

# ALKOHOL IN RAK DOJK

Simona Borštnar

**POVZETEK.** Uživanje alkohola veča tveganje raka dojk za 7–10 % na vsakih 10 g dnevno zaužitega alkohola. Pet odstotkov raka dojk je povezanih z uživanjem alkohola.

Etanol je glavni vzročni dejavnik, vendar pa so pomembne tudi druge snovi v alkoholnih pijačah, kot so acetaldehid, nitrozamini in polifenoli. Polimorfizmi genov, ki so vključeni v presnovo etanola, bi bili lahko povezani z večjim tveganjem raka dojk pri uživalcih alkohola, vendar pa doslej znani podatki tega enotno ne podpirajo. Jasna in nedvoumna pa je vloga alkohola pri karcinogenezi zaradi povezanosti z višjimi ravnmi estrogenov in večjo izraženostjo estrogenskih receptorjev ter s hiperinzulinemijo in zvišano ravno rastnega hormona, inzulinu podobnega rastnega faktorja. Alkohol prek oslabitve delovanja E-kaderina in katenina onemogoča adhezijo rakavih celic in s tem omogoči odlepljanje in zasevanje rakavih celic. Alkohol je antagonist folatov, njihovo pomanjkanje pa vodi v kromosomsko nestabilnost in hipometilacijo DNK, kar spremeni izražanje genov in s tem prispeva k razvoju raka.

## UVOD

Uživanje alkohola je povezano s številnimi zdravstvenimi težavami, kroničnimi boleznimi in zbolevanjem za nekaterimi raki: ustne votline, grla, žrela, požiralnika, jeter, debelega črevesa in danke ter dojk [1]. Škodljivost čezmernega uživanja alkohola – večja grožnja raka dojk – je dokazana s številnimi epidemiološkimi raziskavami, ki kažejo na linearno povezanost med količino zaužitega alkohola in tveganjem za razvoj te bolezni. Za vsakih 10 g dnevno zaužitega alkohola se tveganje raka dojk zveča za 7–10 % [2]. Ocenjeno je, da je kar 5 % primerov raka dojk povzroči čezmerno uživanje alkohola, kar v naši državi pomeni okoli 60–70 bolnic letno [3].

## VPLIV PIVSKIH NAVAD, STAROSTI OB ZAČETKU PITJA IN VRSTE ZAUŽITEGA ALKOHOLA NA RAK DOJK

Razlika v tveganju za raka dojk glede na vrsto alkoholnih pijač sicer ni jasno dokazana, vendar pa so nevarnejše žgane pijače, ki vsebujejo visoke koncentracije rakotvornega acetaldehida. Prav tako so poleg etanola za nastanek raka dojke škodljivi tudi nitrozamini in fenolne spojine, ki zavirajo aktivnost encima aromataze in metilacijo DNK [4]. Nasprotno pa fitokemikalije v rdečem vinu lahko delujejo protektivno [5].

Uživanje alkohola v puberteti in zgodnji odrasli dobi je, glede na rezultate nekaterih raziskav, povezano (odvisno od doze) z večjim tveganjem benignih sprememb v dojkah, kar lahko vodi do razvoja invazivnega raka kasneje v življenju [6, 7]. Druge raziskave tega niso potrdile [8, 9].

Zelo škodljivo je občasno hudo popivanje (ang. *binge drinking*), ki je razširjeno med mladimi dekleti in ga označuje zaužitje 60 g ali več alkohola ob eni priložnosti. Tak način uživanja alkohola je pokazal, da je ogroženost z rakom dojk tovrstnih pivk kar 1,33-krat večja kot pri drugih ženskah [8].

## **VPLIV POLIMORFIZMA GENOV, KI URAVNAVAJO PRESNOVO ALKOHOLA**

Polimorfizem genov, ki uravnavajo nastanek acetaldehida in razstrupljanje, lahko spremeni stopnjo oksidacije etanola in izločanja acetaldehida v krvni obtok.

Le ena raziskava, opravljena v Nemčiji, je pokazala zaščitno vlogo alela ADH1B \* 2 za nastanek raka dojk zaradi alkohola [10], medtem ko štiri druge raziskave na Japonskem, v Veliki Britaniji in ZDA niso pokazale pomembnih razlik v tveganju raka dojk pri pivkah alkohola glede na polimorfizem ADH1B [11–14]. Prav tako ni dokazanih pomembnih povezav z genotipom \* 5B / \* 5B ali mutacijo gena ALDH2 [15, 16]. Poročali pa so, da polimorfna različica \* 1 / \* 1 encima ADH1C 2,5-krat zveča stopnjo oksidacije etanola in s tem 1,8-krat zveča tveganje za raka dojk v primerjavi z divjim tipom alela, verjetno zaradi daljše izpostavljenosti acetaldehidu [17]. Metaanaliza ni potrdila domneve, da rak dojk bolj ogroža nosilke polimorfizma ADH1C \* 1 / \* 1 [18].

