11. doi: 10.1016/s0002-9440(10)63460-8.
 89. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer*. 2005;92(11):2076-83. doi: 10.1038/sj.bjc.6602619.
 90. Li D, Tang H, Hassan MM, Holly EA, Bracci PM, Silverman DT. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2011;22(2):189-97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
 91. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):13-25. doi: 10.1007/s10552-012-0078-8.
 92. Bosetti C, Rosato V, Li D, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72. doi: 10.1093/annonc/mdu276.
 93. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137(2):482-8. doi: 10.1053/j.gastro.2009.04.013.
 94. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(11):1451-61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157.
 95. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59(5):980-8. doi: 10.1007/s00125-016-3884-9.
 96. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 [cited 2024 December 16]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>.
 97. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and ear-



- ly detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):349-58. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.
98. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017;17(2):155-65. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
99. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2017;153(5):1212-26. doi: 10.1053/j.gastro.2017.08.071.
100. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):738-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.12.040.
101. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0.
102. Serrano J, Andersen DK, Forsmark CE, Pandol SJ, Feng Z, Srivastava S, et al. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer: From Concept to Reality. *Pancreas.* 2018;47(10):1208-12. doi: 10.1097/MPA.0000000000001167.
103. Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(9):1366-72. doi: 10.1038/ajg.2017.218.
104. Duell EJ, Lucenteforte E, Olson SH, Bracci PM, Li D, Risch HA, et al. Pancreatitis and pancreatic cancer risk: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(11):2964-70. doi: 10.1093/annonc/mds140.
105. Jeon CY, Chen Q, Yu W, Dong EY, Chung J, Pandol SJ, et al. Identification of Individuals at Increased Risk for Pancreatic Cancer in a Community-Based Cohort of Patients With Suspected Chronic Pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(4):e00147. doi: 10.14309/ctg.0000000000000147.
106. Liu J, Wang Y, Yu Y. Meta-analysis reveals an association between acute pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *World J Clin Cases.* 2020;8(19):4416-30. doi: 10.12998/wjcc.v8.i19.4416.
107. Cho J, Scragg R, Petrov MS. Postpancreatitis Diabetes Confers Higher Risk for Pancreatic Cancer Than Type 2 Diabetes: Results From a Nationwide Cancer Registry. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2106-12. doi: 10.2337/dc20-0207.
108. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(3):175-84. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
109. Kong X, Sun T, Kong F, Du Y, Li Z. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2014;1(3):123-34. doi: 10.1159/000365306.
110. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1199-209.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.007.
111. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(7):1194-201. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194.
112. Yu W, Ma Y, Shankar S, Srivastava RK. Chronic ethanol exposure of human pancreatic normal ductal epithelial cells induces cancer stem cell phenotype through SATB2. *J Cell Mol Med.* 2018;22(8):3920-8. doi: 10.1111/jcmm.13666.
113. Shan YS, Chen LT, Wu CH, Chang YE, Lee CT, Chiang NJ, Chao YJ, Yen CJ, Tsai HJ, Huang HE, Tsai CR, Weng YL, Yang HC, Liu HC, Chang JS. No association between alcohol consumption and pancreatic cancer even among individuals genetically susceptible to the carcinogenicity of alcohol. *Sci Rep.* 2021;11(1):14567. doi: 10.1038/s41598-021-94111-w.
114. Jayasekara H, English DR, Hodge AM, Room R, Hopper JL, Milne RL, et al. Lifetime alcohol intake and pancreatic cancer incidence and survival: findings from the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2019;30(4):323-31. doi: 10.1007/s10552-019-01146-6.
115. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bergkvist L, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of fourteen cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):765-76. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0880.
116. Lucenteforte E, La Vecchia C, Silverman D, Petersen GM, Bracci PM, Ji BT, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol.* 2012;23(2):374-82. doi: 10.1093/annonc/mdr120.
117. Gapstur SM, Jacobs EJ, Deka A, McCullough ML, Patel AV, Thun MJ. Association of alcohol intake with pancreatic cancer mortality in never smokers. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):444-51. doi: 10.1001/archinternmed.2010.536.
118. Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiebaut AC, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, et al. Alcohol use and risk of pancreatic cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(9):1043-51. doi: 10.1093/aje/kwp034.
119. Tramaceri I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocchio R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Int J Cancer.* 2010;126(6):1474-86. doi: 10.1002/ijc.24936.
120. Naudin S, Li K, Jaouen T, Assi N, Kyrø C, Tjønneland A, et al. Lifetime and baseline alcohol intakes and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Int J Cancer.* 2018;143(4):801-12. doi: 10.1002/ijc.31367. Epub 2018 Mar 30.
121. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2002;155(9):783-92. doi: 10.1093/aje/155.9.783.

122. Casari I, Falasca M. Diet and Pancreatic Cancer Prevention. *Cancers (Basel)*. 2015;7(4):2309-17. doi: 10.3390/cancers7040892.
