

# BÖLÜM 30

## MİDE KANSERİ VE A VİTAMİNİ

Hakan EROĞLU<sup>1</sup>  
Ali DURAN<sup>2</sup>

### MİDE KANSERİ

#### Giriş

Mide kanseri, dünyada kanserler arasında en sık görülen dördüncü kanser olması ve kanser kaynaklı ölümlerde ikinci sırada olması sebebiyle önemli bir sağlık sorunudur. Her yıl 1 milyona yakın yeni vaka tanımlanmaktadır.(1) Mide kanseri anatomik olarak iki grupta incelenebilir: gerçek gastrik adenokarsinomlar (non-kardia adenokarsinomlar) ve gastro-özofageal bileşke adenokarsinomları (kardiagastrik kanser).(2) İnsidans ve mortalitedeki düşüşe, hastalığın epidemiyolojisi, patolojisi, moleküler mekanizmaları, tedavi seçenekleri ve stratejilerindeki gelişmelere rağmen mide kanserinin sağlık sistemi üzerindeki yükü devam etmektedir.(3)

Mide kanseri Asya, Güney Amerika, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde hala ağırlığını hissettirirken, Kuzey Amerika ve çoğu Batı Avrupa ülkelerinde eski sıklığını yitirmiş görünmektedir. İnsidans hızında ABD gibi ülkelerde azalma görünmekte ve Fransa'da orta yaşlı mide kanseri

hastalarının mortalite hızında daha fazla azalma beklenmektedir. Bunun nedeni olarak da Helikobakter Piloni enfeksiyonu uzun dönemli düşük ve stabil prevalansı gösterilmektedir.(4) Tersine olarak gastro-özofageal kanserlerin insidansında ise hızlı bir yükselme söz konusudur.(5)

#### Etiyoloji

Helikobakter Piloni enfeksiyonu sporadik distal gastrik kanserin en sık sebebi olarak görünmektedir.(6) Ayrıca mide kanseri gelişiminde bozulmuş hücre proliferasyonu, apoptozis ve tümör supresör genlerde meydana gelebilecek bazı epigenetik modifikasyonlar enflamasyon ile indüklenmiş onkogenез ile sonuçlanabilir.(7)

Patojen ilişkili mide kanserinin bir sebebi de Epstein-Barr virüsüdür. Lenfoid stromaya sahip gastrik kanserlerde malign hücrelerin %80'inde virüs görülürken, normal hücrelerde görülmemektedir. Fakat karsinogenezdeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır.(8,9)

Gastrik kanserlerin yaklaşık %10'u ailesel yapıda görülmektedir.(10) Gerçek herediter yapıdaki

<sup>1</sup> Op. Dr., Gaziantep Dr. Ersin Arslan Eğitim Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD., eroğlu.hakan@yandex.com

<sup>2</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi AD., g.cerrahad@gmail.com

aside okside edilir. Örnek olarak insan mide kanseri hücre dizileri MGC80-3, BGC-823 ve SGC-7901'in büyümesini belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.(33) Aynı zamanda  $\beta$ -karoten ve  $\alpha$ -karoten gibi provitamin A karoteoidleri antioksidan özelliklerinden dolayı mide kanserinden korunmada görev alıyor olabileceği raporlanmıştır.(34)

Yapılan çalışmalar A vitamini alımı, retinol alımı ve kan retinol düzeyleri ile mide kanseri ilişkisi hakkında farklı sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda yüksek A vitamini ve retinol alımının gastrik kanser riskini azaltacağı sonucuna varırken(35–40), bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişki kurulamamıştır. (41–47)

Yapılan çalışmalar çalışmaları kapsayan meta-analiz çalışmalarında ise A vitamini alımı, retinol alımı ve kan retinol düzeyleri ile gastrik kanser arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır.(22) A vitamini ve retinol dışında A vitamininin farklı yiyeceklerden elde edilen  $\beta$ -karoten ve  $\alpha$ -karotenin de (provitamin A derivelere) gastrik kansere karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.(34)

Asyalı toplumlarda yapılan çalışmalarda A vitamini ile gastrik kanser arasında anlamlı bağlantı bulunmazken, Batı dünyasındaki çalışmalarda belirgin ilişki saptanmıştır. Bunun bir sebebinin bölgesel olarak H. Piloni enfeksiyonunun bölgesel prevalansı arasındaki farklılığı olduğu düşünülmüştür. (48) H. Piloni mide pH değerini değiştirmekte ve A vitamini biyoyararlanımını azaltmakta ve A vitamini alımını etkilemektedir.(49)

