

## ارتباط بین مصرف الکل و سرطان پانکراس: یک مرور نظام‌مند مطالعات هم‌گروهی

## چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۴/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۱۰/۰۱

**زمینه و هدف:** در بین انواع سرطان‌ها، سرطان پانکراس یکی از وخیم‌ترین پیش‌آگهی‌ها را دارد. مصرف اتانول به دلیل نقش آن در بسیاری از مسیرهای سیگنالی و متابولیسمی سرطان‌زا و نیز یکی از دلایل اصلی ایجاد پانکراتیت مزمن که به نوبه خود زمینه‌ساز ایجاد سرطان پانکراس محسوب می‌شود می‌تواند از عوامل خطر ابتلا به این بدخیمی باشد. با این حال شواهد در این زمینه متناقض است. این مطالعه با هدف بررسی جامع مطالعات موجود در زمینه ارتباط بین مصرف مشروبات الکلی و خطر سرطان پانکراس مبتنی بر مرور نظام‌مند مطالعات هم‌گروهی انجام شد.

**روش بررسی:** پایگاه‌های الکترونیکی شامل Scopus, PubMed, Web of science و Google scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Pancreatic cancer" و "Alcohol" و کلمات مشابه جستجو شد تا مقالات هم‌گروهی که از سال ۱۹۹۰ تا آوریل ۲۰۲۱ در زمینه الکل و سرطان پانکراس منتشر شده بودند، گردآوری شود.

**یافته‌ها:** در مجموع ۸۵۸ مقاله شناسایی شد که از بین آنها ۲۲ مقاله معیارهای ورود به این مرور نظام‌مند را داشتند. نتایج مطالعات به صورت کیفی گزارش شد. بررسی جامع مطالعات نشان داد که مصرف مقادیر کم تا متوسط الکل ارتباط مستقیم غیرمعنادار با سرطان پانکراس داشت، در حالی که مصرف مقادیر زیاد مشروبات الکلی، به‌ویژه از نوع لیکور ارتباط مستقیم و چشمگیری با خطر سرطان پانکراس یا مرگ ناشی از آن نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف مقادیر بالای الکل در مدت طولانی می‌تواند خطر سرطان پانکراس را افزایش دهد. مطالعات تحلیلی با مدت پیگیری طولانی‌تر و کنترل متغیرهای مخدوشگر جهت دستیابی به نتایج با ثبات و عاری از خطا مورد نیاز است.

**کلمات کلیدی:** الکل، مشروبات الکلی، سرطان پانکراس، مرور نظام‌مند.

زهره قریشی<sup>۱</sup>، علی اصفهانی<sup>۲</sup>  
شیمیا عسگرزاد<sup>۱</sup>، لاله پیاوه<sup>۲</sup>  
فاطمه حاجی‌زاده شرف‌آباد<sup>۳\*</sup>

۱- گروه تغذیه، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
۲- مرکز تحقیقات همانولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.  
۳- گروه تغذیه و صنایع غذایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مراغه، مراغه، ایران.

\* نویسنده مسئول: تبریز، خیابان گلگشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده تغذیه و علوم غذایی، گروه تغذیه.

تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۶۱۱۷  
E-mail: fm.hajizadeh@gmail.com

## مقدمه

کلی مرگ‌ومیر سرطان پانکراس در مردان بیش از زنان بوده و با سن نیز رابطه مستقیمی دارد.<sup>۱،۳</sup> هنگامی که سلول‌های پانکراس شروع به تکثیر خارج از کنترل می‌کنند، توده‌ای را تشکیل می‌دهند که توانایی هجوم به دیگر بخش‌های بدن را دارد.<sup>۴</sup> شایع‌ترین نوع سرطان پانکراس، آدنوکارسینوما پانکراس است که حدود ۸۵٪ تا ۹۰٪ از موارد سرطان پانکراس را تشکیل می‌دهد.<sup>۴</sup> معمولاً علائم بیماری تا رسیدن به مرحله پیشرفته بروز پیدا نمی‌کند و در زمان تشخیص، توده سرطانی اغلب به بخش‌های دیگر بدن نیز متاستاز داده است.

سرطان پانکراس یکی از کشنده‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارشی بوده و رتبه چهارم مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌ها را به خود اختصاص داده است.<sup>۱</sup> تخمین زده می‌شود که این سرطان تا سال ۲۰۳۰ دومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان شود.<sup>۲</sup> میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس تقریباً با میزان بروز آن برابر است. میزان بقا تنها در کمتر از ۵٪ از مبتلایان به سرطان پانکراس پنج سال می‌باشد و به‌طور

مطالعه‌ای با طراحی هم‌گروهی که ارتباط بین مصرف الکل و خطر ابتلا به سرطان پانکراس و یا مرگ‌ومیر ناشی از آن را بررسی کرده بود، بدون محدودیت زبان وارد این مطالعه شد.

برای یافتن مقالات مرتبط، پایگاه‌های الکترونیکی PubMed، Scopus، Web of science و Google Scholar از ۱۹۹۰ تا آوریل ۲۰۲۱ جستجو شد. کلیدواژه‌های زیر برای جستجوی مقالات استفاده شد: "alcoholic beverages" OR "ethanol" OR "alcohol" "alcohol drinking" OR "drinking behavior" OR "pancreatic" "pancreas" AND "ethanol intake" OR "drink" OR "cancer" OR "neoplasm" OR "carcinoma". مقالات دیگر شامل چکیده‌ی مقالات، مقالات مورد-شاهدی، مقطعی و مروری و مقالاتی که تنها بروز التهاب پانکراسی را مطالعه کرده بودند، خارج شدند.

جمع‌آوری اطلاعات: ابتدا عناوین و چکیده‌ی تمام مقالات یافت شده مطابق معیارهای ورود و خروج توسط دو محقق، مستقلاً بررسی و غربال شد و سپس با توجه به چک لیست اهداف مطالعه، متن کامل مقالات واجد شرایط برای استخراج داده‌ها بررسی شد. اطلاعات گردآوری‌شده شامل نام نویسنده‌ی اول، سال انتشار، کشور محل انجام مطالعه، طراحی مطالعه، حجم نمونه، ویژگی‌های جمعیت، مدت زمان پیگیری و نتیجه‌ی اصلی مطالعه به ازای مقدار مصرف الکل بود.

