

Alkohol und Krebs

Epidemiologische Daten und karzinogene Mechanismen

Helmut K. Seitz

Vom 6. bis 13. Februar 2007 fand bei der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, Frankreich, ein Expertentreffen statt mit dem Ziel, die Datenlage zum Thema «Al-



Prof. H.K. Seitz

kohol und Krebs» epidemiologisch und experimentell zu evaluieren. 26 Wissenschaftler aus 15 Ländern kamen nach intensivem Studium der Weltliteratur über dieses Thema zu folgendem Ergebnis (1): Epidemiologische Studien weltweit haben gezeigt, dass chronische Alkoholzufuhr ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krebs im oberen Aerodigestivtrakt (Mundhöhle, Pharynx, Hypopharynx, Larynx und Ösophagus), der Leber, des Kolorektems und der weiblichen Brust aufweist. Weltweit gibt es ungefähr 390 000 Krebsfälle, die 5,6 Prozent aller Krebse entsprechen – das sind 5,2 Prozent für Männer und 1,7 Prozent für Frauen –, die auf chronischen Alkoholkonsum zurückzuführen sind (2).

Karzinome des oberen Aerodigestivtraktes

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts haben französische Pathologen festgestellt, dass das Trinken von Absinth ein erhöhtes Risiko für Speiseröhrenkarzinome darstellt (3). Eine große Zahl von prospektiven und Fallkontrollstudien haben zeigen können, dass das Risiko für Krebse des oberen Aerodigestivtraktes bei einem täglichen Konsum von 50 Gramm Alkohol, was ungefähr einem halben Liter Wein entspricht, auf das Zwei- bis Dreifache gesteigert ist (4–6). Zusätzliches Rauchen hat einen synergistischen Effekt. Eine sorgfältig durchgeführte Studie aus Frankreich hat gezeigt, dass das Trinken von mehr als 80 Gramm Alkohol pro Tag mit einem 18-fach erhöhten Risiko für das Speiseröhrenkarzinom einhergeht. Wenn 20 Zigaretten geraucht werden und kein Alkohol getrunken wird, ist das Risiko 5-fach. Werden Alkohol getrunken und Zigaretten geraucht, so steigt dieses Risiko synergistisch auf einen Faktor von 44 (7).

Leberkarzinom

Auch für das hepatozelluläre Karzinom besteht ein alkoholassoziertes Risiko, das zwischen 4,5- und 7,3-fach ist, wenn mehr als 80 Gramm Alkohol pro Tag konsumiert wird (8). Die meisten Karzinome entwickeln sich in zirrhotischen Lebern. Es ist wichtig zu wissen, dass chronische Alkoholzufuhr das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms insbesondere bei Patienten mit Hepatitis B und C steigert sowie bei Patienten mit Hämochromatose und einer nicht alkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) (8). Patienten mit Zirrhose auf der Basis einer chronischen Hepatitis C, die 80 Gramm Alkohol pro Tag konsumieren, haben ein 120-fach erhöhtes Risiko für ein HCC-Karzinom, 5-fach höher, als wenn «nur» eine Hepatitis-C-Zirrhose vorliegt (9). Alkohol steigert bei der Hepatitis C die entzündliche Komponente sowie die Fibrogenese, was zu einem früheren Auftreten der Leberzirrhose führt. Bei der Hepatitis B verkürzt Alkoholzufuhr bereits in einer Dosis von über 40 Gramm pro Tag das Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms um ungefähr zehn Jahre (10).

Brustkrebs

Mehr als 100 epidemiologische Studien haben eindeutig und klar einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen dem Risiko für Brustkrebs und der chronischen Zufuhr von Alkohol zeigen können (1, 2). Bereits bei einer täglichen Menge von 18 Gramm Alkohol (etwas mehr als ein Achtel Liter Wein) steigt das Risiko für das Brustkrebskarzinom signifikant an (11). Eine Metaanalyse von 38 epidemiologischen Studien fand, dass das Brustkrebsrisiko für einen, zwei oder drei und mehr Drinks pro Tag um 10, 20 und 40 Prozent ansteigt (12). Eine gepoolte Analyse von 53 Studien an mehr als 58 000 Frauen fand, dass das Risiko für Brustkrebs um 7,1 Prozent für jede zusätzlichen 10 Gramm Alkohol, die pro Tag zugeführt wurden, ansteigt (11). Bei 50 Gramm Alkohol pro Tag ist somit das Risiko um 50 Prozent gesteigert (11). Auf dem Boden dieser Tatsachen wurde berechnet, dass 4 Prozent aller neu diagnostizierten Brustfälle in den Vereinigten Staaten auf Alkohol zurückzuführen sind (12).



monsterstag2000, cc

Dickdarmkarzinome

Eine positive Assoziation zwischen Alkoholkonsum und kolorektalem Karzinom wurde ebenfalls in mehr als 50 prospektiven und Fallkontrollstudien berichtet (15, 14). Eine Zusammenfassung von 27 Kohortenstudien fand ein zweifach erhöhtes Risiko für Kolorektalkrebse bei Alkoholikern (15). Gepoolte Daten von 8 Kohortenstudien und Daten von einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse (16) zeigen ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für das kolorektale Karzinom bei Patienten, die mehr als 50 Gramm Alkohol pro Tag konsumieren, verglichen mit Nichttrinkern. In 5 von 6 Studien wurde ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen kolorektalen Polypen und Alkoholzufuhr nachgewiesen (14). All diese Studien zeigen, dass Alkohol an sich und nicht der Typ des alkoholischen Getränkes für dieses vermehrte Krebsrisiko verantwortlich ist. Daten aus der Heidelberger Kontrollstudie von Meier und Mitarbeitern zeigen zudem eine erhöhte Suszeptibilität von Kopf- und Halstumoren bei Frauen, die Alkohol trinken (17).

