

Diyet ve Pankreas Kanseri

Diet and Pancreatic Cancer

Özet

Pankreas kanseri çok iyi bilindiği gibi prognozu kötü ve sağkalım süresi kısa olan bir kanser türüdür. Bu kanser türünün erken evrede tanı almasının zor olması, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine dirençli olmasından dolayı agresif bir hastalıktır. Bu nedenlerden dolayı pankreas kanserinin nedeninin ve etkili bir tedavi yönteminin bulunması önemlidir. Fazla kilolu olma, diyabet, sigara ve diyet tanımlanan bazı risk faktörlerindedir. Sağlıklı yaşama, düzenli egzersiz, sigara içmeme, ideal kiloyu koruma, düşük yağ ve şeker içeren diyetler pankreas kanseri ve daha birçok kanseri önleme de etkili olduğu gösterilmiştir. Taze meyve ve sebze tüketimi pankreas kanseri gelişim riskini azaltmaktadır. Son çalışmalarda kabuklu yemişlerin tüketiminin koruyucu etki gösterdiği saptanmıştır. Diyetin pankreas kanserine karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalara rağmen bu alanda çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada diyet alışkanlığı ve pankreas kanseri arasındaki ilişkiyi tartıştık.

Abstract

Pancreatic cancer is well known that is has poor prognosis and low survival. Without any doubt the malignancy with the poorest and the lowest survival rate. It is difficult to diagnose at an early stage and treat due to its resistance to radiotherapy and chemotherapy. Therefore, there is an urgent need to clarify the causes for pancreatic cancer and effective treatment methods. Being overweight, smoking, diet have been identified some risk factors. A diet low in fat and sugars, together with a healthy lifestyle, regular exercise, weight reduction and not smoking, may contribute to prevent pancreatic cancer and many other cancer types. Dietary intake of fresh fruit, vegetables and nut has been shown to reduce the risk of developing pancreatic cancer. Therefore, diet could have an impact on the development of pancreatic cancer and also further investigations are needed. We summarize the key evidence for the role of dietary habits and their effect on pancreatic cancer.

Diyet ve Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri açısından dördüncü sırada, çok agresif seyirli, erken tanısı zor olan ve tedaviye dirençli bir hastalıktır (1, 2). Amerikan kanser derneğine göre 5 yıllık sağkalım %7 dir. Pankreas kanserinin nedenlerinden biri olan genetik faktörler çok çeşitli ve karmaşıktır. Sigara, ileri yaş, tip 2 diyabet, kronik pankreatit DNA hasarına neden olarak pankreas kanserine yol açabilmektedir (3, 4). Bunun-

Dr. Türkan ÖZTÜRK TOPCU
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**
Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Tel/phone: +90 530 777 70 34
E-mail: turkanozturktr@gmail.com

Anahtar Kelimeler:
pankreas kanseri;
kanserden korunma; diyet

Keywords:
Pancreatic cancer;
cancer prevention; diet

Geliş Tarihi - Received
09/07/2016
Kabul Tarihi - Accepted
28/08/2016

la beraber obezite, kırmızı et, kızartmaların da nedenler arasında olduğu gösterilmiştir. Sebze, taze meyve, kabuklu yemişler ve tahıldan beslenmenin pankreas kanserini önleme de önemli yeri olmaktadır (1, 5-7).