## یافته‌ها

روند انجام مرور نظام‌مند و ویژگی کلی مطالعات: شکل ۱ روند انتخاب مقالات مرتبط برای ورود به مطالعه‌ی حاضر را نشان می‌دهد. در مجموع ۸۵۸ مقاله شناسایی شد که پس از حذف ۱۶۳ مقاله تکراری، ۶۹۵ مقاله باقی ماند.

در بررسی اولیه، حدود ۶۴۳ مقاله براساس معیارهای ورود و خروج خارج شدند و ۵۲ مقاله برای بررسی مرحله‌ی دوم باقی ماند. در نهایت، پس از بررسی متن کامل ۵۲ مقاله، ۲۲ مقاله که همگی به زبان انگلیسی بودند، وارد مطالعه مرور نظام‌مند شدند که مربوط به کشورهای سوئد (۴ مورد)، آمریکا (هفت مورد)، ژاپن (دو مورد)، فنلاند (دو مورد)، انگلستان (یک مورد)، هلند (یک مورد)، سوئیس (یک مورد)، چین (یک مورد)، دانمارک (یک مورد)، لیتوانی (یک

علل اصلی سرطان پانکراس را می‌توان به دو گروه عوامل محیطی و وراثت تقسیم کرد. مهمترین عوامل محیطی که با افزایش خطر سرطان پانکراس همراه است شامل سیگارکشیدن، چاقی و اضافه وزن، دیابت شیرین، پانکراتیت و زخم معده می‌باشد که از بین این عوامل سیگارکشیدن بالاترین سهم (۲۵٪) را دارد.<sup>۱-۷</sup> در اکثر بیماران، تشخیص سرطان پانکراس در سنین بالای ۵۰ سال صورت می‌گیرد ولی باید به این نکته اشاره کرد که اغلب عوامل خطر محیطی با تغییر سبک و عادات زندگی قابل اصلاح هستند.<sup>۸</sup> سابقه خانوادگی مهمترین عامل ژنتیکی سرطان پانکراس است که در ۵ تا ۱۰٪ بیماران مشاهده می‌شود.<sup>۳</sup> همچنین، دیابت مزمن عامل خطر مهم دیگری برای ابتلا به سرطان پانکراس است، به طوری که این بیماران، دو برابر بیشتر در معرض ابتلا به سرطان پانکراس هستند.<sup>۹</sup> مصرف زیاد الکل ممکن است باعث ایجاد پانکراتیت مزمن شود، که عامل خطری مهم برای ابتلا به سرطان پانکراس در نظر گرفته می‌شود.<sup>۱۰، ۱۱</sup> همچنین، متابولیت‌های تولیدشده در طی فرآیند متابولیسم الکل مانند استالیدیید نیز ممکن است سرطان‌زا باشند.<sup>۱۲</sup> الکل از طریق تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن نیز می‌تواند منجر به آسیب DNA و افزایش سرطان‌زایی شود.<sup>۱۳</sup> بنابراین، کاهش مصرف الکل ممکن است از خطر ابتلا به سرطان پانکراس بکاهد. با این حال، نتایج به دست‌آمده از بررسی ارتباط بین مصرف الکل و ایجاد سرطان پانکراس ضد و نقیض است. با توجه به مصرف الکل در بسیاری از جوامع، بررسی ارتباط آن با بروز بیماری‌ها، از نظر بهداشت و سلامت عمومی اهمیت ویژه‌ای دارد. مطالعات بسیاری ارتباط بین الکل و خطر سرطان پانکراس را بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که مصرف الکل با افزایش خطر سرطان پانکراس همراه است.<sup>۱۷-۱۴</sup> در مقابل، در برخی از مطالعات، ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین مصرف الکل و خطر سرطان پانکراس یافت نشده است.<sup>۲۰-۱۸</sup> بنابراین، با توجه به این تناقض‌ها، مرور نظام‌مند حاضر با هدف بررسی ارتباط احتمالی بین مصرف الکل و خطر سرطان پانکراس بر اساس نتایج مطالعات هم‌گروهی، انجام شد.

## روش بررسی

دستورالعمل جستجو و معیارهای ورود و خروج مقالات این مرور نظام‌مند براساس شیوه‌نامه PRISMA انجام و گزارش شد. هر

آورده شده است. در ادامه، خلاصه‌ی نتایج مطالعات را مورد بررسی قرار داده‌ایم. بررسی مطالعات مرتبط با الکل و سرطان پانکراس: در مطالعه Zheng و همکاران، مصرف  $\leq 10$  بار الکل در ماه در مقایسه با کمتر از سه بار در ماه، ارتباط مستقیم معناداری با مرگ‌ومیر ناشی

مورد) و چند کشور اروپایی (یک مورد) بودند. محدوده سنی کل افراد بین ۲۰ تا ۸۰ سال بود. همچنین محدوده‌ی جمعیت مورد بررسی در مطالعات واردشده بین ۱۷۶۶ تا ۱/۲۹ میلیون نفر بود. ویژگی مطالعات به‌همراه نتایج حاصل از آن در جداول ۱، ۲ و ۳

