

## مروری بر سبب‌شناسی و مارکرهای زیستی دخیل در تشخیص سرطان پانکراس، با تاکید بر نقش دیابت در بروز این بیماری: مقاله مروری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۱۴ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۱/۲۱ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۱ آنلاین: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰

سرطان پانکراس زمانی به وجود می‌آید که سلول‌های پانکراس شروع به تکثیر خارج از کنترل کرده، توده‌ای را تشکیل می‌دهند که توانایی هجوم به دیگر بخش‌های بدن را دارد. شایع‌ترین نوع آن آدنوکارسینومای پانکراس با حدود ۸۵٪ از موارد است و گاهی اوقات اصطلاح سرطان پانکراس به این نوع از سرطان اشاره دارد. به‌طور معمول علائم بیماری تا رسیدن بیماری به مرحله پیشرفته بروز پیدا نمی‌کند و در زمان تشخیص، بیماری اغلب به دیگر بخش‌های بدن منتشر شده است. تشخیص با تصویربرداری پزشکی، آزمایش خون و بررسی نمونه‌های بافتی و درمان نیز با جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی بوده که گزینه‌های درمان تا حدودی بر اساس مرحله سرطان می‌باشد. تنها درمان آدنوکارسینوم پانکراس، جراحی است که می‌تواند تنها به منظور بهبود کیفیت زندگی بدون پتانسیل برای درمان باشد. عوامل خطر سرطان پانکراس شامل مصرف سیگار، دیابت، چاقی و شرایط ژنتیکی نادر مشخص است که حدود ۲۵٪ از موارد مربوط به مصرف سیگار و ۱۰-۵٪ مربوط به وراثت است. احتمال بروز این سرطان در افراد با دیابت طولانی‌مدت بیش از افراد غیر مبتلا به دیابت است. یک تغییر ناگهانی در سطوح قند خون افراد دیابتی با دیابت کنترل شده نیز می‌تواند نشانه‌ای از سرطان پانکراس باشد. CA19-9 در حال حاضر تنها مارکر مولکولی قابل اعتماد در تشخیص سرطان پانکراس می‌باشد که از حساسیت و ویژگی بسیار بالایی برخوردار نیست و پژوهش‌ها برای یافتن مارکرهای اختصاصی‌تر ادامه دارد. در این مقاله مروری سبب‌شناسی سرطان پانکراس، ارتباط دیابت با این نوع سرطان و مارکرهای زیستی قابل توجه در تشخیص این بیماری مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**کلمات کلیدی:** مارکرهای زیستی، دیابت، سرطان پانکراس، عامل خطر.

اکرم پورشمس<sup>۱</sup>  
بهرام کاظمی<sup>۲</sup>  
سیما کلانتری<sup>۲\*</sup>

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های کبد، لوزالمعده و مجاری صفراوی، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران، خیابان یمن، بیمارستان آیت‌الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی.  
تلفن: ۲۲۴۳۹۸۷-۰۲۱  
E-mail: sm.kalantari@sbmu.ac.ir

نیستند.<sup>۲</sup> انواع مختلفی از تومورها می‌توانند در پانکراس به وجود آیند، اما طیف وسیعی از تومورهای پانکراس، ۹۰-۸۵٪، شامل آدنوکارسینومای مجرای پانکراس (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) می‌باشد که پیش‌آگهی ضعیف، عمده‌ترین دلیل عدم توانایی تشخیص آن در مراحل اولیه است. عوامل موثر در ایجاد مشکل شامل محل غیر قابل دسترس پانکراس در عمق شکم، ارابه تظاهرات بالینی تاخیری (به‌عنوان نمونه کاهش وزن، درد اپیگاستر، یا زردی انسدادی) و یا در ابتدای پیشروی متاستاتیک می‌باشد. برای بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده از سه نوع درمان استاندارد استفاده می‌شود، جراحی (عمل

