

Alkohol és emlőrák. Rövid áttekintés

NAGYKÁLNAI TAMÁS¹, LANDHERR LÁSZLÓ²

¹Budapest, XV. ker. Önkormányzat Egészségügyi Intézménye, Onkológia Szakrendelés, ²Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Uzsoki Utcai Kórház, a Semmelweis Egyetem Oktató Kórháza, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagykálnai Tamás, 1064 Budapest, Vörösmarty u. 31.
Tel.: 06-20-517-1586, e-mail: nagykalnai.tamas@t-online.hu

Közlésre érkezett:

2018. január 16.

Elfogadva:

2018. január 30.

A rendszeres alkoholfogyasztás több rosszindulatú megbetegedés kockázatát fokozza: emelkedik az aerodigestív rendszer, a máj, a kolorektális régió és az emlő daganatainak gyakorisága. Az alkoholos italok legfontosabb karcinogén anyaga maga az etil-alkohol, a hatás egyértelműen függ a napi/heti dózistól. Az etil-alkohol az alkohol-dehidrogenáz hatására acetaldehiddé metabolizálódik, ami egyértelműen karcinogén. A krónikus alkoholfogyasztás befolyásolja az endogén hormonok termelődését, hatással van az inzulin-szerű növekedési faktor 1-re, megváltoztat számos biológiai jelátviteli utat, egyebek mellett oxidatív stresszt vált ki, és gének károsodását hozza létre. A napi kis mennyiségű alkohol is növeli az emlőrák kockázatát. *Magy Onkol* 62:68–71, 2018

Kulcsszavak: alkohol, acetaldehid, karcinogén, emlőrák

Regular consumption of alcohol increases the risk of developing (one or more of) several malignant conditions: the frequency of tumours in the aerodigestive tract, in the liver, in the colorectal region and in the breast is increased. The principal carcinogen component of alcoholic drinks is ethanol itself; the effect is unmistakably proportional to the daily/weekly dosage. Under the influence of alcohol-dehydrogenase, ethanol will metabolise to acetaldehyde, which is a known carcinogen. Among other things chronic alcohol consumption promotes the production of endogenous hormones, affects the insulin-like growth factor-1, alters several biological pathways, raises oxidative stress, and damages the genes. Even modest daily alcohol intake will increase the risk of breast cancer.

Nagykálnai T, Landherr L. Alcohol and breast cancer. A short survey. *Magy Onkol* 62:68–71, 2018

Keywords: alcohol, acetaldehyde, carcinogen, breast cancer

BEVEZETÉS

Egy 2013-ban megjelent feldolgozás szerint a világban évente mintegy 1 671 000 új emlőrákos megbetegedés keletkezik, ami az összes daganatos megbetegedés 11,9%-a, ráadásul kb. 522 000 beteg bele is hal emlődaganatába, ami az összes rákhalálozás 6,4%-a. Súlyos probléma, hogy az emlőrákos mortalitás egy viszonylag fiatal népességet érint: az emlőrákos halálesetek nagyjából fele 60 éves kor alatt következik be, ami nagyon sok elvesztett életévet jelent (1). Az etil-alkohol (a továbbiakban alkohol) egy évszázadok óta ismert, függőséget okozó pszichoaktív anyag, mely az adott személy mentális, viselkedési zavarain és testi egészségén kívül rombolhatja a családdal, a barátokkal fennálló kapcsolatokat, a szociális szférát. Room közleménye részletesen taglalja az alkohol által okozott közegészségügyi problémákat (2). Ugyancsak régóta tudjuk, hogy a rendszeres alkoholfogyasztás kb. 200-féle betegségért (és sérüléssel járó balesetért) felelős, de emeli a rosszindulatú daganatok kockázatát, elsősorban a száj- és garatüreg, a nyelőcső, a máj, az epe, a vastagbél és végbél területén (3).