Nosilci genotipa GSTM1A in GSTT1-null ne razstrupljajo toksičnih presnovkov etanola. Pomenopavzne nosilke genotipa GSTT1-null, ki redno čezmerno pijejo, so kar trikrat bolj ogrožene z rakom dojk kot ženske z divjim genotipom [19], medtem ko ta razlika v drugih raziskavah ni bila dokazana [20].

## **VPLIV ALKOHOLA NA RAVEN ESTROGENOV IN ESTROGENSKE RECEPTORJE**

Estrogen je hormon, ki ga v premenopavzi večinoma proizvajajo jajčniki. V menopavzi, ko usahne hormonska aktivnost jajčnikov, pa nastajajo iz androgenov v maščobnih celicah s pomočjo encima aromataza. Estrogeni imajo veliko bioloških učinkov; spodbujajo tudi proliferacijo epitelijskih celic mlečnih izvodil dojke. Zmerno uživanje alkohola je povezano z zvečanjem ravni estrogena v krvi, kar je lahko delno odgovorno za zmanjšanje grožnje koronarne arterijske bolezni in osteoporoze, a hkrati za zvečanje grožnje raka dojk. Alkohol lahko zviša koncentracijo estrogena v plazmi bodisi s spodbujanjem indukcije aromataz ali zmanjšanjem presnove estrogena v jetrih, kar povzroči akumulacijo estrogena v obtoku [21]. To povezavo med alkoholom in visokimi koncentracijami estrogena so potrdile ugotovitve pri ženskah v premenopavzi pa tudi pomenopavzi [22].

Drug možni mehanizem je učinek etanola na izraženost in aktivnost estrogenskih receptorjev na celicah raka dojke prek zvečanja proliferacije celic, zvečane proizvodnje cAMPin zvečane sinteze [23].

Dokazano je tudi, da redno uživanje alkohola škoduje ženskemu reproduktivnemu sistemu, saj lahko povzroči odpoved jajčnikov, neplodnost in zgodnjo menopavzo [21].

## **VPLIV ALKOHOLA NA ZASEVANJE RAKAVIH CELIC**

Najpomembnejši korak pri zasevanju rakavih celic je, da se odlepijo od primarnega tumorja, se pritrdijo na zunajcelični matriks, razgradijo zunajcelične strukture in nato prodrejo v okolna tkiva in oddaljene organe. Ta proces preprečujejo specifične interakcijske molekule, kot so E-kaderin (transmembranski glikoprotein) in katenini (citoplazemski proteini, ki povezujejo E-kaderin z aktinskimi filamentami). V raziskavi Menga in sodelavcev so rakave celice inkubirali *in vitro* z biološko pomembnimi koncentracijami alkohola. Izpostavljenost alkoholu je povzročila od odmerka odvisno zmanjšanje izražanja E-kaderina in kateninov. Ugotovili so tudi, da alkohol olajša adhezijo na bazalno membrano in spodbudi celično invazijo in migracijo [24].

## **ALKOHOL IN HORMONSKO NADOMESTNO ZDRAVLJENJE**

Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) je pomembno za izboljšanje kakovosti življenja žensk, ki trpijo zaradi akutnih simptomov menopavze, kot so navali vročine, nočno znojenje, nespečnost, utrudljivost in razdražljivost. Omogoči tudi dolgoročno zaščito pred kardiovaskularnimi boleznimi in osteoporozo. Nekatere raziskave so pokazale, so ženske, ki uporabljajo HNZ in pijejo alkohol, bolj ogrožene z rakom dojke. Pri teh ženskah so dokazali 3-krat zvišano raven estradiola v obtoku pri zaužitju alkohola 0,7 g/kg/dan [25]. Na podlagi tega so celo zaključili, da je zvečano tveganje za nastanek raka dojke omejeno na to skupino, ne pa na vse bolnice s NHZ [26].

## **ALKOHOL IN INZULIN**

Ena izmed najbolj znanih posledic kroničnega uživanja alkohola je jetrna ciroza. Skoraj vsi bolniki z jetrno cirozo so odporni proti inzulinu;  $\beta$ -celice se odzivajo na to odpornost z zvišanjem ravni inzulina (hiperinzulinemija) [27].