جدول ۱: ویژگی‌های مطالعات سال‌های ۱۹۹۰-۲۰۰۵ وارد شده در مرور نظام‌مند

نویسنده اول/ سال انتشار	کشور	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	تعداد کل	مدت پیگیری	جنسیت/ سن	دسته‌بندی مصرف الکل بر اساس مقدار و تکرار مصرف الکل	نتایج
Zheng W. و همکاران <sup>۲۱</sup>	آمریکا	مردان	۵۷	۱۷۸۱۸	۲۰ سال	مردان بالای ۳۵ سال	$\leq 10$ بار در ماه در مقابل $> 3$ بار در ماه	ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس
A. Shibata و همکاران <sup>۲۲</sup>	آمریکا	افراد ساکن در آسایشگاه سالمندان	۶۵	۱۳۹۷۹	۹ سال	هر دو جنس/ ۷۵ ساله	$\leq 4$ فنجان در روز در مقابل $> 1$ فنجان در روز الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس
Harnack Li. و همکاران <sup>۲۳</sup>	آمریکا	زنان یائسه جامعه	۶۶	۴۴۹۷۶	هشت سال	زنان ۶۹-۵۵ ساله	$< 2$ نوشیدنی در روز در مقابل عدم مصرف الکل	ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس
Michaud DS. و همکاران <sup>۱۹</sup>	آمریکا	مردان و زنان پرستار	۲۸۸	۱۹۰۷۲۲۲	هشت سال	مردان ۷۵-۴۰ ساله زنان ۵۵-۳۰ ساله	$\leq 30$ g در روز در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Stolzenberg-Solomon RZ. و همکاران <sup>۲۴</sup>	فنلاند	مردان سالم سیگاری	۱۵۷	۲۷۱۰۱	۱۳ سال	مردان ۶۹-۵۰ ساله	$27/7$ g در روز در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Isaksson B. و همکاران <sup>۲۵</sup>	سوئد	دو قلوهای سوئدی	۱۷۶	۲۱۸۸۴	۱۶ سال	هر دو جنس/ ۵۶ ساله	$\leq 210$ g در ماه در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Lin Y. و همکاران <sup>۱۸</sup>	ژاپن	ساکنین ۴۵ منطقه از ژاپن	۲۲۵	۱۱۰۷۹۲	۸/۱ سال	هر دو جنس/ ۷۹-۴۰ ساله	$\leq 4$ فنجان در روز در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و مرگ ناشی از سرطان پانکراس
Ye W. و همکاران <sup>۲۶</sup>	سوئد	بیماران مبتلا به الکلیسم	۳۲۹	۱۷۸۶۸۸	۱۰ سال	هر دو جنس/ ۴۴ ساله	مصرف سنگین الکل (الکلیسم بدون ذکر مقدار الکل)	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس

جدول ۲: ویژگی‌های مطالعات سال‌های ۲۰۱۰-۲۰۰۶ وارد شده در مرور نظام‌مند

نویسنده اول / سال انتشار	کشور	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	تعداد کل	مدت پیگیری	جنسیت / سن	دسته‌بندی مصرف الکل بر اساس مقدار و تکرار مصرف الکل	نتایج
Johansen D. و همکاران <sup>۲۸</sup>	سوئد	افراد میانسال	۱۸۳	۳۳۳۳	۲۲/۱ سال	مردان ۵۰ ساله و زنان ۴۴ ساله	مصرف بسیار زیاد الکل در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس - ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس در افرادی که در مدت پیگیری، بیش از ۱۰ kg افزایش وزن داشتند.
Heinen MM. و همکاران <sup>۱۵</sup>	هلند	جمعیت هلند	۳۵۰	۱۲۰۸	۱۳/۳ سال	هر دو جنس / ۵۵-۶۹ ساله	عدم مصرف الکل	ارتباط معنادار مستقیم بین مصرف الکل با سرطان پانکراس - ارتباط معنادار مستقیم بین مصرف الکل و سرطان پانکراس در مردان اما نه در زنان
Jiao L. و همکاران <sup>۲۷</sup>	آمریکا	ساکنین شش ایالت آمریکا	۱۱۴۹	۴۷۰۶	۷/۳ سال	هر دو جنس / ۶۲ ساله	≤ شش نوشیدنی در روز در مقابل عدم مصرف الکل و نیز ≤ سه نوشیدنی در روز در مقابل عدم مصرف الکل	ارتباط معنادار مستقیم بین مصرف الکل با سرطان پانکراس در هر دو مقایسه مقدار الکل
Kjaer TK. و همکاران <sup>۱۶</sup>	دانمارک	زنان پرستار	۸۴۱۰	۹۲۱۴	-۲۰۰۳	زنان ۴۶ ساله	عدم ذکر مقدار الکل	ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس
Meinhold CL. و همکاران <sup>۲۹</sup>	فنلاند	مردان جنوب غربی فنلاند	۳۶۶	۲۷۰۳	۱۶/۱ سال	مردان ۵۷ ساله	۴۴/۸ g/d در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Rohramann S. و همکاران <sup>۲۰</sup>	۱۰ کشور اروپایی	جمعیت اروپایی	۵۵۵	۴۷۸۴	۹ سال	هر دو جنس / دهه ۵۰	< ۳۰ g/d در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Stevens S. و همکاران <sup>۳۰</sup>	انگلستان	زنان مراجعه‌کننده برای غربالگری سرطان پستان	۳۰۴۸	۱/۲۹ میلیون	۹ سال	زنان میانسال / ۵۶ ساله	≤ ۱۴ واحد در هفته در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس یا مرگ ناشی از آن
Nakamura K. و همکاران <sup>۳۱</sup>	ژاپن	جمعیت ژاپن	۵۲	۳۰۸۲	هفت سال	هر دو جنس / ۵۵ ساله	≤ ۵۳/۵ g/d در مقابل ≥ ۱۵/۶ g/d در مردان و ≤ ۳/۸ g/d در مقابل عدم مصرف الکل در زنان	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و مرگ ناشی از سرطان پانکراس