با بیش از ۲۵۰,۰۰۰ مرگ در هر سال، سرطان لوزالمعده یا پانکراس (Pancreatic cancer, PaC) هشتمین علت شایع مرگ‌ومیر با عامل سرطان در سراسر جهان است.<sup>۱</sup> میزان بقای بیمار پنج سال و تنها در کمتر از ۵٪ از افراد بیمار است و برای بیشتر بیماران مرگ در مدت شش ماه پس از تشخیص سرطان رخ می‌دهد. برداشتن تومور تنها شانس درمان است. اما در زمان تشخیص، تنها ۲۰-۱۰٪ از بیماران به اندازه کافی برای عمل برداشت تومور خوش‌شانس هستند. بسیاری از بیماران در حال حاضر در مرحله پیشرفته و یا متاستاز بیماری می‌باشند و در نتیجه واجد شرایط برای عمل جراحی درمانی

تاکنون، چندین عامل خطر از جمله افزایش سن، مصرف دخانیات، دیابت، چاقی، مصرف زیاد الکل، سابقه خانوادگی، پلی مورفیسم ژنتیکی خاص و پانکراتیت مزمن برای این بیماری شناسایی شده است. مجموعه عوامل دیگر، مانند مصرف زیاد گوشت قرمز و یا قرار گرفتن در معرض هلیکوباکتریلوری نیز با خطر بالای ابتلا به سرطان پانکراس در ارتباط بوده است. با این حال و با وجود گزارشات متعدد، هنوز در مورد عوامل ایجاد کننده سرطان پانکراس بحث‌های فراوانی مطرح است.<sup>۱۵</sup> افزایش سن به شدت با افزایش خطر PaC همراه است، به طوری که ۹۰٪ بیماران را افرادی با بیش از ۵۰ سال سن تشکیل می‌دهند. به طور کلی مصرف سیگار تنها عامل پذیرفته شده خطرناک قابل اصلاح است، اما تنها ۲۹-۲۵٪ از علت بروز سرطان پانکراس را شامل می‌شود.<sup>۲</sup>

ایران در میان کشورهای آسیایی از نظر مرگومیر و بروز سرطان پانکراس در جایگاه یازدهم قرار دارد (بروز بیماری ۱۱۳۸، میزان مرگومیر ۱۰۹۶) و این نوع از سرطان دوازدهمین علت مرگ با عامل سرطان در کشور را به خود اختصاص می‌دهد. نتیجه مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سرطان پانکراس در بیمارستان طالقانی تهران نشان داد که این بیماری در میان افراد با سنین ۲۴ تا ۹۷ سال و سن متوسط ۱۳/۴ ± ۶۳ سال (۶۱٪ مرد و ۳۸٪ زن) رخ می‌دهد. سابقه بیماری شامل دیابت ۲۷٪، مصرف الکل ۴٪، مصرف سیگار ۲۱٪ و اعتیاد به تریاک ۱۰٪ بوده و تظاهرات شایع بیماری شامل کاهش وزن ۶۰٪، درد شکم ۶۰٪، تب ۸٪، تهوع ۲۳٪، زردی ۷۲٪، خارش ۴۰٪ و کم‌خونی ۲۵٪ می‌باشد. سطح CA19-9 در ۶۶٪ از بیماران افزایش یافته و مرحله‌بندی تومور نیز به ترتیب به صورت مرحله یک، ۳٪، مرحله دو، ۷/۶٪، مرحله سه، ۴۴٪ و مرحله چهار، ۴۵٪ بوده است. نتایج حاصل که با گزارشات سایر مطالعات انجام شده در خارج از کشور برابری می‌کند، نشان می‌دهد که این بیماری افراد مسن را تحت تاثیر قرار داده و تعداد مردان مبتلا بیش از زنان است. شایع‌ترین عوامل خطر، دیابت و سیگار هستند و بیشتر بیماران در مراحل آخر بیماری شناسایی می‌شوند، به طوری که عمل جراحی درمانی برای آن‌ها غیر ممکن است.<sup>۶</sup>