Mechanismen der alkoholvermittelten Karzinogenese

Acetaldehyd

Mechanismen, die durch chronische Alkoholzufuhr zu einem erhöhten Krebsrisiko im oberen Aerodigestivtrakt führen, sind wahrscheinlich in erster Linie auf Acetaldehyd, das erste Stoffwechselprodukt von Alkohol, zurückzuführen (18). Hier scheint eine kausale

Beziehung zu bestehen. In-vitro-Daten und tierexperimentelle Untersuchungen sowie genetische Untersuchungen am Menschen unterstreichen die karzinogene Rolle von Acetaldehyd. In diesem Zusammenhang müssen epidemiologische Untersuchungen aus Japan erwähnt werden, die zeigen, dass Japaner, die, verglichen mit Kaukasiern, nur 10 bis 15 Prozent der Enzymaktivität der Acetaldehyddehydrogenase aufweisen, ein erhöhtes Krebsrisiko für den Ösophagus haben, wenn sie Alkohol konsumieren (19). Nach Alkoholkonsum kommt es aufgrund des gestörten Stoffwechsels von Acetaldehyd zu einer Akkumulation von Acetaldehyd, der dann, über den Speichel ausgeschieden, in die Mukosazelle eindringen und sich an DNA binden kann (18). So ist zum Beispiel das Risiko für ein Zweitkarzinom des Ösophagus für Menschen, die heterozygot für das ALDH2*2-Allel sind, die also Acetaldehyd schlecht verstoffwechseln, um das 56-Fache erhöht (19). Aufgrund dieser Datenlage hat die Arbeitsgruppe des IARC geschlossen, dass bei Trinkern Acetaldehyd kausal für die Entstehung des Ösophaguskarzinoms verantwortlich ist (1). Beim Kolorektalkarzinom, ähnlich wie beim Karzinom des oberen Aerodigestivtraktes, scheint Acetaldehyd, in diesem Fall durch Darmbakterien produziert, ebenfalls von kausaler Bedeutung zu sein (14, 18).

Leberkarzinom

Für andere Organe ist der Mechanismus offensichtlich anders. Für die Leber ist eine wichtige Voraussetzung die Leberzirrhose, die

unter anderem durch vermehrten oxidativen Stress im Rahmen des Alkoholstoffwechsels zustande kommt (20). Weiterhin spielen hier entzündliche Faktoren, wie zum Beispiel Zytokine, eine entscheidende Rolle. Auch ein gestörter Methyltransfer in der Leber durch Alkohol könnte von Bedeutung sein. 1 bis 2 Prozent aller alkoholischen Leberzirrhosen gehen pro Jahr in ein hepatozelluläres Karzinom über (20).

Östradiolspiegel und Mammakarzinom

Beim Mammakarzinom scheint der durch Alkohol erhöhte Östradiolspiegel von Bedeutung zu sein. Erhöhte Östradiolspiegel stellen einen Risikofaktor für das Mammakarzinom dar. Bereits kleinere Alkoholmengen steigern die Östradiolserumkonzentration um 30 bis 40 Prozent (21, 22).

Schlussfolgerungen

Tierexperimentelle Untersuchungen haben eindeutig die Karzinogenität von Acetaldehyd nachweisen können (25), wobei Alkohol per se bisher nicht als karzinogen eingestuft wurde. Neuere tierexperimentelle Untersuchungen haben jedoch zeigen können, dass auch Alkohol ein karzinogenes Potenzial aufweist (24). Da für alle alkoholassoziierten Krebsarten eine recht gute Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, muss geschlossen werden, dass auf höheren Alkoholkonsum im Rahmen einer Prävention verzichtet werden sollte. Die empfohlenen Grenzwerte für Alkohol von 20 bis 25 Gramm pro Tag beim Mann und der Hälfte bei der Frau sollten gerade im Hinblick auf ihre karzinogene Wirkung nicht überschritten werden (25). ♦

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Helmut K. Seitz
Medizinische Klinik Krankenhaus Salem
Universität Heidelberg
Zeppelinstrasse 11-53
D-69121 Heidelberg
E-Mail: helmut_karl.seitz@urz.uni-heidelberg.de

Potenzielle Interessenkonflikte:

Der Autor versichert, dass kein Interessenkonflikt besteht, da weder finanzielle noch persönliche Beziehungen bestehen, die geeignet sind, die Inhalte des Manuskripts zu beeinflussen.

Quellenhinweis:

Dieser Beitrag ist erschienen in FORUM – Offizielles Magazin der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Heft 4/2007, 21. Jahrgang

Literaturliste auf Anfrage beim Verlag erhältlich:
info@rosenfluh.ch