

Kurzfassung des Vortrages von Prof. W. Scheppach, Würzburg

Karzinomprophylaxe - gastrointestinale Tumoren

Genetik und Umwelt

Angesichts einer expandierenden molekulargenetischen Forschung könnte die Schlussfolgerung nahe liegen, daß die Karzinogenese ausschließlich genetisch determiniert und somit schicksalhaft verläuft. Dieser Auffassung widerspricht die epidemiologische Evidenz, die bei der Mehrzahl bösartiger Neubildungen einen wesentlichen Umweltfaktor erkennen lässt. Grundsätzlich sind nur wenige Tumoren ausschließlich durch exogene (Beispiel: Asbest-Mesotheliom der Pleura) oder endogene (Beispiel: Retinoblastom) Faktoren determiniert. Bei den hier diskutierten häufigen gastrointestinalen Tumoren stehen Genetik und Umwelt in einer komplexen Wechselbeziehung. Zum einen gibt es wahrscheinlich eine genetisch fixierte Suszeptibilität für Krebserkrankungen, z.B. auf dem Wege genetischer Polymorphismen. Zum anderen stellt man sich vor, daß exogene Faktoren (v.a. Ernährungsfaktoren) sowohl akzelerierend als auch inhibierend auf die Karzinogenese einwirken. Das individuelle Erkrankungsrisiko ergibt sich nach dieser Modellvorstellung aus dem Tag für Tag schwankenden Verhältnis aus akzelerierenden und protektiven Ernährungsfaktoren. Molekulare Angriffspunkte einer Einwirkung exogener Faktoren sind u.a. die Zellproliferation und -differenzierung, die Apoptose und die Regulation des Zellzyklus.

Ösophaguskarzinom

Der wesentliche nicht-diätetische Risikofaktor für das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre ist das Zigarettenrauchen. Dieser steht in enger Beziehung zum dominanten diätetischen Risikofaktor, dem Alkoholgenuss. Wie schon bei den bösartigen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens, steigert Zigarettenrauchen bei Alkohol trinkenden Personen das Tumorrisiko noch weiter. Die Datenlage zu Zigarettenrauchen und Alkoholgenuss kann als überzeugend eingestuft werden. - Risikoerhöhend könnten weiterhin in konservierten Lebensmitteln enthaltene N-nitroso-Verbindungen wirken. Einseitige Kostformen (z.B. der überwiegende Verzehr von Cerealien) sind insofern ungünstig, als sie Defizite an protektiven Substanzen aufweisen. Der Genuss extrem heißer Getränke könnte ebenfalls im Hinblick auf die Karzinogenese problematisch sein. - Dem gegenüber vermindert der Verzehr von Gemüse und Früchten das relative Risiko des

Plattenepithelkarzinoms. Möglicherweise können protektive Effekte einer gemüse- und obstreichen Ernährung auf die hierin enthaltenen Karotinoide und Vitamin C zurückgeführt werden.

Neben das Plattenepithelkarzinom, welches eine konstante Inzidenz aufweist, tritt in stetig wachsender Häufigkeit das Adenokarzinom des distalen Ösophagus. Dieses geht über die Zwischenstufen der leichten und schweren Dysplasie aus dem Barrettepithel (inkomplette intestinale Metaplasie des Ösophagusepithels)

hervor. Ursache des Barrettepithels ist in den meisten Fällen ein pathologischer gastroösophagealer Säurereflux, der in erheblichem Umfang nahrungsabhängig ist. So leisten insbesondere Alkohol und fettreiche Nahrungsmittel dem Reflux Vorschub und könnten indirekt auch zur zunehmenden Tumorzinzidenz beitragen.

Magenkarzinom

Die Inzidenz des Magenkarzinoms weist weltweit eine rückläufige Tendenz auf, besonders in den entwickelten Ländern. Nahrungsbestandteile spielen in der Ätiopathogenese dieses Tumors eine hervorstechende Rolle. Besonders überzeugend ist die protektive Wirkung von Gemüse und Früchten. Der Einsatz von Kühl- und Gefriermethoden ("refrigeration") trägt auch zur Tumorprotektion bei; hierdurch wird eine kontinuierliche Versorgung mit Gemüse und Früchten rund um das Jahr gewährleistet und die Notwendigkeit des Einsatzes zur Haltbarkeitsverlängerung von Lebensmitteln vermindert. Eine der mutmaßlichen protektiven Substanzen in Gemüse und Obst ist Vitamin C.

Demgegenüber erhöhen kochsalzreiche Ernährungsformen (Zusatz bei Tisch oder Verzehr primär gesalzener Nahrungsmittel) wahrscheinlich das Risiko für das Magenkarzinom. Der wichtigste nicht-diätetische Risikofaktor für das Magenkarzinom ist die Infektion mit *Helicobacter pylori*. Dieses Bakterium wirkt entweder direkt oder durch Interaktion mit Nahrungsbestandteilen karzinogen. Eine wahrscheinlich bedeutsame Interaktion mit dem protektiven Vitamin C ist darin zu sehen, daß die mit *Helicobacter pylori* befallene Magenmukosa weniger Vitamin C von der Blutseite zur Lumenseite abgibt und somit die luminale Konzentration eines protektiven Faktors vermindert. Unter diesen Umständen kann die an der Karzinogenese mutmaßlich beteiligte Nitrosierungsreaktion (Reaktionskette: Nitrat → Nitrit → N-Nitrosoverbindung) in Abwesenheit von Vitamin C ungehindert ablaufen.