Lachenmeier 2012-ben részletezte az alkohol karcinogén hatásait, de leginkább a fej-nyaki daganatokra, a nyelőcsődaganatokra, a máj- és kolorektális daganatokra koncentrált, és nem az emlőrákra (4). Megállapította, hogy bár a különböző szeszes italok (tömény szeszek, likőrök, borok, sörök) az eltérő alkoholtartalom mellett eltérő kísérőanyagokat is tartalmaznak, de tudományosan nincs igazolva, hogy az egyik vagy a másik ital kevésbé ártana, kevésbé lenne karcinogén. Itt kell megjegyezni, hogy a vörösborokban található rezveratrol esetleges „védő” hatása elhanyagolható az alkohol rákkeltő – és egyéb káros – hatásaival szemben, hiszen kb. 111 pohár vörösborot kellene naponta meginni a rezveratrol „védő” hatásának megjelenéséhez (5).

STATISZTIKAI ADATOK

A WHO 2014-es kiadványa szerint a megelőző 10 év során jelentősen növekedett az alkoholnak tulajdonítható daganatos megbetegedések száma: 2002-ben még az összes daganatos megbetegedés mintegy 3,6%-a, 2012-re az összes daganatos megbetegedés 5,5%-a tulajdonítható az alkohol káros hatásának a világban: férfiaknál 540 000, nőknél 230 000 daganatos megbetegedés hátterében az alkohol állt (összesen 770 000 eset!). Ennek megfelelően az összes daganatos halálozás is növekedett: férfiaknál globálisan 360 000 daganatos halálért, nőknél 120 000 daganatos halálért tehető felelősség az alkohol (6).

Az alkoholhoz nagyon hasonló mértékben befolyásolja a daganatos megbetegedések kockázatát egyébként a magas testtömegindex (BMI) és a diabétesz is: egy 175 országot érintő felmérés szerint a 25 kg/m² fölötti BMI és a diabétesz globálisan összesen 792 600 új daganatos betegséget okozott, ami a 2012-es évben az összes daganatos megbetegedés 5,6%-a volt (7). Az alkoholnak tulajdonítható daganatos megbetegedések arányai az utóbbi években leginkább az óceá-

niai, az európai és a délkelet-ázsiai régiókban emelkedtek, melynek vélhetően szocioökonómiai okai vannak (8).

A nagy analízisekből kiderül, hogy az alkohol pl. a fej-nyaki daganatok, a nyelőcsőrák, a vastagbél- és végbélrák és a hepatocelluláris karcinóma mellett az emlőrák keletkezésében is szerepet játszik. Egyes becslések szerint a világban az alkohol káros hatására 2012-ben kb. 144 000 emlőrákos eset (95% CI: 88 000–200 000 eset) és kb. 38 000 emlőrákos halálozás (95% CI: 2400–53 000) következett be (9).

Az alkohollal összefüggő emlőrák gyakorisága a legmagasabb Észak- és Nyugat-Európában (12,4 eset/100 000 nő), valamivel kevesebb a gyakoriság Észak-Amerikában és Óceániában (9,8 eset/100 000 nő), és a legalacsonyabb Dél- és Közép-Ázsiában (0,9 eset/100 000 nő). Az alkohollal összefüggő emlőrákos halálozás viszont Közép- és Kelet-Európában a legmagasabb (2,2 halál/100 000 nő), míg Észak-Afrikában és Nyugat-Ázsiában a legalacsonyabb (0,3 halál/100 000 nő). Országos bontásban érdekes, hogy az alkohollal összefüggő emlőrákok magas incidenciájával Belgium áll az első helyen (16,1 eset/100 000 nő), míg az alkohollal összefüggő emlőrákos halálozás arányában Nigéria vezet (2,9 haláleset/100 000 nő). Már a napi kis mennyiségű alkohol is (<21 gramm) emlőrákhoz vezethet: becslések szerint ilyen módon a világban 27 000 emlőrák következik be 7000 halállal (9).