Pankreas midenin arkasında uzanan, sindirim ve hormonal fonksiyonları olan bir organımızdır. Ekzokrin glandlardan sindirim enzimleri salgılanırken, endokrin glandların hormonal fonksiyonları vardır. Pankreas tümörünün çoğu ekzokrin glandlardan kaynaklanır ve bunlar arasında da en sık görülen pankreatik duktal adenokarsinomdur (PDAK). Bu tür pankreas kanserinin en agresif formudur. Pankreas kanseri erken dönemde bulantı, şişkinlik, kilo kaybı, karın ağrısı, sarılık, depresyon, steatore gibi genel semptomlara neden olduğu için erken dönemde saptanması zor olmakta ve çoğu pankreas kanseri ileri evrede tanı almaktadır (8). PDAK'ın gelişimi bir çok öncü lezyondan gelişebilmektedir. Pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN), intraduktal papiller müsinöz neoplazi, müsinöz kistik neoplazi bu öncü lezyonlardandır. PDAK'nın çoğu PanIN'den gelişmektedir. PanIN'ler farklı morfolojik, sitolojik ve genetik transformasyona sahip olabilmektedirler. PanIN'nin erken progresyon bulgularından biri de epitel hücrelerinde kodon 12 de Kras gen mutasyonu olabilmektedir. Bu mutasyon PDAK'ın %90 'unda mevcuttur ve hücrenin proliferasyonunu, invazyonunu ve hayatta kalmasını artırmaktadır. Hastalığın intermediate döneminde tümör süpresyon gen olan p16 inhibisyonu meydana gelmektedir. Daha ileri dönemde ise DNA onarımında apoptozis aktivasyonunda önemi olan tümör süpresör gen p53 inaktivasyonu olur ve bu inaktivasyon PDAK'ın %70'de görülmektedir (9).

PDAK'nın değişken bir metabolizması, desmoplazi ve hipovaskularizasyon gibi özellikleri vardır. Pankreas kanseri yeni çevrede yaşayabilmek için farklı bir metabolik programla çalışır. Bu programla de novo proteinler, nükleik asitler ve lipidler sentezler. Onkogenik Kras, PDAK'nın metabolizmasının yeni ortama adaptasyonunda anahtar rol oynar. Pankreas kanser hücrelerinin en önemli metabolizmalarından biri otofajidir. Otofaji, gereksiz yada hasarlı olan hücre parçalarını, protein ve moleküler kompleksleri yeniden işleyip kullanılabilir hale getirmektedir. Bu fonksiyon, doku hasarı, oksidatif stres ve genomik sorunlar arasında bir denge sağladığı için aynı zaman da anti-tümörojenik etkisi de bulunmaktadır. Pankreas kanserinin diğer bir özelliği desmoplazik bir yapıya sahip olmasıdır. Bu pankreas dokusunun bir reaksiyonudur. Pankreas kanserinin içinde bulunduğu hipoksik alandan dolayı tümör hipovasküler bir özelliğe sahiptir. Bu özellik, kanser hücrelerinin yeni ortama adapte olmasına ve verilen kemoterapi tedavilerine verilen yanıtı da etkilemektedir (10).

Obezite

Obezitenin, tip2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser ile olan ilişkisi bilinmesine rağmen, obezitenin tam olarak hangi mekanizma ile kansere neden olduğu çok iyi bilinmemektedir (11,12). Pankreas, kolon, özefagus, böbrek, endometriyum, post menapozal meme kanseri obezi-

te ile ilişkili kanserlerdir (12). Obezite ve yağdan zengin beslenme asiner hücrelerdeki sindirim enzim dengesini değiştirerek ve pankreatik enzim sekresyonunu azaltarak akut pankreatitin neden olmaktadır (13, 14). Obezite, pro-inflamatuvar enzim olan leptini artırarak ve anti-inflamatuvar enzim olan adiponektini azaltarak inflamasyonu artırmaktadır. Inflamasyon; kemokin, sitokin ve diğer medyatörlerle immün hücrelerin uyarılması ile meydana gelen vücudun normal bir cevap mekanizmasıdır. Kronik inflamasyon; metabolik değişiklik ve oksidatif strese neden olarak bir çok hücre hasarına neden olur. Obezite, Akt ve mTOR yollarını aktive eder, otofaji genini inaktive eder. Bu nedenlerden dolayı, inflamasyon alanındaki hasarlı hücreler temizlenemez ve inflamasyonun kontrol altına alınması zorlaşmaktadır (15). Otofaji kanser ilaçlarına karşı direnç kazanılmasına da neden olabilmektedir. Aynı zamanda otofaji stres durumlarında hücre ölümünü uyararak inflamasyona, bundan dolayı da tümörgezeze neden olmaktadır (16, 17). Tekrarlayan pankreatit atakları, kronik bir inflamasyona neden olur ve pankreatik satellit hücrelerini aktive eder. Bu hücreler normalde A vitamini depolar. Pankreasda oluşan inflamasyon ile uyarılan bu satellit hücreler, fibrogezeze artırır ve pankreas kanserinin nedenlerinden biri olan kronik pankreatite neden olur. İnflamasyondan kaynaklanan sitokinler ile immün hücreleri uyarılır ve bu arada onkogenik Kras aktivasyonu da oluşabilmektedir (15). Kanser gelişiminin erken döneminde, lipid biyosentezi ve de novo lipogenez, biyolojik membran yapımı, enerji depolanması ve sinyal fonksiyonları için gereken ekstra yağ ihtiyacını sağlamaktadır (18). Tümör hücrelerinin yüksek kolesterol ihtiyacından dolayı, lipoprotein katabolizmasının ve kolesterol sentezinin PDAK'da arttığı gösterilmiştir (24). Yapılan son çalışmalar, kanser hücrelerinin kanda bulunan diyetten alınan yağı kullanabildiğini göstermiştir. Bu bulgu da obezite ve yüksek yağlı diyetin kanserle ilişkisini göstermektedir (19-21).