A vitamini, provitamin A bileşikleri ( $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten ve diğerleri) ve retinoidlerin (retinol, retinal ve retinoik asit) gastrik karsinogeneze birden fazla yoldan etki ettiği gösterilmiştir. Karotenler antioksidan faktör olarak DNA'nın oksidatif hasardan korunması(50,51) da dahil olmak üzere apoptozis indüksiyonu(52) ve immün cevaptaki görevleri(53) gibi birden çok mekanizma ile fonksiyon göstermektedir. Diğer yandan dokuda geri dönüşümsüz olarak retinoik aside okside olan retinol, hücre içinde bir sinyal molekülü olarak hücre büyümesi, çoğalması ve diferansiyonunda belirli gö-

rev almaktadır(54). Retinoidler başlıca iki nükleer reseptör üzerinden fonksiyon göstermektedirler: retinoik asit reseptörleri (RARs) ve retinoid x reseptörleri (RXRs). Bu reseptörler gen transkripsiyonunda ligand-aktive transkripsiyon faktörleri olarak önemli role sahiptir.(54,55) Önceki çalışmalarda RARs ve RXRs'nin gastrik kanser hücrelerinde hücre büyümesi ve çoğalmasında önemli rol oynadığı gösterilmiştir.(54,56,57)

Bu bilgiler ışığında yapılan değerlendirmede, yapılan çalışmaların A vitamini ve retinolün gastrik kanser üzerinde koruyucu olduğu görülmüştür. Fakat moleküler düzeydeki mekanizmaların anlaşılması için daha çok çalışma gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
2. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015 Dec;64(12):1881–8.
3. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet (London, England)*. 2016 Nov;388(10060):2654–64.
4. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014 May;50(7):1330–44.
5. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol*. 2010 Jun;19(6):1468–70.
6. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, Kuester D, Wex T, Malfertheiner P. H. pylori infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2010 Nov;55(11):3124–31.
7. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr;345(2):196–202.
8. Wu MS, Shun CT, Wu CC, Hsu TY, Lin MT, Chang MC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1031–8.
9. Wang HH, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin CC, Lin JT. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(26):1214–9.
10. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology,

- and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015 Feb;16(2):e60-70.
11. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ.* 2007 Aug;16(4):312-27.
  12. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2008 Sep;19(7):689-701.
  13. Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan H-W, Jia G-Q, Bai H-L, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73.
  14. Altini C, Niccoli Asabella A, Di Palo A, Fanelli M, Ferrari C, Moschetta M, et al. 18F-FDG PET/CT role in staging of gastric carcinomas: comparison with conventional contrast enhancement computed tomography. *Medicine (Baltimore).* 2015 May;94(20):e864.
  15. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi57-63.
  16. Van Cutsem E, Dicato M, Geva R, Arber N, Bang Y, Benson A, et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. Vol. 22 Suppl 5, *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* England; 2011. p. v1-9.
  17. Lutz MP, Zalcberg JR, Ducreux M, Ajani JA, Allum W, Aust D, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal cancer - differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer.* 2012 Nov;48(16):2941-53.
  18. Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2015 Jul;18(3):550-63.
  19. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM-K, Sasako M, van de Velde CJH. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):439-49.
  20. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Mar;(3):CD004064.
  21. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1997 Feb;8(2):163-8.
  22. Wu Y, Ye Y, Shi Y, Li P, Xu J, Chen K, et al. Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2015 Aug;34(4):620-6.
  23. Ross AC. Vitamin A. In: Milner JA, Romagnolo DF, editors. *Bioactive Compounds and Cancer* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 335-56. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-60761-627-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-60761-627-6_16)
  24. Wolbach SB, Howe PR. TISSUE CHANGES FOLLOWING DEPRIVATION OF FAT-SOLUBLE A VITAMIN. *J Exp Med.* 1925 Nov;42(6):753-77.
  25. Wong YC, Buck RC. An electron microscopic study of metaplasia of the rat tracheal epithelium in vitamin A deficiency. *Lab Invest.* 1971 Jan;24(1):55-66.
  26. Dowling JE, Wald G. THE BIOLOGICAL FUNCTION OF VITAMIN A ACID. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1960 May;46(5):587-608.
  27. Strickland S, Mahdavi V. The induction of differentiation in teratocarcinoma stem cells by retinoic acid. *Cell.* 1978 Oct;15(2):393-403.
  28. Breitman TR, Collins SJ, Keene BR. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood.* 1981 Jun;57(6):1000-4.
  29. Giguere V, Ong ES, Segui P, Evans RM. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature.* 1987 Dec;330(6149):624-9.
  30. Petkovich M, Brand NJ, Krust A, Chambon P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature.* 1987 Dec;330(6147):444-50.
  31. Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin YP, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst.* 1985 Oct;75(4):645-54.
  32. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst.* 1993 Sep;85(18):1483-92.
  33. Liu S, Wu Q, Chen ZM, Su WJ. The effect pathway of retinoic acid through regulation of retinoic acid receptor alpha in gastric cancer cells. *World J Gastroenterol.* 2001 Oct;7(5):662-6.
  34. Li P, Zhang H, Chen J, Shi Y, Cai J, Yang J, et al. Association between dietary antioxidant vitamins intake/blood level and risk of gastric cancer. *Int J cancer.* 2014 Sep;135(6):1444-53.
  35. Nomura AMY, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control.* 2003 Aug;14(6):547-58.
  36. Lissowska J, Gail MH, Pee D, Groves FD, Sobin LH, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Diet and stomach cancer risk in Warsaw, Poland. *Nutr Cancer.* 2004;48(2):149-59.
  37. Nouraei M, Pietinen P, Kamangar F, Dawsey SM, Abnet CC, Albanes D, et al. Fruits, vegetables, and antioxidants and risk of gastric cancer among male smokers. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2005 Sep;14(9):2087-92.