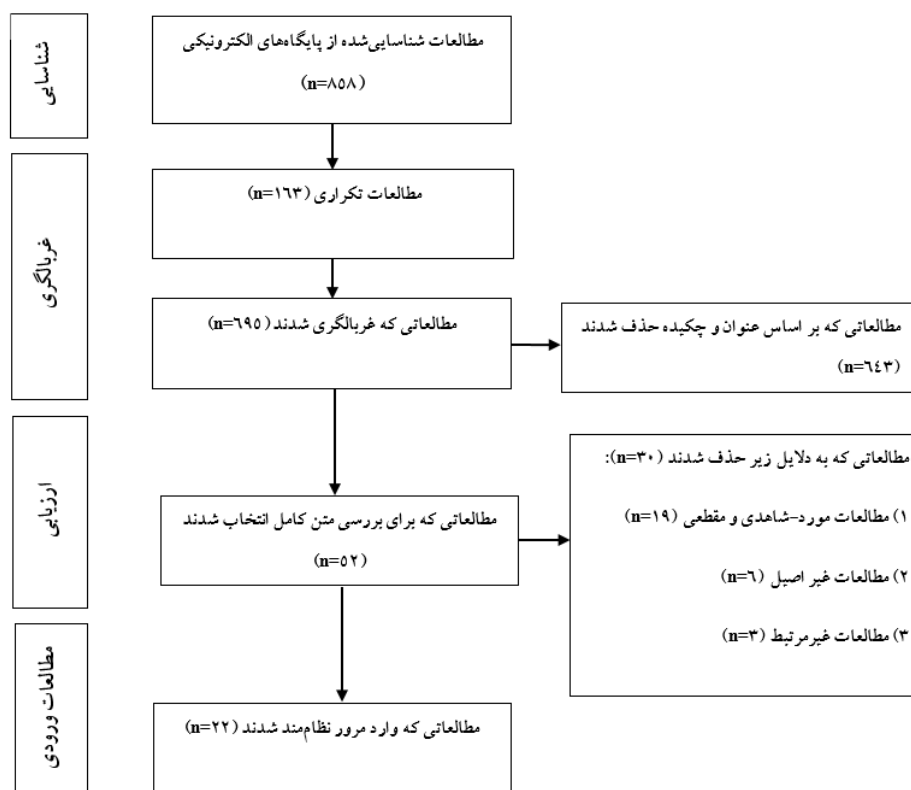
جدول ۳. ویژگی‌های مطالعات سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۲۱ وارد شده در مرور نظام‌مند

نویسنده اول/ سال انتشار	کشور	جمعیت مورد مطالعه	تعداد بیماران	تعداد کل	مدت پیگیری	جنسیت/ سن	دسته‌بندی مصرف الکل بر اساس مقدار و تکرار مصرف الکل	نتایج
Gapstur SM. و همکاران <sup>۱۴</sup>	آمریکا	افراد دچار سرطان پانکراس	۶۸۴۷	۱۰۳۰۴۶۷	۲۴ سال	هر دو جنس/ بالای ۳۰ سال	≤ سه نوشیدنی در روز در مقابل عدم مصرف الکل	افزایش معنادار مرگ ناشی از سرطان پانکراس در اثر مصرف سه بار در روز یا بیشتر الکل کل و یا Liqueur (نه از نوع شراب یا آبجو)
Kuzmickiene و I. همکاران <sup>۳۳</sup>	لیتوانی	مردان سالم ساکن در شهر Kaunas/ لیتوانی	۷۷	۷۱۳۲	۳۰ سال	مردان ۴۵-۵۹ ساله	≤ ۱۰۰ g/w اتانول در مقابل عدم مصرف الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Anderson G. و همکاران <sup>۳۳</sup>	سوئد	افراد سرطان پانکراس در سوئد	۱۶۳	۲۸۰۹۸	۵ سال	هر دو جنس/ ۵۹ ساله	به ازای مصرف ۱۰ g/d	- عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس
Pang YJ. و همکاران <sup>۱۷</sup>	چین	جمعیت چین	۶۸۸	۵۱۲۸۹۱	۹ سال	هر دو جنس/ ۵۶ ساله	≤ ۶۰ g/d در مردان و یا ≤ ۴۰ g/d در زنان در مقابل عدم مصرف الکل	- ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف مقادیر بالای الکل (اما نه مصرف کم تا متوسط الکل) با ابتلا به سرطان پانکراس
Jayasekara و H. همکاران <sup>۳۴</sup>	سوئیس ملبورن	جمعیت ملبورن	۲۳۹	۳۸۴۷۲	۲۰/۲ سال	هر دو جنس/ ۴۱-۶۹ ساله	≤ ۴۰ g/d در مقابل عدم مصرف الکل	- عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس - ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس
Jeon H. و همکاران <sup>۳۵</sup>	آمریکا	بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن	۴۶	۱۷۶۶	۵ سال	هر دو جنس/ سن بیان نشده	عدم بیان مقدار الکل	عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس

ناشی از سرطان پانکراس دارد.<sup>۳۱</sup> Shibata و همکاران، مشاهده کردند که هرچند مصرف  $\leq ۴$  فنجان الکل در روز در مقایسه با کمتر از یک فنجان در روز، سبب افزایش ابتلا به سرطان پانکراس می‌شود، این ارتباط از نظر آماری معنادار نمی‌باشد.<sup>۳۲</sup> در مطالعه دیگری توسط Harnack و همکاران، محققین مشاهده کردند که مصرف  $< ۲$  فنجان الکل در روز در مقایسه با عدم مصرف آن، به‌طور معناداری سبب افزایش ابتلا به سرطان پانکراس می‌شود.<sup>۳۳</sup> در مطالعه هم‌گروهی Michaud و همکاران نیز مصرف  $\leq ۳۰$  g در روز الکل در مقابل عدم مصرف آن با ابتلا به سرطان پانکراس ارتباط معناداری نداشت.<sup>۱۹</sup>

همچنین Stolzenberg-solomon و همکاران نیز به نتایج مشابهی دست یافتند.<sup>۲۴</sup> در مطالعه Isaksson و همکاران روی دوقلوهای

همچنین Stolzenberg-solomon و همکاران نیز به نتایج مشابهی دست یافتند.<sup>۲۴</sup> در مطالعه Isaksson و همکاران روی دوقلوهای



شکل ۱: فلوجارت روند انتخاب مطالعات

افرادی که در مدت پیگیری، بیش از ۱۰ kg افزایش وزن داشتند، ارتباط مستقیم معناداری بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس مشاهده شد.<sup>۲۸</sup> در مطالعه Kjaer و همکاران ارتباط مستقیم معناداری بین سرطان پانکراس و مصرف الکل مشاهده شد.<sup>۱۶</sup> در مطالعه Meinhold و همکاران، نتایج حاکی از عدم وجود ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس بود.<sup>۲۹</sup>

در مطالعه هم‌گروهی Rohrmann و همکاران، اگرچه ارتباط معنادار آماری بین دریافت الکل و سرطان پانکراس دیده نشد، مصرف زیاد الکل در سراسر عمر، موجب افزایش غیرمعنادار ابتلا به سرطان پانکراس گردید.<sup>۲۰</sup> در مطالعه هم‌گروهی Stevens و همکاران، ارتباط معناداری بین مصرف  $\leq 14$  واحد الکل در هفته (140 ml) در مقابل عدم مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس و یا مرگ‌ومیر ناشی از آن مشاهده نشد.<sup>۳۰</sup> نتایج مشابهی در مطالعه Nakamura و همکاران