Son zamanlarda tamamlanan metabolik sendrom ve kanser projesi isimli epidemiyolojik çalışmada, 577,315 birey 12 yıl takip sonunda 315 kadın 547 erkek katılımcı pankreas kanseri tanısı almıştır. Sadece kadın hastalarda beden kitle indeksi ile pankreas kanseri gelişimi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (22). 2008 ve 2015 yılları arasında yarısı fazla kilolu yada obez olan 110 hasta takip ediliyor ve yüksek beden kitle indeksi ile pankreatik yağ infiltrasyonu, intralobuler fibrozis, subcutan ve intravisseral yağ arasında bağlantı saptanmıştır. PanIN lezyonu ile intravisseral yağlanma arasında da korelasyon saptanmıştır (23).

Amerikada yapılan geniş çaplı bir vaka-kontrol çalışmasında obezitenin pankreas kanser gelişimini %50-60 artırdığını ortaya koymuştur. Pankreas kanseri ile özellikle bel çevresi yağlanma fazla olan kadınlar arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (24). Yapılan bir başka vaka-kontrol çalışmasına alınan 841 pankreas kanseri hastası ve 754 sağlıklı kontrolde genç erişkin dönemdeki fazla kilo ve obezitenin pankreas kanseri riskini yükselttiği ve bu hastalığın gelişimini hızlandırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada obez yağlı hastalarda sağ kalımın daha kısa olduğu gösterilmiştir

tir (25). 1994 ve 2004 arasında ileri ve metastatik pankreas kanserinde yapılan retrospektif çalışmada beden kitle indeksi yüksek olan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir (26). Yapılan hayvanlar üzerindeki eksperimental çalışmalarda da pankreas kanseri ile obezite arasında sıkı bağlantı saptanmıştır. Yüksek yağlı diyet ve N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine (BOP) ile beslenen hamsterların %67'de PDAK gelişirken normal diyet ile beslenen grupta hastalık görülmedi (27).

Diyet

Epidemiyolojik ve ekperimental çalışmalar, yüksek beden kitle indeksinin, kilo alımının, obezitenin pankreas kanseri riskini artırdığını göstermiştir. Sonuç olarak; yüksek kalorili diyet ve/veya yüksek yağ ve şeker tüketimi zamanla fazla kilolu olmaya ve obez olmaya zemin hazırlamaktadır. Bu durum pankreas kanseri riskini artırmaktadır. Ek olarak kırmızı et tüketiminin fazla olması da bir çok kanser riskini artırdığı gibi pankreas kanseri riskini de artırmaktadır (28). 2010 Amerikan diyet klavuzu ideal kiloda olmayı, normal kalori alımını, meyve sebze ağırlıklı beslenmeyi, tahıldan zengin beslenmeyi önermektedir (5). Meyve, sebze, tahıl ve kabuklu yemişlerin içinde karotenoidler, fenolik, alkaloidler, nitrojen içeren bileşenler ve organasülfür bileşenleri gibi kanser ve birçok kronik hastalığa karşı koruyucu bileşen bulunmaktadır (29). Onların etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen additif ve sinerjik etkileri antikanser özelliklerinde vardır (30).