همان‌طور که اشاره شد، دیابت (Diabetes mellitus (DM نیز به‌عنوان یکی از عمده چالش‌های بهداشت عمومی در هر دو گروه کشورهای صنعتی و در حال توسعه، از جمله عوامل ابتلا به این نوع

جراحی ویپل)، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی. در حال حاضر، بیشتر بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده در مرحله‌ای از بیماری هستند که برداشت تومور به درمان آن‌ها کمک نمی‌کند.<sup>۳</sup> در مقابل، تعداد اندکی از بیماران در حال حاضر، دارای تومور کوچک سرطانی و قابل جراحی و برداشت هستند که شانس درمان داشته و میزان بقای پنج ساله آن‌ها ۳۰-۲۰٪ است.<sup>۴</sup> بنابراین برای افزایش میزان بقا در بیمار سرطان پانکراس شناسایی افراد در معرض خطر بالا برای این بیماری می‌تواند اثر شاخصی بر کاهش عوارض و مرگومیر حاصل از آن داشته باشد. هیچ آزمایش غربالگری یا تست مولکولی و یا روش تصویربرداری قابل اعتمادی برای تشخیص سرطان پانکراس در افراد بدون علامت وجود ندارد و محل آناتومیک عمیق آن تشخیص تومورهای کوچک محلی در طی معاینه معمول شکم را بعید می‌سازد. هنگامی که تومور کوچک است و به اندازه ۲ cm قطر دارد کمابیش با متاستاز بیماری همراه است. بنابراین وضوح تومور یک عامل مهم در تشخیص زودهنگام سرطان پانکراس است.

مطالعات معمول با استفاده از تصویربرداری به‌عنوان نمونه، CT شکم (Abdominal computed tomography) و یا Magnetic resonance imaging (MRI) در تنظیم یک گمان بالینی قوی به وجود PaC، برای تشخیص در مراحل اولیه، ناکافی است. چرا که آن‌ها برای تشخیص تومورهای پانکراس در اندازه کمتر از ۲-۱ cm قابل اعتماد نیستند. روش‌های دقیق‌تر مانند کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرا اندوسکوپی (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) و سونوگرافی اندوسکوپی (Endoscopic ultrasound, EUS) نیز با توجه به تهاجمی بودن، هزینه و خطرات بالینی همراه آن‌ها برای غربالگری بیماران بدون علامت نامناسب هستند.<sup>۴</sup> بنابراین با توجه به لزوم تشخیص به‌موقع این بیماری و جلوگیری از افزایش آمار افراد مبتلا، نیاز به آگاهی از علل بروز این نوع سرطان و شناسایی مارکرهای تشخیصی در جهت تشخیص به‌موقع و یا حتی پیش‌آگاهی برای این بیماری احساس می‌شود. در پژوهش کنونی پس از توصیف علل عمده ابتلا به این بیماری و بررسی ارتباط میان سرطان پانکراس و دیابت (به‌عنوان یک عامل مهم در بروز سرطان پانکراس)،<sup>۱۶</sup> به دیگر عوامل زیستی دخیل در ایجاد و تشخیص این نوع سرطان می‌پردازیم و دستاوردهای جدید در جهت رسیدن به مارکرهای تشخیصی مناسب برای سرطان پانکراس را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

وجود دارد. برداشتن توده، تحمل گلوکز را بهبود می‌بخشد. مایع رویی حاصل از کشت رده سلولی سرطان لوزالمعده عدم تحمل گلوکز را در موش Severe combined immune deficient (SCID) القا می‌کند. سلول‌های سرطانی پانکراس به‌طور انتخابی سلول‌های جزایر را به ترشح آمیلین اما نه انسولین تحریک می‌کنند،<sup>۱۲</sup> که این مساله از یافته‌هایی مانند این که DM با فرکانس بالا و در زمانی نزدیک با تشخیص سرطان پانکراس رخ می‌دهد و DM پس از برداشت تومور پانکراس بهبود می‌یابد، پشتیبانی می‌کند. با این حال، مکانیسمی که به‌وسیله آن PaC منجر به دیابت شود هنوز به‌درستی مشخص نیست.<sup>۲</sup>