سوئدی نشان داده شد که مصرف  $\leq 210$  g الکل در ماه در مقابل عدم مصرف الکل، با خطر ابتلا به سرطان پانکراس ارتباط معناداری نداشت.<sup>۲۵</sup> در مطالعه Lin و همکاران نیز محققین ارتباط معناداری بین نوشیدن  $\leq 4$  فنجان الکل در روز در مقابل عدم مصرف الکل و خطر مرگ ناشی از سرطان پانکراس مشاهده نکردند.<sup>۱۸</sup> در مطالعه Ye و همکاران، مصرف مشروبات الکلی ارتباط معناداری با ابتلا به سرطان پانکراس نداشته است.<sup>۲۶</sup> در مطالعه هم‌گروهی Heinen و همکاران، نیز نتایج حاکی از عدم ارتباط معنادار بین مصرف  $\leq 30$  g در روز الکل با سرطان پانکراس بود.<sup>۱۵</sup> در مطالعه Jiao و همکاران، مصرف روزانه هر دو مقدار  $\leq 6$  و یا  $\leq 3$  نوشیدنی در روز الکل در مقابل عدم مصرف آن سبب افزایش معناداری در ابتلا به سرطان پانکراس شد.<sup>۲۷</sup> در مطالعه Johansen و همکاران نتایج حاکی از عدم ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس بود، با این حال، در

به سایر مطالعات بررسی کرده بودند، ارتباط مستقیم معناداری بین مصرف الکل و سرطان پانکراس دیده شد.<sup>۱۷، ۳۳ و ۳۷</sup> بنابراین به نظر می‌رسد که در وهله اول دوز الکل مصرفی و سپس مدت زمان مصرف آن، عوامل خطر تعیین‌کننده در ابتلا به سرطان پانکراس باشند.

اگرچه در مطالعه Ye و همکاران، ارتباط معناداری بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس مشاهده نشد، اما افراد الکلی بستری در بیمارستان، در مقایسه با جمعیت عمومی ۴۰٪ خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پانکراس نشان دادند.<sup>۲۶</sup> در مطالعه بهداشت زنان در Iowa، زنانی که بیش از دو نوشیدنی الکلی در هفته مصرف می‌کردند، در مقایسه با زنانی که مصرف الکل نداشتند، ۶۵٪ خطر بالاتری برای ابتلا به سرطان پانکراس نشان دادند.<sup>۳۳</sup> مطالعه Heinen و همکاران، افزایش احتمال ابتلا به سرطان پانکراس را در افرادی که مقدار زیادی الکل مصرف می‌کردند، نشان داد، اما این ارتباط فقط در هفت سال اول پیگیری مشاهده شد.<sup>۱۵</sup>

همچنین محققین تنها در مردان، ارتباط مستقیم معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس مشاهده کردند.<sup>۱۵</sup> در مطالعه Pang و همکاران نیز مصرف مقادیر بیش از ۶۰ g الکل در روز در مردان و یا بیش از ۴۰ g الکل در روز در زنان سبب افزایش معناداری در ابتلا به سرطان پانکراس شد، در حالی که این ارتباط در صورت مصرف مقادیر کم تا متوسط الکل مشاهده نشد.<sup>۱۷</sup> در مطالعه Gapstur و همکاران نیز مصرف بیش از سه نوشیدنی در روز الکل، به ویژه لیکور، با افزایش خطر ابتلا به سرطان پانکراس ارتباط داشت و این ارتباط مستقل از استعمال دخانیات بود.<sup>۱۴</sup> در چهار مطالعه هم‌گروهی، در افراد غیرسیگاری ارتباط مستقیم غیرمعنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس دیده شد.<sup>۱۵، ۱۹، ۳۳ و ۳۷</sup> با این حال، در آن مطالعات، تعداد موارد سرطان پانکراس در زیرگروه غیرسیگاری‌هایی که تقریباً دو نوشیدنی در روز مصرف می‌کردند، کم بود. ولی بروز سرطان پانکراس در همین زیرگروه که سه یا بیش از سه نوشیدنی الکلی در روز مصرف می‌کردند، بالا بود. افزایش خطر ۱/۴ برابری در بروز سرطان پانکراس در زیرگروه غیرسیگاری‌ها اهمیت دارد چراکه نشان‌دهنده‌ی ارتباط مستقیم بین مصرف الکل و سرطان پانکراس، مستقل از استعمال دخانیات است. شش مورد از مطالعات آینده‌نگر، افزایش خطر مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس را عمدتاً در افرادی

نیز به دست آمد.<sup>۳۱</sup> همچنین در مطالعه Gapstur و همکاران، مصرف  $\leq 3$  نوشیدنی الکلی در روز و یا لیکور در مقابل عدم مصرف آن به‌طور معناداری سبب افزایش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس گردید.<sup>۱۴</sup> همچنین Kuzmickiene و همکاران، مصرف  $\leq 100$  g در هفته الکل در مقابل عدم مصرف الکل، ارتباط معناداری با خطر ابتلا به سرطان پانکراس نداشت.<sup>۳۳</sup> در مطالعه Anderson و همکاران به ازای افزایش هر ۱۰ g الکل در روز، ارتباط معناداری بین مصرف الکل و مرگ ناشی از سرطان پانکراس مشاهده نشد.<sup>۳۳</sup> در مطالعه هم‌گروهی Pang و همکاران، مصرف  $\leq 60$  g در روز در مردان و یا  $\leq 40$  g در روز در زنان در مقابل عدم مصرف الکل ارتباط مستقیم معناداری با ابتلا به سرطان پانکراس دارد.<sup>۱۷</sup> در مطالعه هم‌گروهی Jayasekara و همکاران، بین مصرف  $\leq 40$  g در روز در مقابل عدم مصرف الکل با سرطان پانکراس ارتباط معناداری وجود نداشت، درحالی که با مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پانکراس ارتباط مستقیم معنادار نشان داد.<sup>۳۴</sup> در مطالعه Jeon و همکاران، ارتباط معناداری بین مصرف الکل و سرطان پانکراس تأیید نشد.<sup>۳۵</sup>