Antioksidan, anti-inflamatuvar olma ve hücre proliferasyonunun, diferansiyasyonunun, adezyonunun, invazyonunun inhibisyonu bitkisel ilaçların öngörülen bazı etki mekanizmasıdır. Bunun yanında anti-bakteriyel, anti-viral ve DNA hasar onarımı, steroid hormon ve östrojen metabolizmasının düzenlenmesi, onkogen süpresyonu, tümör süpresör gen indüksiyonu gibi immün fonksiyonları uyarıcı etkileri de bulunmaktadır (30). 326 pankreas kanserinin katıldığı bir vaka- kontrol İtalyan çalışmasında solubl ve solubl olmayan meyve lifinin pankreas kanseri ile ters ilişkili olduğu, tahıl lifi ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada tam tahıl liflerinin pankreas kanseri ve birçok farklı kansere karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (28). 75,680 kadının katıldığı prospektif bir çalışmada haftada iki yada daha fazla 28gr kabuklu yemiş tüketilmesinin pankreas riskini önemli derecede azalttığı gösterilmiştir (7).

Otofaji, kanser türüne ve evresine göre farklı rollerde bulunmaktadır (16). Erken evrede otofaji, genomik instabilite ve tümörün başlamasını engellerken daha ileri evrelerde hücre komponentlerinin parçalanmasını ve yeniden kullanılmasını sağlayarak tümör progresyonuna neden olmaktadır. PDAK, yüksek seviyede bazal otofaji ile karakterizedir ve otofajinin farmakolojik ve genetik süpresyonu pankreas kanserinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (31). Bu durum çoğu kanserde de benzerdir. Bir çok çalışma klorokin gibi otofaji inhibitörleri üzerine yoğunlaşmıştır (32). Bir çok diyet komponentinin such as kuersetin, genistein, zerdeçal, sülforafan, resveratrolün otofaji üzerine etkisi gösterilmiş-

tir. Vitamin D ve analoglarının otofaji üzerine etkisinden dolayı, pankreas kanserini önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir (33). Ek olarak meyve, sebze, kabuklu yemiş ve tam tahıl ağırlıklı beslenmenin kansere karşı önleyici etkisi bulunmaktadır (34). Alınan kalori miktarının kontrolü, insülinde, insülin benzeri büyüme faktöründe, leptin, adiponektin, plazminojen aktivatör faktörde azalmaya neden olur. Bu faktörlerdeki azalma, inflamasyonda, büyüme faktörlerinde, vasküler bozukluklarda azalmaya neden olarak kanser riskinin ve progresyonunun azalmasına neden olmaktadır (34).

Sonuç

Pankreas kanseri çok agresif seyrettiğinden ve erken tanı koymanın zor olmasından dolayı, yeterli yeni tedavilerin ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi gereklidir. Fazla kilolu olma, yüksek beden kitle indeksi ve obezitenin pankreas kanseri riskini yükselttiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bundan dolayı daha sağlıklı bir yaşam tarzı hedeflemek pankreas kanseri, diğer birçok kanser türü ve kronik hastalıkları önleme de etkilidir. Meyve ve sebze ağırlıklı, kabuklu yemişleri ve tahılları içeren beslenme şekli ve kalori kontrolü pankreas kanserini önlemede en değerli stratejilerdir.

Kaynaklar

1. Li Y, Go VL, Sarkar FH. The Role of Nutraceuticals in Pancreatic Cancer Prevention and Therapy: Targeting Cellular Signaling, MicroRNAs, and Epigenome. *Pancreas*. 2015;44(1):1-10.
2. Li HY, Cui ZM, Chen J, Guo XZ, Li YY. Pancreatic cancer: diagnosis and treatments. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2015;36(3):1375-84.
3. Stan SD, Singh SV, Brand RE. Chemoprevention strategies for pancreatic cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(6):347-56.
4. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: chicken or egg? *Pancreas*. 2011;40(3):339-51.
5. Harris DM, Srihari P, Go VL. Pancreatic cancer prevention and the 2010 Dietary Guidelines for Americans. *Pancreas*. 2011;40(5):641-3.
6. Bidoli E, Pelucchi C, Zucchetto A, Negri E, Dal Maso L, Polese J, et al. Fiber intake and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(1):264-8.
7. Bao Y, Hu FB, Giovannucci EL, Wolpin BM, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Nut consumption and risk of pancreatic cancer in women. *British journal of cancer*. 2013;109(11):2911-6.
8. Garrido-Laguna I, Hidalgo M. Pancreatic cancer: from state-of-the-art treatments to promising novel therapies. *Nature reviews Clinical oncology*. 2015;12(6):319-34.
9. Mohammed A, Janakiram NB, Lightfoot S, Gali H, Vibhudatta A, Rao CV. Early detection and prevention of pancreatic cancer: use of genetically engineered mouse models and advanced imaging technologies. *Current medicinal chemistry*. 2012;19(22):3701-13.

