

Vitamine und Krebs: Resultate der Basler Studie

Hannes B. Stähelin

Medizinisch-geriatrische Kliniken, Felix-Platter-Spital und Kantonsspital Basel

Die nachhaltigen Einflüsse, die Vitaminmangelzustände auf Wachstum, Differenzierung und Entwicklung von Zellen haben, hat schon früh eine Verbindung zwischen Vitaminversorgung und Krebs nahegelegt [1]. Der molekularbiologischen und biochemischen Forschung der letzten Jahre ist es gelungen, diese Zusammenhänge näher zu beschreiben. Im Vordergrund des Interesses steht das Vitamin A [2] mit seiner ausgeprägten Wirkung auf die Zelldifferenzierung und in der klinischen Anwendung die Vitamin-A-Säurederivate. Experimentelle Studien weisen auch auf einen Zusammenhang zwischen Vitamin-C- und -E-Versorgung und Krebsgeschehen hin [3-5]. Als Mechanismus wird eine Hemmung der Nitrosaminbildung diskutiert. Komplexere Zusammenhänge, zum Beispiel über das Immunsystem oder das Zellverhalten insgesamt, sind nicht ausgeschlossen.

Das Krebsgeschehen lässt sich [3] in drei Stufen, die Initiation, die Promotion und die Proliferation, unterteilen. Die Initiation dauert Stunden bis Tage, die Promotion Jahre bis Jahrzehnte und die Proliferation ein Jahr bis einige Jahre. Auf all diesen Stufen können nun verschiedene Mechanismen das Fortschreiten der Krankheit begünstigen oder verhindern. In diesem Geschehen misst man heute mehr und mehr den aggressiven Sauerstoffradikalen, wie zum Beispiel Superoxydion, Hydroxylradikal, Singletsauerstoff, Hydroxiperoxyde und Alkenale, eine wachsende Bedeutung zu. Der Körper verfügt über ein sehr elaboriertes Abwehrsystem, um mit diesen hochreaktiven Zwischenprodukten des Stoffwechsels fertig zu werden. In diesem Abwehrsystem spielen aber Vitamine A, sein Provitamin Beta-Carotin, Vitamin C und E eine lebenswichtige Rolle als Radikalfänger. Beta-Carotin wirkt auch unabhängig von seiner Umwandlung zu Vitamin A antioxidativ. Im Rahmen des Krebsgeschehens kommen deshalb den erwähnten antioxidativen Vitaminen eine besondere Bedeutung zu [6, 7].

Tatsächlich haben Ernährungserhebungen gezeigt, dass Ernährungsweisen, die eine reichliche Zufuhr dieser antioxidativen Vitamine garantieren, mit niedrigen Krebsraten vergesellschaftet sind [3]. Mit der Ernährung werden aber nicht nur Vitamine, sondern noch zahllose andere biologisch aktive Substanzen aufgenommen. Rückschlüsse, dass es die Vitaminversorgung ist, die für das Krebsgeschehen bedeutsam ist, sind deshalb nur bedingt möglich. Die Analyse der Plasmavitamine ergänzt die Verzehrserhebungen und

gibt für gewisse Vitamine (z. B. E) präzisere Hinweise auf den Vitaminstatus, als dies aufgrund von Ernährungserhebungen möglich wäre. Die Basler Studie erlaubt, die Beziehung zwischen Plasmavitaminen und nachfolgender Krebsmortalität zu untersuchen.

Die Basler Studie wurde 1959 von Widmer und Hartmann als prospektive epidemiologische Studie für Herz-Kreislaufkrankheiten begonnen. 1965 und 1971-1973 wurden die ursprünglich 6400 Teilnehmer nachuntersucht [8]. Für eine Studie dieses Ausmasses einmalig ist die Tatsache, dass 1971-1973 anlässlich der Basler Studie III sämtliche Vitamine im Plasma gemessen wurden. Die von uns in regelmässigen Abständen in der Folge durchgeführten Mortalitätsanalysen [9] erlauben nun Risikofaktoren für verschiedenste Krankheiten, insbesondere für Karzinome, zu untersuchen. Eine erste vollständige Auswertung liegt für die Periode der Basler Studie III bis 1980 vor. Von der bis 1985 weitergeführten Mortalitätsanalyse liegen erste vorläufige Ergebnisse vor. Aus diesen Ergebnissen geht eindeutig hervor, dass tiefe Plasmavitaminwerte eine höhere Krebsmortalität voraussagen.

Methodik

Die im Rahmen der Basler Studie untersuchte Kohorte, die für diese Untersuchungen herangezogen werden kann, umfasst eine Population von 2974 Männern, bei denen sämtliche Vitaminwerte, die Plasmalipide und die anthropometrischen Daten erhoben wurden. Die 688 untersuchten Frauen werden wegen der geringen Mortalität nicht weiter berücksichtigt. Das Vorgehen bei der Mortalitätserhebung ist anderweitig ausführlich beschrieben [9]. Aufgrund der ICD-Klassifikation (8. Revision) wurden die Krebstodesfälle in 1. alle Krebstodesfälle, 2. Lungenkrebs (ICD 152), 3. Magen- und 4. gastrointestinale Krebstodesfälle (Magen- und Dickdarmkrebs) gruppiert. Die Tumoren anderer Organe liessen sich wegen der geringen Zahl nicht gesondert auswerten.