## بحث

در این مطالعه، به‌طور نظام‌مند نتایج حاصل از ۲۲ مطالعه هم‌گروهی که ارتباط بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس یا مرگ‌ومیر ناشی از آن را بررسی کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. بیشتر مطالعات ارتباط مستقیمی بین مصرف الکل و سرطان پانکراس نشان دادند، اگرچه در اکثر موارد این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود. البته ذکر این نکته ضروری است که در بسیاری از این مطالعات مصرف مقادیر کم تا متوسط الکل مورد بررسی قرار گرفته بود و نیز طول مدت پیگیری کمتر از حدی بود که بتواند سبب ایجاد سرطان پانکراس شود و عمدتاً مطالعاتی نشان‌دهنده ارتباط معنادار بین مصرف الکل و سرطان پانکراس بودند که مصرف مقادیر بالای الکل را برای مدت طولانی بررسی کرده بودند.<sup>۱۶-۲۱ و ۳۴</sup> در مطالعاتی که زمان پیگیری طولانی‌مدت داشتند ولی حداکثر مصرف الکل در افراد مورد مطالعه پایین‌تر از میزان تعیین شده بود، ارتباط معناداری بین مصرف الکل و سرطان پانکراس مشاهده نشد.<sup>۲۴، ۲۸ و ۲۹ و ۳۲</sup> در مقابل، در بیشتر مطالعاتی که مقادیر بالای الکل را برای مدت کوتاه‌تری نسبت

داد.<sup>۳۷</sup> همچنین، ارتباط بین مصرف الکل و خطر ابتلا به سرطان پانکراس تنها در مردان معنادار بود، شاید به این دلیل که مصرف مقادیر بالاتر الکل در مردان شایع تر است.<sup>۳۷</sup> از نقاط قوت این مطالعه، مرور نظام‌مند منحصراً مطالعات هم‌گروهی می‌باشد که بررسی رابطه علت و معلولی را امکان‌پذیر می‌سازد در حالی که اکثر متآنالیزهای انجام شده در این زمینه، تمامی انواع مطالعات شامل مطالعات مقطعی، هم‌گروهی و مورد-شاهدی را به‌طور هم‌زمان وارد کرده‌اند که این امر علاوه بر خطای متدولوژی، یافتن رابطه علت و معلولی بین مصرف الکل و خطر ابتلا به سرطان پانکراس را با چالشی جدی روبه‌رو می‌کند. همچنین در مطالعه Wang و همکاران چندین مطالعه غیرمرتبط با سرطان پانکراس نیز در آنالیزهای مربوط به ارتباط الکل و سرطان پانکراس وارد شده بود که صحت نتایج به‌دست‌آمده از آن را مورد تردید قرار می‌دهد. افزون‌براین، زمان انتشار بسیاری از این مطالعات متآنالیز به گونه‌ای است که چندین مطالعه اخیر را در بر نگرفته‌اند.

مصرف طولانی‌مدت الکل باعث پانکراتیت الکلی مزمن می‌شود که در نهایت می‌تواند خطر سرطان پانکراس را افزایش دهد.<sup>۱۱،۱۲</sup> مطابق اعلام انجمن سرطان آمریکا، اتانول، ماده‌ی شیمیایی موجود در نوشیدنی‌های الکلی، مسئول اصلی بروز سرطان‌های ناشی از مصرف الکل است.<sup>۴۳</sup> همچنین، استالیدیسمی‌ترین متابولیت اتانول است زیرا دارای خواص جهش‌زایی و سرطان‌زایی می‌باشد.<sup>۴۳،۴۴</sup> در مطالعات آزمایشگاهی، الکل روی مخاط به‌عنوان یک حلال عمل می‌کند و سبب نفوذ مواد سرطان‌زا و تغییر ترکیب مولکولی سلول‌ها می‌گردد.<sup>۴۱</sup> مصرف طولانی مدت الکل از طریق تاثیر نامطلوب بر وضعیت تغذیه نیز می‌تواند خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهد.<sup>۴۵،۴۶</sup> به علاوه، مصرف الکل می‌تواند از طریق مسیرهای فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی هسته‌ای، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، نکروز بافت پانکراس، تحریک پاسخ التهابی، فعال کردن سلول‌های ستاره‌ای پانکراس که منجر به فیبروز پانکراس می‌شود و اختلال در تنظیم تکثیر سلولی و آپوپتوز، بر ابتلا به سرطان پانکراس تأثیر بسزایی داشته باشد.<sup>۴۷،۴۸</sup> همانطور که بیان شد، تجمع استرهای اسیدچرب در پانکراس، که محصول واکنش اتانول و اسیدهای چرب است، سبب افزایش پاسخ التهابی، فیبروز پانکراس و در نتیجه افزایش خطر سرطان پانکراس می‌شود.<sup>۴۹-۴۷</sup> براساس این مطالعه مروری نظام‌مند،

مشاهده کرده‌اند که به میزان زیادی لیکور استفاده می‌کردند.<sup>۱۵،۱۶،۱۷،۲۳،۲۷،۳۶</sup> در مطالعه Rohrmann، نیز ارتباط مستقیم بین مصرف لیکور با سرطان پانکراس تمایل به معنادار شدن داشت.<sup>۲۰</sup> بنابراین، اثرات سرطان‌زایی الکل ممکن است با توجه به نوع نوشیدنی‌های الکلی و دوز الکل متفاوت باشد، چرا که مطابق اکثر مطالعات موجود، مصرف لیکور که حاوی غلظت بسیار بالایی از الکل است، ارتباط بسیار بیشتری با سرطان پانکراس نشان داد.<sup>۳۷،۳۸</sup> بنابراین، وجود رابطه‌ی قوی بین مصرف لیکور و خطر سرطان پانکراس نشان می‌دهد که غلظت بالای الکل در نوشیدنی‌ها و نه سایر اجزای سمی بالقوه در انواع نوشیدنی‌های الکلی (مانند سرب و کادمیوم)، در افزایش سرطان پانکراس تأثیر بسزایی دارد.<sup>۱۵،۱۶،۳۸</sup> افزون‌براین، تفاوت بین مطالعات ممکن است به دلیل حجم نمونه متفاوت، الگوی ناهمسان مصرف الکل، خطاهای محققین یا افراد شرکت‌کننده در ارزیابی میزان مصرف الکل، عدم تعدیل عوامل مخدوشگر مانند مصرف دخانیات، وضعیت تغذیه‌ای، نمایه توده بدنی، سابقه خانوادگی و میزان فعالیت بدنی باشد.