Hiperinzulinemijo spremljajo zvečanje ravni ravnega hormona/inzulinu podobnega ravnega faktorja 1 (GH/IGF1), ki lahko deluje kancerogeno [28]. Jetra so glavni vir cirkulirajočega IGF1 in vsaj šestih vezavnih beljakovin za IGF (IGFBPs). Biološko uporabnost cirkulirajočega IGF1 urejajo

različni IGFBP. Medtem ko IGFBP1 ureja razpoložljivost IGF1 kot odziv na hitre spremembe ravni inzulina, se več kot 90 % IGF1 veže na IGFBP3, ki sledi dolgoročni prilagoditveni spremembi na dolgotrajno hiperinzulinemijo. Pri zdravih ljudeh inzulini zavre IGF1 in IGFBP1, vendar se zviša koncentracija IGFBP3. Toda pri bolnikih z alkoholno cirozo hiperinzulinemija zmanjša koncentracije IGFBP3, kar ima za posledico zvečano aktivnost IGF1, ki stimulira receptor za IGF1R (IGF1R)1 v celicah tkiva dojke. IGF1R pa ima ključno vlogo pri mitogenezi in preoblikovanju v maligni fenotip. Podobno je ugotovljeno tudi za delovanje inzulina prek inzulinskih receptorjev, ki so prav tako čezmerno izraženi pri raku dojke. Poleg tega pa je dokazano tudi, da IGF1 stimulira izražanje ER, estrogen pa izražanje IGF1R [29].

## **ALKOHOL IN FOLATI**

Folat je vitamin B, ki je naravno v številnih živilih, vključno s suhim fižolom, grahom in listnato zeleno zelenjavo, kot je špinača. Pomemben je za obnavljanje metionina, ki je pomemben za metilacijo DNK, ter gradnjo purinov in pirimidina, ki so potrebni za sintezo DNA. Alkohol je antagonist folata. Redno uživanje večjih količin alkoholnih pijač privede do pomanjkanja vitamina B, najverjetneje zaradi slabe prehrane in pomanjkljivega vnosa ter malabsorpcije v prebavilih, okvarjenega delovanja jeter in zvečanega izločanja folne kisline v urinu. Priporočeni dnevni vnos folata za odrasle je najmanj 400 mikrogramov [23]. Več kohortnih raziskav je pokazalo, da lahko visoka koncentracija folata (vsaj 600 mikrogramov na dan) prepreči karcinogeno delovanje etanola na tkivo dojke [30]. Po drugi strani pa nekateri raziskovalci poročajo, da folati nimajo zaščitne vloge, ali pa le pri hudih pivkah alkohola (več kot 4 enote dnevno) [31].

## **ALKOHOL IN INTERAKCIJE S PROTIRAKAVIMI ZDRAVILI**

Pri uživanju alkohola in sočasnem jemanju protirakavih zdravil se lahko spremeni njihova razpoložljivost in učinkovitost. Akutna doza alkohola lahko zavira razgradnjo zdravila, ker tekmuje z zdravilom za iste encime, ki so potrebni za razgradnjo obeh. Ta učinek alkohola podaljša in poveča razpoložljivost zdravila, s tem pa je bolnik izpostavljen večjemu tveganju za neželene učinke zdravila. Nasprotno pa lahko dolgotrajno uživanje alkohola aktivira encime za razgradnjo alkohola in s tem zmanjša razpoložljivost zdravila in posledično tudi njegov učinek. Ko so enkrat encimi aktivirani, ostanejo aktivirani tudi, če alkohola ni v krvi in vplivajo na razgradnjo nekaterih zdravil še nekaj tednov po prenehanju pitja alkoholnih pijač [33]. Ni pa jasno potrjeno, da bi uživanje alkohola pred ali med zdravljenjem vplivalo na prognozo bolnic z rakom dojke [34].

## ZAKLJUČEK

Alkohol je prek različnih mehanizmov povezan z večjim tveganjem raka dojk. Pri zbolelih, ki so na zdravljenju s protirakavimi zdravili, pa lahko uživanje alkohola spremeni razpoložljivost zdravila in bodisi večja tveganje za neželene učinke bodisi zmanjša učinkovitost zdravila.