10. Provenzano PP, Cuevas C, Chang AE, Goel VK, Von Hoff DD, Hingorani SR. Enzymatic targeting of the stroma ablates physical barriers to treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer cell*. 2012;21(3):418-29.
11. Schmitz KH, Neuhauser ML, Agurs-Collins T, Zanetti KA, Cadmus-Bertram L, Dean LT, et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(18):1344-54.
12. Azvolinsky A. Cancer risk: the fat tissue-BMI-obesity connection. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(4):dju100.
13. Frossard JL, Lescuyer P, Pastor CM. Experimental evidence of obesity as a risk factor for severe acute pancreatitis. *World journal of gastroenterology*. 2009;15(42):5260-5.
14. Navina S, Acharya C, DeLany JP, Orlichenko LS, Baty CJ, Shiva SS, et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Science translational medicine*. 2011;3(107):107ra10.
15. Kolodecik T, Shugrue C, Ashat M, Thrower EC. Risk factors for pancreatic cancer: underlying mechanisms and potential targets. *Frontiers in physiology*. 2013;4:415.
16. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008;132(1):27-42.
17. 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.
18. Baenke F, Peck B, Miess H, Schulze A. Hooked on fat: the role of lipid synthesis in cancer metabolism and tumour development. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(6):1353-63.
19. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell*. 2010;140(1):49-61.
20. Louie SM, Roberts LS, Mulvihill MM, Luo K, Nomura DK. Cancer cells incorporate and remodel exogenous palmitate into structural and oncogenic signaling lipids. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1831(10):1566-72.
21. Kuemmerle NB, Rysman E, Lombardo PS, Flanagan AJ, Lipe BC, Wells WA, et al. Lipoprotein lipase links dietary fat to solid tumor cell proliferation. *Molecular cancer therapeutics*. 2011;10(3):427-36.
22. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Bjorge T, Concin H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(9):2307-17.
23. Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, Sauvanet A, Ruszniewski P, Levy P, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2015;21(15):3522-8.
24. Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, Shu XO, Steplowski 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). *Archives of internal medicine*. 2010;170(9):791-802.
25. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *Jama*. 2009;301(24):2553-62.
26. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011;129(7):1708-17.
27. Hori M, Kitahashi T, Imai T, Ishigamori R, Takasu S, Mutoh M, et al. Enhancement of carcinogenesis and fatty infiltration in the pancreas in N-nitrosobis(2-oxopropyl)amine-treated hamsters by high-fat diet. *Pancreas*. 2011;40(8):1234-40.
28. La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutrition reviews*. 2009;67 Suppl 1:S126-9.
29. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *The Journal of nutrition*. 2004;134(12 Suppl):3479S-85S.
30. Liu RH. Dietary bioactive compounds and their health implications. *Journal of food science*. 2013;78 Suppl 1:A18-25.
31. Aad G, Abbott B, Abdallah J, Abidinov O, Aben R, Abolins M, et al. Combined Measurement of the Higgs Boson Mass in pp Collisions at $\sqrt{s}=7$ and 8 TeV with the ATLAS and CMS Experiments. *Physical review letters*. 2015;114(19):191803.
32. Hasima N, Ozpolat B. Regulation of autophagy by polyphenolic compounds as a potential therapeutic strategy for cancer. *Cell death & disease*. 2014;5:e1509.
33. Barreto SG, Neale RE. Vitamin D and pancreatic cancer. *Cancer letters*. 2015;368(1):1-6.
34. Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriach H, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*. 2014;159(1):80-93.