شواهد مختلفی نشان داده‌اند که گسترش DM پس از ابتلا به سرطان پانکراس به نابودی سلول‌های بتای پانکراس بستگی ندارد، اما می‌تواند بر اثر گسترش مقاومت انسولینی محیطی باشد.<sup>۱۳</sup> گفته می‌شود که در شرایط آزمایشگاهی، انسداد گیرنده‌های انسولین و بروز اختلال عمل انسولین و حمل و نقل گلوکز، می‌تواند در مقاومت به انسولین مرتبط با PaC نقش داشته باشد.<sup>۲</sup> از سوی دیگر، افراد با مدت زمان طولانی ابتلا به دیابت نوع دو (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) نیز به‌طور قابل‌توجهی افزایش خطر ابتلا به سرطان پانکراس را دارند، که این امر از رابطه علت و معلولی متوسط بین دیابت و سرطان پانکراس پشتیبانی می‌کند. T2DM با مقاومت به انسولین، هاپیر انسولینمی جبرانی و تنظیم مثبت سطح Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) مرتبط است.

پژوهش‌ها نشان داده است که انسولین بر روی رشد رده‌های سلولی سرطان پانکراس در شرایط آزمایشگاهی، از طریق پیوستن و فعال‌سازی گیرنده IGF-1 و تحریک رشد در سلول‌های PaC از طریق اتوکرین اثر مستقیم دارد. IGF-1 و گیرنده آن در رده‌های سلولی سرطان بیان بسیار بالایی دارند، که می‌تواند منجر به کاهش آپوپتوز و افزایش تکثیر سلول، تهاجم و تسریع رگ‌زایی شود.<sup>۲</sup> مطالعات نشان داده است که سطح HbA1c (Glycated hemoglobin) در افراد با PaC در مقایسه با افرادی که بیماری‌های پانکراس خوش‌خیم دارند بالا بوده، که خود بیانگر اختلال تحمل گلوکز در آن‌ها است و این نشان می‌دهد که توجه به اندازه این فاکتور مولکولی در خون افراد مبتلا به سرطان پانکراس نیز مورد اهمیت است.<sup>۱۵</sup> همچنین یک پپتید با وزن مولکولی ۲۰۳۰ دالتون در سرم بیماران مبتلا و سلول پانکراس سرطانی

سرطان شناخته می‌شود. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است DM خطر ابتلا به انواع سرطان‌ها مانند سرطان سینه، پانکراس و کبد را تغییر دهد.<sup>۷</sup> به‌ویژه، ارتباط بین DM و پیشرفت PaC به‌خوبی اثبات شده است. در زمان تشخیص، نزدیک به ۸۰٪ از بیماران با اختلال تحمل گلوکز و یا DM آشکار مواجه هستند.<sup>۸</sup> با این حال، هنوز مشخص نیست که آیا دیابت، یک فاکتور مستعدکننده سرطان پانکراس است، یا نتیجه حاصل از رشد تومور و یا هر دو. جالب توجه است، که بالاترین خطر ابتلا به سرطان پانکراس پس از مدت زمان پیگیری کمتر از یک سال دیابت مشاهده شده است و این مساله از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که دیابت، حداقل در برخی موارد، ممکن است ناشی از سرطان پانکراس بوده و به این ترتیب ممکن است شاخص زودرسی از این سرطان باشد.<sup>۲</sup>