A napi rendszerességgel elfogyasztott alkohol mennyisége lényegesen befolyásolja a daganatos betegség kockázatának mértékét: összehasonlító adataink leginkább az abszolút absztinensek és a mérsékelten alkoholizálók, valamint a „nagyivók” közötti összefüggésekről vannak. Az egyes vizsgálatok összehasonlítása viszont nehéz, hiszen az alkoholfogyasztási szokások (napi/heti/évi mennyisége és hossza) mellett figyelembe kellene venni az éghajlati, genetikai viszonyokat, a táplálkozási, dohányzási szokásokat, a testsúlybeli különbségeket, a kísérőbetegségeket stb. A napi alkoholmennyiség kategorizálása sem mindig azonos: az analízisekben általában 12,5 g/nap alatti (vagy 20–21 g/nap alatti) tiszta alkoholmennyiséget tartanak „könnyű” ivásnak, a 12,5 g/nap (vagy 20–21 g/nap) és 50 g/nap közötti mennyiségeket „mérsékelt” ivásnak, az 50 g/nap fölötti alkoholmennyiség elfogyasztását pedig „súlyos” alkoholizálásnak (ivászatnak, piálásnak, „binge drinking”-nek) nevezik. Ráadásul egy egészen új közlemény az egy év alatt elfogyasztott italokat veszi figyelembe: az évi 230 italt vagy többet fogyasztókat hasonlítja össze az évi 60 italnál kevesebbet fogyasztókkal (10).

A kis mennyiségű napi alkoholfogyasztás és a rák összefüggését vizsgálva az olasz Bagnardi és mtsai arra a megállapításra jutottak 222 tanulmány értékelése alapján, hogy a „light drinking” (napi 1 ital) a száj- és garatüregi rákok kockázatát 1,17-szeresre, a nyelőcsőrák kockázatát 1,30-szorosra, az emlőrákok kockázatát alig valamivel, de azért 1,05-szörösre emeli (11). A nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás viszont (7–14 ital hetente, vagy más meghatározás szerint legalább 20–50 gramm naponta) minden nagy átfogó vizsgálat szerint (Million-Women Study, Nurses'

Health Study, NIH-AARP Diet and Health Study) egyértelműen és jelentősen emeli az emlőrák kockázatát, a relatív kockázat (RR) akár 1,18-at is elérhet [9]. A fent már említett legújabb tanulmány szerint a Sister Studyba 50 884 amerikai és Puerto Ricó-i ismert emlőrákos nőbeteg egészséges leánytestvérét sorolták be. A megfigyelés 6,4 éve során ezeknél a nőknél 1843 invazív emlőrák jelentkezett, mégpedig az évi 230 italnál többet fogyasztóknál jóval nagyobb arányban, mint az évi 60 italnál kevesebbet fogyasztóknál (HR=1,35, 95% CI 1,15–1,58) [10]. Ezt a kockázatot természetesen egyéb tényezők (endokrin tényezők, táplálkozás, dohányzás stb.) tovább emelhetik.

A KARCINOGEN PATOMECHANIZMUS

A WHO International Agency for Research on Cancer 1380 oldalas (!) kiadványában az alkoholos italokban 15, állati modellekben már bizonyított, de emberi viszonylatban is jórészt bizonyított, de legalábbis meglehetősen gyanús karcinogént nevezett meg. Ezek ABC-sorrendben a következők: acetaldehid, akrilamid, aflatoxinok, arzén, benzén, etil-alkohol, etil-karbamát, formaldehid, furán, kadmium, ólom, 4-metil-imidazol, N-nitrozodimetil-amin, okratoxin A (a táplálékokban, italokban leggyakoribb mikotoxin) és szafrol (a szasszafrász babérfa olaja, egy fenilpropén, mellesleg az Ecstasy „partidrog” egyik alapanyaga). Az IACR ezért a „Group 1” karcinogén csoportba sorolta az alkoholt [12]. Az alkohol és a daganatok közötti összefüggések biológiai alapjait a „2nd International Conference on Alcohol and Cancer” (Colorado, 2013) konferencián elhangzottak alapján egy könyvben is összefoglalták [13].