123. Jarosz M, Sekuła W, Rychlik E. Influence of diet and tobacco smoking on pancreatic cancer incidence in Poland in 1960-2008. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:682156. doi: 10.1155/2012/682156.
124. Del Castillo E, Meier R, Chung M, Koestler DC, Chen T, Paster BJ, et al. The Microbiomes of Pancreatic and Duodenum Tissue Overlap and Are Highly Subject Specific but Differ between Pancreatic Cancer and Noncancer Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(2):370-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0542.
125. Pushalkar S, Hundeyin M, Daley D, Zambirinis CP, Kurz E, Mishra A, et al. The Pancreatic Cancer Microbiome Promotes Oncogenesis by Induction of Innate and Adaptive Immune Suppression. *Cancer Discov*. 2018;8(4):403-16. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-1134.
126. Thomas RM, Gharaibeh RZ, Gauthier J, Beveridge M, Pope JL, Guijarro MV, et al. Intestinal microbiota enhances pancreatic carcinogenesis in preclinical models. *Carcinogenesis*. 2018;39(8):1068-78. doi: 10.1093/carcin/bgy073.
127. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
128. Li Q, Jin M, Liu Y, Jin L. Gut Microbiota: Its Potential Roles in Pancreatic Cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572492. doi: 10.3389/fcimb.2020.572492.
129. Half E, Keren N, Reshef L, Dorfman T, Lachter I, Kluger Y, et al. Fecal microbiome signatures of pancreatic cancer patients. *Sci Rep*. 2019;9:16801. doi: 10.1038/s41598-019-53041-4.
130. Sammallahti H, Sarhadi VK, Kokkola A, Ghanbari R, Rezasoltani S, Asadzadeh Aghdaei H, Puolakkainen P, Knuutila S. Oncogenomic Changes in Pancreatic Cancer and Their Detection in Stool. *Biomolecules*. 2022;12(5):652. doi: 10.3390/biom12050652.
131. Zhou W, Zhang D, Li Z, Jiang H, Li J, Ren R, et al. The fecal microbiota of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and autoimmune pancreatitis characterized by metagenomic sequencing. *J Transl Med*. 2021;19(1):215. doi: 10.1186/s12967-021-02882-7.
132. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. *Science*. 2017;357:1156-1160. doi: 10.1126/science.aah5043.
133. Riquelme E, Zhang Y, Zhang L, Montiel M, Zoltan M, Dong W, et al. Tumor microbiome diversity and composition influence pancreatic cancer outcomes. *Cell*. 2019;178:795-806.e12. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.008.
134. Mohindroo C, Hasanov M, Rogers JE, Dong W, Prakash LR, Baydogan S, et al. Antibiotic use influences outcomes in advanced pancreatic adenocarcinoma patients. *Cancer Med*. 2021;10(15):5041-5050. doi: 10.1002/cam4.3870.
135. Nakano S, Komatsu Y, Kawamoto Y, Saito R, Ito K, Nakatsumi H, et al. Association between the use of antibiotics and efficacy of gemcitabine plus nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(39):e22250. doi: 10.1097/MD.00000000000022250.
136. Huang J, Magnusson M, Törner A, Ye W, Duberg AS. Risk of pancreatic cancer among individuals with hepatitis C or hepatitis B virus infection: a nationwide study in Sweden. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2917-23. doi: 10.1038/bjc.2013.689.
137. Xu JH, Fu JJ, Wang XL, Zhu JY, Ye XH, Chen SD. Hepatitis B or C viral infection and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4234-41. doi: 10.3748/wjg.v19.i26.4234.
138. Moossavi S, Mohamadnejad M, Pourshams A, Poustchi H, Islami F, Sharafkhan M, et al. Opium Use and Risk of Pancreatic Cancer: A Prospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(3):268-73. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0592.
139. Barlass U, Deshmukh A, Beck T, Bishehsari F. Opioid use as a potential risk factor for pancreatic cancer in the United States: An analysis of state and national level databases. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244285. doi: 10.1371/journal.pone.0244285.
140. Gandini S, Lowenfels AB, Jaffee EM, Armstrong TD, Maisonneuve P. Allergies and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis with review of epidemiology and biological mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(8):1908-16. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0119.
141. Olson SH, Hsu M, Satagopan JM, Maisonneuve P, Silverman DT, Luceneteferre E, et al. Allergies and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):691-700. doi: 10.1093/aje/kwt052.
142. Cotterchio M, Lowcock E, Hudson TJ, Greenwood C, Gallinger S. Association between allergies and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(3):469-80. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0965.
143. Paluszkievicz P, Smolińska K, Dębińska I, Turski WA. Main dietary compounds and pancreatic cancer risk. The quantitative analysis of case-control and cohort studies. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(1):60-7. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.004.
144. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye Kanser İstatistikleri 2018. Ankara; 2022. p.15.
145. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2023 [Internet]. TÜİK Veri Portalı; 2024 February [cited 2024 December 16]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Adrese-Dayali-Nufus-Kayit-Sistemi-SonucLari-2023-49684>.