ارتباط میان دیابت و سرطان پانکراس از دیرباز شناخته شده است. با این حال، ارزیابی دیابت به‌عنوان یک هدف بالینی مرتبط برای غربالگری PaC پیچیده است. زیرا، در حالی که دیابت طولانی‌مدت یک عامل اتیولوژیک برای سرطان پانکراس است، دیابت تازه آغاز شده نیز تظاهراتی از این سرطان می‌باشد.<sup>۹</sup> بسیاری، اما نه همه، مطالعات کوهورت نشان می‌دهد که خطر ابتلا به سرطان لوزالمعده در ارتباط با دیابت با افزایش مدت زمان ابتلا به دیابت کاهش می‌یابد و افزون بر این، در حالی که تعداد افراد مبتلا به PaC در جمعیت اندک است، تعداد افراد مبتلا به دیابت طولانی‌مدت بالا است. بنابراین، به احتمال زیاد دیابت بلندمدت به‌عنوان یک نشانگر دارای کاربرد بالینی محدود است.<sup>۱۰</sup>

پژوهش‌ها نشان داد که خطر نسبی PaC در ارتباط وارونه با مدت زمان DM بوده و بالاترین خطر ابتلا به PaC در افرادی مشاهده شد که دیابت آن‌ها در پنج سال اخیر تشخیص داده شده بود.<sup>۱۱</sup> در تجزیه و تحلیل طبقه‌بندی‌شده براساس جنس نیز، دیابت با افزایش خطر ابتلا به PaC در هر دو جنس مرد و زن همراه بوده و تفاوت معناداری میان مردان و زنان از نظر ابتلا وجود نداشته است.<sup>۲</sup>

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ارتباط سرطان پانکراس با DM به احتمال زیاد با یک شکل منحصر به فردی از DM که ناشی از سرطان است، مرتبط می‌باشد. دلایل پشتیبانی از این عقیده شامل موارد زیر است: بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پانکراس دچار عدم تحمل گلوکز هستند. یک رابطه زمانی نزدیک بین تشخیص PaC و تشخیص دیابت

این بیماری مبتلا هستند، بیماران مبتلا به پانکراتیت ارثی، نشانگان پوتز- جگرز، سندرم ارثی سرطان سینه و تخمدان و یا ملانوما مالٹی مول آتیپیک خانوادگی از آن جمله می‌باشند.<sup>۴</sup> یک آزمون غربالگری با حساسیت (Sensitivity, SN) و ویژگی (Specificity, SP) بالا و یا در حدود ۹۰٪ می‌تواند برای گروه‌های در معرض خطر سودمند باشد<sup>۵</sup> و شناسایی یک نشانگر سرولوژی سرطان پانکراس نیز تاثیر چشمگیری در غربالگری آن در مراحل اولیه خواهد داشت. در حال حاضر Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) بهترین تومور مارکر سرطان پانکراس است.<sup>۱۹</sup> CA 19-9 یک آنتی‌ژن کربوهیدراتی همراه با موسین است که یک مارکر زیستی در تشخیص PDAC با کاربرد بالینی محدود در غربالگری است. محدودیت اصلی CA 19-9 شامل افزایش مکرر آن در شرایط غیربدخیم مانند پانکراتیت و یرقان انسدادی و ناتوانی آن در تشخیص بسیاری از بدخیمی‌های مراحل اولیه است. همچنین در مواردی که بیمار حامل ژنوتیپ لوئیس منفی و یا تومورهای پیشرفته‌ای است که آنتی‌ژن توموری را بروز نمی‌دهند، برای تشخیص نامناسب است.<sup>۴</sup> اما محدودیت دیگر این فاکتور از نظر حساسیت و ویژگی مناسب در جهت تشخیص سرطان پانکراس است که پژوهش‌گران را به جستجو برای مارکرهاي زیستی جایگزین به‌منظور استفاده در غربالگری سرطان پانکراس هدایت کرده است.