A súlyos alkoholizálás karcinogén hatása nem kérdéses, viszont az enyhe/mérsékelt alkoholfogyasztás és az emlőrák kockázata közötti összefüggéseket egy friss tanulmány szerint még mindig nem tudjuk teljesen megmagyarázni [14]. Talán a már megindult daganat invazívá válásában (az epiteliális-mezenhimális tranzícióban, EMT-ben) lehet szerepe, mint egy évtizedeken keresztül ható „kumulatív karcinogén”. Ebben a remek tanulmányban olvasható az is, hogy nemcsak a napi alkohol mennyisége, hanem az alkoholfogyasztás időtartama is nagyon fontos: pl. ha csak egyetlen, 10 gramm alkoholt tartalmazó italt iszik meg valaki naponta, akkor 18 éves korától 55 éves koráig kb. 135 000 gramm, azaz 135 kilogramm koncentrált alkoholt fogyasztott el, ami acetaldehiddé alakulva évtizedeken át komoly genotoxikus nyomás alá helyezte ennek az embernek a szervezetét.

Az emlőrák keletkezésének számos oka van, melyek közül legismertebb az ösztrogének hatása: a magasabb ösztrogénszintek a nukleáris ösztrogénreceptor-alfán (ER α) keresztül elősegítik a sejtek proliferációját, serkentik az ER-jelátvitelt és fokozzák az ER α és az aromatáz expresszióját. A magas ösztrogénszint aberráns DNS-metilációhoz vezet, mely egyértelműen karcinogén hatású. Az alkoholfogyasztás – már kisebb napi mennyiségben is – emeli az endogén ösztrogének szintjét, növeli az ER-től függő génexpressziót, ami túlzott proliferációhoz vezet. Ilyen módon az ER-pozitív

emlődaganatok keletkezésének kockázata jobban növekszik, mint a receptornegatívoké [15, 16].

Az emlőrák keletkezésének patomechanizmusában jelentős szerepet játszik az inzulinszerű növekedési faktor-1 is (IGF1). Az IGF1 egy peptid, mely stimulálja a mitózist és gátolja az apoptózist, és nagyrészt az IGF-kötő fehérjéhez (az IGFBP3-hoz) kötve kering. Egyaránt növeli a normális emlősejtek és a daganatsejtek proliferációját, növeli az emlők denzitását, emeli az ösztrogéntermelést és csökkenti a nemihormon-kötő globulinok szintjét, ilyen módon növeli az emlődaganatok kockázatát [17]. Már kevés alkohol is növeli a keringő IGF1 koncentrációját, növeli az emlők denzitását, de nagyívóknál a májkárosodás miatt végül csökkenhet az IGF1 szintje.

Az alkohol gátolja a folsavabszorpciót, ami megnövekedett homociszteinkoncentrációhoz vezet, azaz belenyúl a „one carbon” metabolizmusba. Gátolja a metionin-szintáz, valamint a metionin-adenozil-transzferázt és a DNS-metil-transzferázt. Ilyen módon csökken a metioninszintézishez és a DNS-metilációhoz szükséges 5-metil-tetrahidrofolát koncentrációja, ami károsan hat a genom integritására, növekszik a daganatok kockázata [18].

Az alkohol saját dehidrogenázának (ADH) hatására acetaldehiddé metabolizálódik, mely az emlő szöveteiben akkumulálódva karcinogén hatású: DNS-adduktumokat képez, ráadásul gátolja az antioxidatív védekező mechanizmusokat, megváltoztatja a hiszton- és DNS-metilációt. Nőstény egekben krónikus alkoholbevitellel emlőrák hozható létre. A nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) NADH-vá és H⁺ ionná alakul, melyek hatására az emlősejtek mitokondriumában reaktív oxigénszármazékok (ROS-ok) keletkeznek [18, 19].

A ROS-ok számos működése karcinogén: genotoxikusok, reakcióba lépnek a purinokkal és pirimidinekkel megváltoztatva a DNS-működéseket (mutációk, deléciók, törések keletkeznek). A lipidek peroxidációján keresztül olyan káros termékek jönnek létre, mint az akrolein, a krotonaldehid, a glioxál, a malondialdehid és a többiek. A ROS-ok több intracelluláris jelátviteli út befolyásolásán keresztül (NF- κ B, MAP-kináz, p-21 kináz stb.) befolyásolják a sejtciklust, növelik a mátrix-metalloproteinázok termelődését, ami leginkább az áttétképződésre hat [9]. Az emlőszövetben található xantin-oxidoreduktáz és aldehid-oxidáz hatására szintén ROS-ok keletkeznek, következményes oxidatív stresszel.