38. De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, et al. Dietary carotenoids and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ.* 2000 Oct;9(5):329–34.
39. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2001 Oct;10(10):1055–62.
40. Li D, Gao X, Xing W. [Use of nutrient density in etiologic studies on stomach cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1995 Nov;29(6):339–41.
41. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009 Jan;20(1):160–5.
42. Palli D, Russo A, Decarli A. Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy. *Cancer Causes Control.* 2001 Feb;12(2):163–72.
43. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control.* 1993 Mar;4(2):123–32.
44. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, et al. Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2012 Apr;15(2):162–9.
45. Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Miura T, et al. Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: a nested case-control study. *Carcinogenesis.* 2008 May;29(5):1042–8.
46. Yuan J-M, Ross RK, Gao Y-T, Qu Y-H, Chu X-D, Yu MC. Pre-diagnostic levels of serum micronutrients in relation to risk of gastric cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol biomarkers Prev a Publ Am Assoc Cancer Res cosponsored by Am Soc Prev Oncol.* 2004 Nov;13(11 Pt 1):1772–80.
47. Zheng W, Sellers TA, Doyle TJ, Kushi LH, Potter JD, Folsom AR. Retinol, antioxidant vitamins, and cancers of the upper digestive tract in a prospective cohort study of postmenopausal women. *Am J Epidemiol.* 1995 Nov;142(9):955–60.
48. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2011 Sep;20(3):299–304.
49. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of Helicobacter pylori infection. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Dec;57(4):369–77.
50. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc.* 2004;7(1):9–16.
51. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control.* 1991 Nov;2(6):427–42.
52. Müller K, Carpenter KLH, Challis IR, Skepper JN, Arends MJ. Carotenoids induce apoptosis in the T-lymphoblast cell line Jurkat E6.1. *Free Radic Res.* 2002 Jul;36(7):791–802.
53. Chew BP, Park JS. Carotenoid action on the immune response. *J Nutr.* 2004 Jan;134(1):257S–261S.
54. Lin X-F, Zhao B-X, Chen H-Z, Ye X-F, Yang C-Y, Zhou H-Y, et al. RXRalpha acts as a carrier for TR3 nuclear export in a 9-cis retinoic acid-dependent manner in gastric cancer cells. *J Cell Sci.* 2004 Nov;117(Pt 23):5609–21.
55. Clarke N, Germain P, Altucci L, Gronemeyer H. Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2004 Nov;6(25):1–23.
56. Xu R-C, Zhou Y-H, Hu W-L. [Inducement effect of 9-cis retinoic acid on cell cycle arrest and apoptosis of gastric carcinoma cell line MGC803 and its mechanism]. *Ai Zheng.* 2006 Dec;25(12):1483–7.
57. Ye X feng, Wu Q, Liu S, Lin X feng, Zhang B, Wu J fa, et al. Distinct role and functional mode of TR3 and RARalpha in mediating ATRA-induced signalling pathway in breast and gastric cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004 Jan;36(1):98–113.