چندین شاخص سرمی جایگزین شامل TPA/TPS، سایتوکین ۱ مهارکننده ماکروفاژ (Microphage inhibitor cytokine-1, MIC-1)، پروتیین متصل‌شونده به فاکتور رشد ۱ شبه انسولینی (Insulin-like growth factor binding protein-1, IGFBP-1)، Haptoglobin، SAA، TIMP-1، اوستئوپونین (Osteopontin OPN)، NGAL، HE4 و غیره بوده است، چند گروه پژوهشی نیز ترکیبی از عملکرد این مارکرهاي زیستی را گزارش کرده‌اند (که توانسته افزایش SN و SP را برای تشخیص PaC نشان دهد). به‌عنوان نمونه، در یک مطالعه، مجموعه‌ای از هفت پروتیین شامل ALCAM، ICAM-1، LCN2، TIMP-1، REG1A، REG3 و IGFBP-4 با یا بدون افزودن CA 19-9، به‌دست آمده بر اساس مدل موشی، معرفی شده است. این مجموعه قادر به تشخیص PaC انسان از گروه کنترل، در یک گروه کوچک شامل نمونه خون افراد مبتلا، پیش از بروز علائم بالینی و پیش از تشخیص بود. در تلاش برای تشخیص PaC از کنترل‌های خوش‌خیم

یافته شده که پیشنهاد می‌شود یک فاکتور دیابتوزنیک در شناسایی سرطان پانکراس باشد.<sup>۲</sup>

ژن TP53 کدکننده پروتیین P53 توموری (ژن اصلی سرکوب‌گر تومور) است، که جهش در آن به‌ویژه در کدون ۲۴۹ نقش عمده‌ای در بروز سرطان‌ها مانند پانکراس دارد. بررسی جهش TP53 ممکن است به‌عنوان یک نشانگر برای بروز سرطان استفاده شود و برخی از داده‌ها در مورد اهمیت تعامل عوامل محیطی و ژنتیکی را فراهم کند. در یک مطالعه مورد-شاهدی که بر روی پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان داکتال پانکراس صورت گرفت نیز، شیوع جهش در کدون ۲۴۹ TP53 بیماران بررسی شد، که نتایج نشان داد جهش در این کدون در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس از فرکانس بالایی برخوردار است.<sup>۱۶</sup> ژن COX-2 نیز کدکننده یک پروتیین پیش‌التهابی به‌نام سیکلواکسیژناز-۲ (Cyclooxygenase-2) است که تبدیل‌کننده اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین می‌باشد و گفته می‌شود که بیان بیش از حد آن از طریق ایجاد التهاب در بروز سرطان نقش دارد. در مطالعه‌ای که به تغییر ژنومی در کل آگزون ۱ ژن COX-2 به‌منظور بررسی رابطه میان جهش در ژن COX-2 و خطر ابتلا به سرطان پانکراس پرداخته شد، مشخص گردید که موتاسیون در آگزون‌های این ژن به‌ندرت ممکن است در بروز این نوع سرطان نقش داشته باشد، اما یک حذف ایترونی معنادار در ژن COX-2 در افراد مبتلا به سرطان پانکراس در مقایسه با گروه شاهد یافت شد که نیازمند بررسی بیشتر است.<sup>۱۷</sup>

مطالعه‌ی بیوانفورماتیکی که به تجزیه و تحلیل تعامل میان miRNA و mRNA با هدف بررسی نقش این تعامل در سرطان پانکراس پرداخته بود نیز نشان داد که ۱۹۷ ژن از ۲۱۷ ژنی که توسط miRNA 15 در این بیماری تنظیم می‌شوند تنها توسط چهار miRNA از جمله miR-24، miR-210، miR-221 و miR-222 کنترل می‌شوند که miR-24 مهم‌ترین آن‌ها بوده و ژن‌های ACVR2B، GFRA1 و MTHFR بیشترین نقش را در سرطان پانکراس داشته‌اند.<sup>۱۸</sup>

از آنجا که غربالگری عمومی جمعیت برای سرطان پانکراس مقرون به صرفه نیست، تلاش‌ها بر غربالگری اولیه گروه‌های در معرض خطر بالا تمرکز دارد و به‌طور عمده بیماران را شامل می‌شود که استعداد ژنتیکی برای پیشرفت PDAC را دارا می‌باشند، که افراد با سابقه خانوادگی این بیماری که تعدادی از اعضای خانواده آن‌ها به