Az emlőrák diagnózisa és kezelése utáni alkoholfogyasztás a metaanalízisek szerint nem befolyásolja kimutathatóan a kiújulások arányát vagy az emlőrákkal összefüggő túlélést.

A régóta ismert összefüggések ellenére az ASCO csak most, 2017 novemberében foglalt formálisan is állást az alkohol ellen, mondván, hogy az alkohol számos rosszindulatú daganatos betegség kockázati faktora, de ez a kockázat az alkoholfogyasztás visszaszorításával befolyásolható. „Még a csekély mennyiségű alkohol is növeli a rák kockázatát, bár a legmagasabb kockázat a hosszú idejű, nagy mennyiségű alkoholfogyasztás után figyelhető meg” – jelentette ki

a közlemény első szerzője, Dr. LoConte, ezért az alkoholbevitel korlátozása egyben rákprevenciót is jelent – hasonlóan a fényvédő készítményekhez, melyekkel csökkenthető a bőrdaganatok kockázata [20].

KÖVETKEZTETÉS

Epidemiológiai és biológiai adatok szerint az elfogyasztott alkohol mennyisége és az emlőrák gyakorisága között egyenes arányú összefüggés van, még kis mennyiségű napi alko-

holbevétel esetén is. Nincs olyan alsó küszöbérték, ami alatt az alkoholfogyasztás biztonságos lenne [21]. A hosszú időn át rendszeresen elfogyasztott nagy mennyiségű alkohol (a naponkénti ivászat) akár 50%-kal is megemelheti az emlőrák keletkezésének kockázatát a nem – vagy alig – italozókhoz képest [10]. Ezért az emlőrákkockázat mérséklése érdekében a nők alkoholfogyasztásának csökkentése szükséges gazdasági, szociális és egyéb módszerekkel.

IRODALOM

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IACR Cancer Base No. 11. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
2. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 365:519–530, 2005
3. World Health Organization: Alcohol. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/en/#>
4. Lachenmeier DW, Przybylski MC, Rehm J. Comparative risk assessment of carcinogens in alcoholic beverages using the margin of exposure approach. *Int J Cancer* 131:E995–E1003, 2012
5. Lachenmeier DW, Godelmann R, Witt B, et al. Can resveratrol in wine protect against the carcinogenicity of ethanol? A probabilistic dose-response assessment. *Int J Cancer* 134:144–153, 2014
6. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Ed. World Health Organization, Geneva 2014
7. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diab Endocrinol* 6:95–104, 2018
8. Praud D, Rota M, Rehm J, et al. Cancer incidence and mortality attributable to alcohol consumption. *Int J Cancer* 138:1380–1387, 2016
9. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol use and breast cancer: a critical review. *Alcohol Clin Exp Res* 40:1166–1181, 2016
10. White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, Sandler DP. Lifetime alcohol intake, binge drinking behaviors, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 186:541–549, 2017
11. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 24:301–308, 2013
12. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 96:3–1383, 2010
13. Vasilou V, Zakhari S, Seitz HK, Hoek JB (Eds). Biological basis of alcohol-induced cancer. Springer, 2014
14. Brooks PJ, Zakhari S. Moderate alcohol consumption and breast cancer in women from epidemiology to mechanisms and interventions. *Alcohol Clin Exp Res* 37:23–30, 2013
15. Lew JQ, Freedman ND, Leitzmann MF, et al. Alcohol and risk of breast cancer by histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol* 170:308–317, 2009
16. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, et al. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status. A meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* 122:1832–1841, 2008
17. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *Lancet Oncol* 11:530–542, 2010
18. Varela-Ray M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, et al. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res* 35:25–35, 2013
19. Fanelli SL, Maciel ME, Diaz Gómez MI, et al. Further studies on the potential contribution of acetaldehyde accumulation and oxidative stress in rat mammary tissue in the alcohol drinking promotion of breast cancer. *J Appl Toxicol* 31:11–19, 2011
20. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, et al. Alcohol and cancer: a statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 36:83–93, 2018
21. Lauer MS, Sorlie P. Alcohol, cardiovascular disease, and cancer: treat with caution. *J Natl Cancer Inst* 101:282–283, 2009