یک مطالعه مروری نظام‌مند نشان داد که مصرف بیش از ۳۰ g در روز الکل با افزایش متوسط خطر سرطان پانکراس همراه است.<sup>۳۹</sup> مطالعه مروری نظام‌مند دیگری افزایش خطر ۲۳ درصدی در ابتلا به سرطان پانکراس به‌دنبال مصرف بیش از ۳۰ g الکل در روز را نشان داد.<sup>۴۰</sup> در این مطالعه، مصرف نوشیدنی الکلی لیکور به میزان بیش از ۴۵ g در روز با افزایش دو برابری خطر ابتلا به سرطان پانکراس در مردان همراه بود، اما تأثیر قابل‌ملاحظه‌ای بر میزان ابتلا به سرطان پانکراس در زنان نداشت.<sup>۴۰</sup> با این حال محققین، ارتباط معناداری بین مصرف شراب یا آبجو که حاوی غلظت پایین‌تری از الکل می‌باشد و سرطان پانکراس مشاهده نکردند.<sup>۴۰</sup> Tramacere و همکاران نشان دادند که مصرف مقادیر بالای الکل با افزایش خطر ابتلا به سرطان پانکراس همراه است در حالی که این ارتباط در مصرف مقادیر متوسط الکل مشاهده نشد.<sup>۴۱</sup> نتایج حاصل از آنالیز چندین مطالعه حاکی از آن بود که مصرف بیش از ۳۰ g در روز الکل در مقایسه با عدم مصرف آن، تا ۲۲٪ خطر ابتلا به سرطان پانکراس را افزایش می‌دهد.<sup>۳۹</sup> در نهایت، مطابق نتایج حاصل از یک مطالعه مروری نظام‌مند دیگر توسط Wang و همکاران، مصرف مقادیر زیاد الکل به‌ویژه نوع لیکور با افزایش خطر ابتلا به سرطان پانکراس ارتباط قابل‌توجهی نشان



بودند. همچنین زمان پیگیری افراد در بیشتر این مطالعات کمتر از حدی بود که بتواند منجر به بروز سرطان پانکراس شود. از این رو، مطالعات آینده باید مدت زمان پیگیری طولانی تری داشته باشند و عوامل مخدوش گر بالقوه مانند وضعیت تغذیه‌ای، نمایه توده بدنی، سابقه خانوادگی و میزان فعالیت بدنی را در طول مدت پیگیری کنترل کنند تا اطلاعات دقیق تر و صحیح تری از ارتباط بین الکل و خطر سرطان پانکراس به دست آید.

بیشتر مطالعات ارتباطی مستقیم بین مصرف الکل و ابتلا به سرطان پانکراس یا مرگ ناشی از آن نشان دادند، هرچند این ارتباط در اکثر آنها از نظر آماری معنادار نبود. با این حال، نتایج حاکی از این بود که مصرف مقادیر زیاد مشروبات الکلی، به ویژه از نوع لیکور برای مدت طولانی، می تواند خطر ابتلا به سرطان پانکراس یا مرگ ناشی از آن را به میزان چشمگیری افزایش دهد. بسیاری از مقالات وارد شده به این مطالعه، اثرات دریافت مقادیر کم تا متوسط الکل را بررسی کرده

## References

- Kanji ZS, Gallinger S. Diagnosis and management of pancreatic cancer. *Cmaj* 2013;185(14):1219-26.
- Salem AA, Mackenzie GG. Pancreatic cancer: A critical review of dietary risk. *Nutr Res* 2018;52:1-13.
- Del Chiaro M, Segersvärd R, Lohr M, Verbeke C. Early detection and prevention of pancreatic cancer: is it really possible today? *World J Gastroenterol* 2014;20(34):12118-31.
- Pourshams A, Kazemi B, Kalantari S. A review of the etiology and biomarkers of pancreatic cancer, with emphasis on the role of diabetes. *Tehran Univ Med J* 2018;75(11):773-8.
- Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbeck's Arch surg* 2008;393(4):535-45.
- Huxley R, Ansary-Moghaddam A, De González AB, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076-83.
- Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132(6):2208-25.
- Kleeff J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16022.
- Moshari M, Jebelli A. Pancreatic Cancer: From Genome to New Therapies. *Sadra Med J* 2019;7(2):211-24.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38(5):613-9.
- Sadr Azodi O, Orsini N, Andrén-Sandberg Å, Wolk A. Effect of type of alcoholic beverage in causing acute pancreatitis. *Br J Surg* 2011;98(11):1609-16.
- Papillomaviruses H. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Lyon France IARC* 2011.
- Go VL, Gukovskaya A, Pandolfi SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol* 2005;35(3):205-11.
- 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.
- Heinen MM, Verhage BA, Ambergen TA, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Alcohol Consumption and Risk of Pancreatic Cancer in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009;169(10):1233-42.
- Kjaer TK, Hansen J. Cancer incidence among a large cohort of female Danish registered nurses. *Scand J Work Environ Health* 2009;35(6):446-53.
- Pang YJ, Holmes MV, Guo Y, Yang L, Bian Z, Chen YP, et al. Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people. *Cancer Med* 2018;7(1):229-39.
- Lin Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Kikuchi S, Motohashi Y, et al. Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *Int J Cancer* 2002;99(5):742-6.
- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(5):429-37.
- Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, Boffetta P, Stolzenberg-Solomon RZ, Lowenfels AB, et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009;20(5):785-94.
- Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4(5):477-82.
- Shibata A, Mack TM, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly. *Int J Cancer* 1994;58(1):46-9.
- Harnack LJ, Anderson KE, Zheng W, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH. Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 1997;6(12):1081-6.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2001;153(7):680-7.
- Isaksson B, Jonsson F, Pedersen NL, Larsson J, Feychting M, Permert J. Lifestyle factors and pancreatic cancer risk: A cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2002;98(3):480-2.
- Ye W, Lagergren J, Weiderpass E, Nyren O, Adami HO, Ekblom A. Alcohol abuse and the risk of pancreatic cancer. *Gut* 2002;51(2):236-9.
- Jiao L, Silverman DT, Schairer C, Thiébaud 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.
- Johansen D, Borgström A, Lindkvist B, Manjer J. Different markers of alcohol consumption, smoking and body mass index in relation to risk of pancreatic Cancer: A prospective cohort study within the Malmö preventive project. *Pancreatology* 2009;9(5):677-86.
- Meinhold CL, Berrington de Gonzalez A, Albanes D, Weinstein SJ, Taylor PR, Virtamo J, et al. Predictors of fasting serum insulin and glucose and the risk of pancreatic cancer in smokers. *Cancer Causes Control* 2009;20(5):681-90.