توسط آزمایش خون اندازه‌گیری می‌شود CA 19-9 می‌باشد که به دلیل دارا بودن حساسیت و ویژگی در حدود ۷۵٪ نمی‌توان آن را به‌عنوان تنها مارکر قطعی و اختصاصی در تشخیص این نوع سرطان در نظر گرفت.<sup>۱۹</sup> بنابراین بررسی پروفایل برای معرفی مجموعه‌ای حاوی چندین مارکر تشخیصی می‌تواند جایگزین مناسب‌تری باشد، چرا که پروفایل مارکرهای زیستی یک سرطان خاص، نه تنها شامل آن دسته از عوامل تولید شده توسط خود تومور است، بلکه نشان‌دهنده پاسخ سیستمیک به تومور در حال رشد از جمله راکتانت‌های فاز حاد، سایتوکین‌های التهابی، فاکتورهای رشد و رگ‌زایی و سایر می‌باشد.<sup>۴</sup>

و سالم نیز، TIMP-1 همراه با هدف خود MMP-9 مورد ارزیابی قرار گرفته است.<sup>۲۰</sup> با این حال، تاکنون برتری هیچ‌یک از این مارکرها از نظر بالینی نسبت به CA 19-9، اثبات نشده است.<sup>۲۱،۲۰</sup>

فقدان فعلی مارکرهای زیستی قابل اعتماد در تشخیص سرطان پانکراس، لزوم روش‌های تازه‌ای را برای شناسایی و تشخیص مارکرهای مکمل نشان می‌دهد. ارزیابی سطح مارکر زیستی سرم در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس شواهد قانع‌کننده‌ای را برای نقش غربالگری خون در مدیریت بالینی این بیماری فراهم می‌کند. همان‌طور که در بالا اشاره شد در حال حاضر تنها مارکر مولکولی قابل اعتماد که

## References

- Farrokhzad S, Nedjat S, Kamangar F, Kamali M, Malekzadeh R, Pourshams A. Validity and reliability of a questionnaire designed to assess risk factors of pancreatic cancer in Iran. *Arch Iran Med* 2014;17(2):102-5.
- Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47(13):1928-37.
- Chari ST, Kelly K, Hollingsworth MA, Thayer SP, Ahlquist DA, Andersen DK, et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas* 2015;44(5):693-712.
- Brand RE, Nolen BM, Zeh HJ, Allen PJ, Eloubeidi MA, Goldberg M, et al. Serum biomarker panels for the detection of pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(4):805-16.
- Wang Y, Zhang FC, Wang YJ. Helicobacter pylori and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on 2,049 cases and 2,861 controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(11):4449-54.
- Hadizadeh M, Padashi M, Mohammad Alizadeh AH, Zali MR. Clinical, laboratory biomarkers and imaging findings of pancreatic adenocarcinoma in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(10):4349-52.
- Ben Q, Cai Q, Li Z, Yuan Y, Ning X, Deng S, et al. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cancer* 2011;47(2):248-54.
- Pannala R, Leirmess JB, Bamlet WR, Basu A, Petersen GM, Chari ST. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 2008;134(4):981-7.
- Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42(2):198-201.
- Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Semin Oncol* 2007;34(4):284-94.
- Stevens RJ, Roddam AW, Spencer EA, Pirie KL, Reeves GK, Green J, et al; Million Women Study Collaborators. Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2009;124(10):2400-5.
- Momi N, Kaur S, Krishn SR, Batra SK. Discovering the route from inflammation to pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012;58(4):283-97.
- Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, de Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129(2):504-11.
- Fan KY, Dholakia AS, Wild AT, Su Z, Hacker-Prietz A, Kumar R, et al. Baseline hemoglobin-A1c impacts clinical outcomes in patients with pancreatic cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12(1):50-7.
- Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yanai A, Takahara N, Miyabayashi K, et al. Risk factors and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *J Gastroenterol* 2013;48(2):238-46.
- Mohamadkhani A, Naderi E, Sharafkhan M, Fazli HR, Moradzadeh M, Pourshams A. Detection of TP53 R249 mutation in Iranian patients with pancreatic cancer. *J Oncol* 2013;ID:738915.
- Mohamadkhani A, Akbari MR, Ghanbari R, Naderi E, Rezanejad P, Pourshams A. Direct sequencing of Cyclooxygenase-2 (COX-2) revealed an intronic variant rs201231411 in Iranian patients with pancreatic cancer. *Middle East J Dig Dis* 2015;7(1):14-8.
- Naderi E, Mostafaei M, Pourshams A, Mohamadkhani A. Network of microRNAs-mRNAs interactions in pancreatic cancer. *BioMed Res Int* 2014;ID:534821.
- Haab BB, Huang Y, Balasenthil S, Partya K, Tang H, Anderson M, et al. Definitive characterization of CA 19-9 in resectable pancreatic cancer using a reference set of serum and plasma specimens. *PLoS One* 2015;10(10):e0139049.
- Mroczo B, Lukaszewicz-Zajac M, Wereszczynska-Siemiatkowska U, Groblewska M, Gryko M, Kedra B, et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor. *Pancreas* 2009;38(6):613-8.
- Faca VM, Song KS, Wang H, Zhang Q, Krasnoselsky AL, Newcomb LF, et al. A mouse to human search for plasma proteome changes associated with pancreatic tumor development. *PLoS Med* 2008;5(6):e123.