Kolorektales Karzinom

Nur etwa 5-10 Prozent der kolorektalen Karzinome haben einen dominierenden genetischen Hintergrund. Hingegen liegen beim sporadischen kolorektalen Karzinom (90-95 Prozent) überzeugende Daten vor, die den erheblichen Einfluss von Umweltfaktoren belegen.

Hinsichtlich der protektiven Faktoren sind körperliche Aktivität und die Vermeidung von Übergewicht zu nennen. Andererseits erhöhen eine große Körpermasse und eine positive Energiebilanz das relative Risiko; diese Parameter hängen indirekt und auf komplexe Weise mit einer fettreichen Ernährung zusammen.

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien sprechen relativ klar für den protektiven Effekt einer hohen Gemüseaufnahme. Hingegen gewähren Früchte nach derzeitiger epidemiologischer Datenlage keinen Schutz beim kolorektalen Karzinom, wohl aber bei den Tumoren des oberen Verdauungstraktes. Angesichts der komplexen stofflichen Zusammensetzung von Gemüse ist derzeit unklar, welche Komponenten für die Protektion verantwortlich sind. Zum Thema "Ballaststoffe" liegen aus der Epidemiologie widersprüchliche Daten vor. Während Fall-Kontroll-Studien überwiegend auf eine Protektion durch Ballaststoffe hinweisen, zeigte die jüngste Auswertung der Nurses' Health Study keinen Zusammenhang zwischen Ballaststoffaufnahme und kolorektalem Tumorrisiko. Zwei umfangreiche Interventionsstudien ließen keinen Effekt einer ballaststoffreichen Ernährung auf die Rekurrenz von Kolonadenomen erkennen. Unberücksichtigt bleibt, daß die Ballaststofffraktion sehr heterogen und nicht mit einem einzigen Messparameter erfassbar ist.

Große prospektive Kohortenstudien zeigen konsistent eine positive Korrelation zwischen dem Verzehr "roten" Fleisches und dem Kolonkrebs-Risiko. Wenn die Eiweißkomponente von „rotem Fleisch“ als Risikofaktor nicht in Frage kommt, so könnte das im Myoglobin enthaltene Häm-Eisen anzuschuldigen sein. Dieses führt beim Versuchstier zur Bildung freier Hydroxylradikale im Kolon und induziert eine präneoplastische Hyperproliferation.

Leberzellkarzinom

Dieser Tumor ist in bestimmten Ländern der Dritten Welt (China, Südostasien, Afrika) weitaus häufiger als in den Industriestaaten Europas und Nordamerikas. Der wesentliche nicht-diätetische Faktor ist die Infektion mit Hepatitis B und C. Unter den Ernährungsfaktoren kommt der Kontamination von Lebensmitteln mit Aflatoxin

wahrscheinlich eine Bedeutung zu; eine gleichzeitige Hepatitisinfektion scheint das Risiko zu potenzieren.

In den entwickelten Staaten verläuft die Entwicklung des Leberzellkarzinoms nahezu immer über die Leberzirrhose. Nachdem die meisten Zirrhosen auf dem Boden eines Alkoholabusus entstehen, kann ein regelmäßiger Konsum hoher Alkoholmengen als Risikofaktor für das hepatozelluläre Karzinom angesehen werden.

Pankreaskarzinom

Dieser bösartige Tumor hat seine größte Häufigkeit in den entwickelten Ländern. Als wichtiger nicht-diätetischer Risikofaktor wurde das Zigarettenrauchen identifiziert. Hinsichtlich der Nahrungsfaktoren ist die derzeitige Datenlage nicht überzeugend. Wahrscheinlich ist jedoch, daß dem Verzehr von Gemüse und Früchten eine protektive Rolle zukommt; dies könnte auf den Gehalt von antioxidativen Vitaminen und Ballaststoffen zurückzuführen sein. Der Genuss von Alkohol beeinflusst, im Gegensatz zur Situation bei der akuten und chronischen Pankreatitis, nicht das Risiko des Pankreaskarzinoms. Auch regelmäßiger Kaffeegenuss ist unbedenklich.

Perspektiven

Epidemiologische Untersuchungen geben Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Umweltfaktoren und Krebserkrankungen, ohne die Kausalität endgültig klären zu können. Die zukünftige Forschung wird die Klärung der Mechanismen in den Vordergrund stellen müssen, aufgrund derer maligne Tumoren beim Menschen entstehen. Auch die komplexen Wechselwirkungen zwischen Genetik und Umwelt werden einen Forschungsschwerpunkt bilden. Möglicherweise werden in Zukunft spezifische Ernährungsempfehlungen für Kollektive mit erhöhter Suszeptibilität formuliert werden können.