30. Stevens RJ, Roddam AW, Spencer EA, Pirie KL, Reeves GK, Green J, et al. Factors associated with incident and fatal pancreatic cancer in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2009;124(10):2400-5.
31. Nakamura K, Nagata C, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, Takatsuka N, et al. Cigarette Smoking and Other Lifestyle Factors in Relation to the Risk of Pancreatic Cancer Death: A Prospective Cohort Study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(2):225-31.
32. Kuzmickiene I, Everatt R, Virviciute D, Tamosiunas A, Radisauskas R, Reklaitiene R, et al. Smoking and other risk factors for pancreatic cancer: a cohort study in men in Lithuania. *Cancer Epidemiol* 2013;37(2):133-9.
33. Andersson G, Wennersten C, Borgquist S, Jirstrom K. Pancreatic cancer risk in relation to sex, lifestyle factors, and pre-diagnostic anthropometry in the Malmö Diet and Cancer Study. *Biol Sex Differ* 2016;7(1).
34. 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.
35. 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.
36. Hirayama T. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19(3):208-15.
37. Wang YT, Gou YW, Jin WW, Xiao M, Fang HY. Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2016;16(1):1-11.
38. Devos-Comby L, Lange JE. "My drink is larger than yours"? A literature review of self-defined drink sizes and standard drinks. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1(2):162-76.
39. 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. *Int J Cancer* 2011;129(7):1708-17.
40. Michaud DS, Vrieling A, Jiao L, Mendelsohn JB, Stepkowski E, Lynch SM, et al. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Cancer Causes Control* 2010;21(8):1213-25.
41. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco 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.
42. de Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(9):4965-72.
43. Pandol SJ, Periskic S, Gukovsky I, Zaninovic V, Jung Y, Zong Y, et al. Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. *Gastroenterology* 1999;117(3):706-16.
44. Gukovskaya AS, Mouria M, Gukovsky I, Reyes CN, Kasho VN, Faller LD, et al. Ethanol metabolism and transcription factor activation in pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology* 2002;122(1):106-18.
45. Winstanley MH, Pratt IS, Chapman K, Griffin HJ, Croager EJ, Olver IN, et al. Alcohol and cancer: a position statement from Cancer Council Australia. *Med J Aust* 2011;194(9):479-82.
46. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39(3):155-65.
47. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Battle-scarred pancreas: role of alcohol and pancreatic stellate cells in pancreatic fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:S97-S101.
48. Altomare E, Grattagliano I, Vendemiale G, Palmieri V, Palasciano G. Acute ethanol administration induces oxidative changes in rat pancreatic tissue. *Gut* 1996;38(5):742-6.
49. Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101(29):10738-43.

## Association between alcohol consumption and pancreatic cancer: a systematic review of cohort studies

Zohreh Ghoreishi Ph.D.<sup>1</sup>  
Ali Esfahani M.D.<sup>2</sup>  
Shima Asgarzad B.Sc.<sup>1</sup>  
Laleh Payahoo Ph.D.<sup>3</sup>  
Fatemeh Hajizadeh-Sharafabad Ph.D.<sup>1\*</sup>

1- Department of Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2- Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

3- Department of Nutrition and Food Sciences, School of Medical Sciences, Maragheh University of Medical Sciences, Maragheh, Iran.

\* Corresponding author: Department of Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Ghol-Ghasht St., Tabriz, Iran.  
Tel: +98-41-33362117  
E-mail: fm.hajizadeh@gmail.com

### Abstract

Received: 24 Jun. 2021 Revised: 01 Jul. 2021 Accepted: 14 Dec. 2021 Available online: 22 Dec. 2021

**Background:** Among all types of cancers, pancreatic cancer has poor prognosis with 5-year survival below 10%. In theory, alcohol intake may be a modifiable risk factor for pancreatic cancer due to its role in multiple carcinogenic and metabolic signaling pathways. In addition, alcohol consumption may lead to chronic pancreatitis which is underlying cause of pancreatic cancer. However, little is known about whether this factor is associated with pancreatic cancer. This study aimed to systematically review the cohort studies investigating the possible link between alcohol consumption and the morbidity or mortality of pancreatic cancer.

**Methods:** This study was carried out based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). All of cohort studies that assessed the association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer or death were included in this systematic review without a language restriction. Electronic databases including PubMed, Web of science, Scopus, and Google scholar were searched using the keywords "pancreatic cancer" and "alcohol" and similar words from 1990 to April 2021 to find the cohort studies.

**Results:** 858 articles were identified, of which 806 were excluded and the full-text of 52 papers were evaluated for the eligibility. Eventually, 22 articles were eligible and were included in this study. Many of the articles assessed the impacts of low to moderate alcohol intake. A comprehensive review of these studies showed that low to moderate alcohol consumption had a non-significant correlation with pancreatic cancer, while high alcohol consumption was significantly associated with the risk of pancreatic cancer or death. The results also revealed that high liquor consumption was associated with higher risk of pancreatic cancer. Nevertheless, the follow-up durations in most of these studies were shorter than that to lead to pancreatic cancer.

**Conclusion:** Long-term heavy alcohol drinking can increase the morbidity or mortality of pancreatic cancer. Regarding that several genetic and environmental variations involve in the pathogenesis of this cancer, simultaneous control of these differences should be addressed to determine the net effect of alcohol drinking on pancreatic cancer.

**Keywords:** alcohol, alcoholic drink, pancreatic cancer, systematic review.