## A review of the etiology and biomarkers of pancreatic cancer, with emphasis on the role of diabetes: *review article*

Akram Pourshams M.D.<sup>1</sup>  
Bahram Kazemi Ph.D.<sup>2</sup>  
Sima Kalantari Ph.D.<sup>2\*</sup>

1- Liver and Pancreatobiliary Diseases Research Center, Digestive Diseases Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Cellular and Molecular Research Center, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Taleghani Hospital, Yaman St., Shahid Chamran Highway, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 22439847  
E-mail: sm.kalantari@sbm.ac.ir

### Abstract

Received: 03 Apr. 2017 Revised: 10 Apr. 2017 Accepted: 21 Jan. 2018 Available online: 30 Jan. 2018

Cancer is the major cause of death in the world and the rate of mortality is higher in developed countries. Therefore, lifestyle could be effective in promoting the cancer. The pancreatic tumors, are 8<sup>th</sup> cause of mortality due to cancer, which have several types, among them ductal adenocarcinoma is the most common and includes 85% of cases. Since, it is almost impossible to diagnosis the tumor in early stages of the disease, it contributes to high rates of mortality, although if it diagnosis in early stage and the surgery performed for them only 10-20% of patients will be survived. Metastasis occurs when the tumor is smaller than 2 cm in size and because the pancreas is located in the depth of abdomen, typically, it happens after tumor is spread to other organs. A combination of medical imaging, blood tests, and examination of tissue samples are usually made for diagnosis and based on the cancer stage, surgery, radiotherapy and chemotherapy are chosen as treatment options. Some rare genetic variations can cause pancreatic cancer and about 5-10% of cases are linked to inherited genes. However, major risk factors are including age, obesity, tobacco smoking and diabetes. Smoking counts for about 25% of cases, and the diabetes is the main symptoms of pancreatic cancer, which observed in about 80% of cases. But, it is still unclear whether diabetes is a predisposing factor in pancreatic cancer, or the outcome of tumor progression. Recent studies have shown that, diabetes is unique in pancreatic cancer which is not related to common types. Currently, CA 19-9 is the only reliable tumor marker for pancreatic cancer that its frequency also increases in non-bad conditions, such as pancreatitis and obstructive jaundice, so is not sensitive and specific enough for diagnosis of this cancer. Due to researches continue to find more specific markers. In this review the etiology of pancreatic cancer, diabetes associated with this type of cancer and significant biomarkers for diagnosis will be considered.

**Keywords:** biomarkers, diabetes, pancreatic cancer, risk factor.