## LITERATURA

1. Scoccianti C, Lauby-Secretan B, Bello P, Chajes V, Romieu I. Female breast cancer and alcohol consumption: A Review of the Literature. *Am J Prev Med* 2014; 46 (3S1): 16–25.
2. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, van den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998; 279 (7): 535–40.
3. Schutze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: 1584.
4. Linderborg K, Joly JP, Visapaa JP, Salaspuro M. Potential mechanism for Calvados-related oesophageal cancer. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 (2): 476–9.
5. Shufelt C, Merz CN, Yang Y, Kirschner J, Polk D, Stanczyk F, et al. Red versus white wine as a nutritional aromatase inhibitor in premenopausal women: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (3): 281–4.
6. Liu Y, Tamimi RM, Berkey CS, Willett WC, Collins LC, Schnitt SJ, et al. Intakes of alcohol and folate during adolescence and risk of proliferative benign breast disease. *Pediatrics* 2012; 129 (5): 1192–8.
7. Berkey CS, Willett WC, Frazier AL, Rosner B, Tamimi RM, Rockett HR, et al. Prospective study of adolescent alcohol consumption and risk of benign breast disease in young women. *Pediatrics* 2010; 125 (5): 1081–7.
8. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA* 2011; 306 (17): 1884–90.
9. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Stripp C, Overvad K, et al. Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study. *J Nutr* 2004; 134 (1): 173–8.
10. Lilla C, Koehler T, Kropp S, Wang-Gohrke S, Chang-Claude J. Alcohol dehydrogenase 1B (ADH1B) genotype, alcohol consumption and breast cancer risk by age 50 years in a German case-control study. *Br J Cancer* 2005; 92 (11): 2039–41.
11. Terry MB, Knight JA, Zablotska L, Wang Q, John EM, Andrulis IL, et al. Alcohol metabolism, alcohol intake, and breast cancer risk: a sister-set analysis using the Breast Cancer Family Registry. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106 (2): 281–8.
12. Visvanathan K, Crum RM, Strickland PT, You X, Ruczinski I, Berndt SI, et al. Alcohol dehydrogenase genetic polymorphisms, low-to-moderate alcohol consumption, and risk of breast cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (3): 467–76.
13. Cox A, Dunning AM, Garcia-Closas M, Balasubramanian S, Reed MW, Pooley KA, et al. A common coding variant in CASP8 is associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2007; 39 (3): 352–8.

14. Kawase T, Matsuo K, Hiraki A, Suzuki T, Watanabe M, Iwata H, et al. Interaction of the effects of alcohol drinking and polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes on the risk of female breast cancer in Japan. *J Epidemiol* 2009; 19 (5): 244–50.
15. Wu SH, Tsai SM, Hou MF, Lin HS, Hou LA, Ma H, et al. Interaction of genetic polymorphisms in cytochrome P450 2E1 and glutathione S-transferase M1 to breast cancer in Taiwanese woman without smoking and drinking habits. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 93–8.
16. Ribas G, Milne RL, Gonzalez-Neira A, Benitez J. Haplotype patterns in cancer-related genes with long-range linkage disequilibrium: no evidence of association with breast cancer or positive selection. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 252–60.
17. Coutelle C, Hohn B, Benesova M, Oneta CM, Quattrocchi P, Roth HJ, et al. Risk factors in alcohol associated breast cancer: alcohol dehydrogenase polymorphism and estrogens. *Int J Oncol* 2004; 25 (4): 1127–32.
18. Wang L, Zhang Y, Ding D, He X, Zhu Z. Lack of association of ADH1C genotype with breast cancer susceptibility in Caucasian population: a pooled analysis of case-control studies. *Breast* 2012; 21 (4): 435–9.
19. Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, alcohol consumption and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2003; 88 (1): 58–62.
20. Sergentanis TN, Economopoulos KP. GSTT1 and GSTP1 polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121 (1): 195–202.
21. Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 2001; 286: 2143–51.
22. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, Judd JT, Brown ED, Corle DK, et al. Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (9): 710–5.
23. Al-Sader H, Abdul-Jabar H Allawi Z, Habad Y. Alcohol and Breast Cancer: The mechanisms explained. *J Clin Med Res* 2009; 1 (3): 125–31.
24. Meng Q, Gao B, Goldberg ID, Rosen EM, Fan S. Stimulation of cell invasion and migration by alcohol in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273 (2): 448–53.
25. Ginsburg ES, Mello NK, Mendelson JH, Barbieri RL, Teoh SK, Rothman M, Gao X, Sholar JW. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 276 (21): 1747–51.
26. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA, Folsom AR. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992; 136 (10): 1221–31.
27. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998; 28 (1): 141–9.
28. Stoll BA. Alcohol intake and late-stage promotion of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35 (12): 1653–8.
29. Milazzo G, Sciacca L, Papa V, Goldfine ID, Vigneri R. ASPB10 insulin induction of increased mitogenic responses and phenotypic changes in human breast epithelial cells: evidence for enhanced interactions with the insulin-like growth factor-I receptor. *Mol Carcinog* 1997; 18 (1): 19–25.
30. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281 (17): 1632–7.

31. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ* 2005; 331 (7520): 807.
32. Lieber CS. Interaction of ethanol with other drugs. In: Lieber CS (editor). *medical and nutritional complications of alcoholism: mechanisms and management*. New York: Plenum Press, 1992: 165–83.
33. Ali AM, Schmidt MK, Bolla MK Wang Q, Gago-Dominguez M, Castelao JE, et al. Alcohol consumption and survival after a breast cancer diagnosis: a literature-based meta-analysis and collaborative analysis of data for 29,239 cases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014 (6): 934–45.
34. Lowry SJ, Kappahn K, Chlebowski R, Li C. Alcohol use and Breast Cancer survival among participants in the Women's Health Initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25 (8): 1268–73.