Für die 7-Jahres-Auswertung wurde das multivariate Regressionsmodell von Peto [7] benutzt, für die 12-Jahres-Daten kommt zurzeit das Cox-Proportional-Hazardregressionsmodell zur Anwendung [10]. Dabei wird geprüft, ob Probanden mit Werten unter Quartile 1 ein statistisch höheres Risiko aufweisen als Probanden mit höheren Werten. Da die Plasmakonzentration der fettlöslichen Vitamine durch den Serumlipidspiegel nachhaltig beeinflusst wird, muss für unter-

schiedliche Lipidkonzentrationen korrigiert werden. Die statistisch hochsignifikante Korrelation von Vitamin A und E mit Cholesterin und Triglyzeriden macht eine Korrektur für beide erwähnten Lipidfraktionen notwendig [11].

Ergebnisse

In der ersten 7-Jahres-Periode von der Basler Studie III bis 1980 wurden 102 Krebstodesfälle beobachtet. In der nachfolgenden 5-Jahres-Periode hat sich die Zahl auf 204 insgesamt verdoppelt. In der Zeitperiode 1980 bis 1985 hat sich vor allem die Zahl der Lungenkarzinome (von 37 auf 68) und der Colonkarzinome (von 9 auf 17) erhöht, während die Magenkarzinome nur von 17 auf 20 anstiegen. Nach sieben Jahren fanden sich im Mittel für Betacarotin signifikant tiefere Werte bei allen Krebstoten sowie für Lungen- und Magenkrebs. Auch für Vitamin A (Magenkarzinom), C und E (alle Karzinome, gastrointestinale Karzinome) konnte eine signifikante inverse Beziehung nachgewiesen werden (Tab. 1).

Tab. 1. 7-Jahres-Mortalitätsnachkontrolle der prospektiven Basler Studie: Altersadjustierte mittlere Plasma vitaminwerte zum Zeitpunkt der BS III.

Todesursache	N	Beta-Karotin	Vit. A	Vit. C	Vit. E
Alle Karzinome	102	.28 ²	2.77	41.5	33.7 ¹
Lungenkarzinom	37	.25 ²	2.85	43.5	33.5
Magenkarzinom	17	.23 ²	2.48 ²	35.8 ¹	31.3 ¹
Dickdarmkarzinom	9	.40	2.96	44.4	31.1
Überlebende	2707	.35	2.83	47.0	35.5

¹ p < 0.05 ² p < 0.01 im Vergleich zu Überlebenden

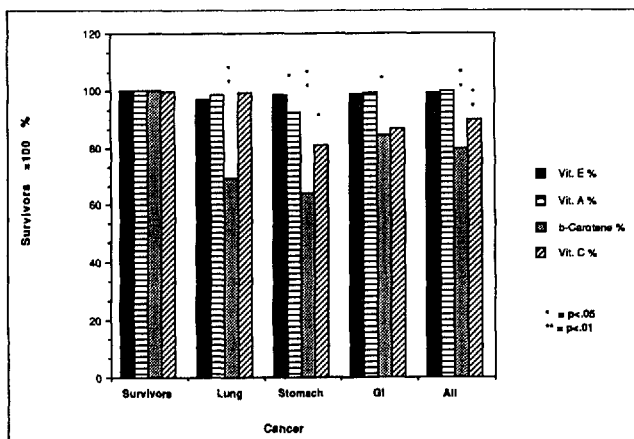


Abb. 1. Comparison of Mean Plasma Vitamin Values at BS III (Survivors = 100%).

Ein erster Vergleich der 12-Jahres-Follow-up-Daten ist in Abbildung 1 gegeben. Durch den Einschluss einer wesentlich grösseren Zahl von Krebstodesfällen

und die längere Beobachtungszeit ergeben sich Unterschiede. So kann beispielsweise keine signifikante Differenz für Vitamin E mehr nachgewiesen werden. Unverändert bleiben Beta-Carotin und Vitamin C wichtige Prädiktoren.

Nicht unerwartet ergibt sich für Raucher ein sechsfach höheres Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken (p < 0.001). Insgesamt ist die Krebsmortalität bei den 60jährigen Rauchern rund 2,7mal häufiger (p = 0.0001) als bei Nichtrauchern. Ein Cholesterin unter der Quartile I (< 5.16 mmol/l) war ebenfalls mit einem leichten, aber statistisch deutlich signifikant erhöhten Krebsrisiko vergesellschaftet (0.0054). Für das Bronchialkarzinom betrug das relative Risiko bei tiefem Cholesterin 1.8 (p = 0.045).

Diskussion

Die 7-Jahres-Mortalitätsdaten weisen auf einen deutlichen Zusammenhang zwischen tiefen antioxidativen Vitaminkonzentrationen und erhöhtem Krebsrisiko hin. Eine Erweiterung der Analyse auf 12 Jahre bestätigt im wesentlichen den im 7-Jahres Follow-up gefundenen Zusammenhang. Die Basler-Studie-Daten zeigen eine insgesamt gute Übereinstimmung mit anderen Studien [3] und erweitern die Ergebnisse auf dem Gebiet vor allem für Vitamin C, Vitamin A und Beta-Carotin. Am reichhaltigsten ist die Literatur für Vitamin A und Krebsrisiko. Die Beziehung ist besser belegt für Vitamin-A-Zufuhr (inkl. Provitamin A Beta-Carotin) als für Serumvitamin-A-Werte [3]. Wesentlich weniger Studien existieren für Vitamin C [11]. Die Basler Studie ist die einzige, die über Plasma-vitamin-C-Werte verfügt. Mit der Hypothese von Tannenbaum [12] steht auch eine biologisch plausible Erklärung zur Verfügung, warum eine gute Vitamin-C-Versorgung zu einer niedrigeren Magenkrebsinzidenz führen könnte. Zudem wurde auch nachgewiesen, dass die Vitamine C und E die Mutagenität im Stuhl deutlich vermindert [5]. Diese experimentellen Beobachtungen sind starke biologische Stützen für die epidemiologische Beobachtung von einer inversen Beziehung zwischen Vitamin C und Krebsrisiko im Magen-Darm-Kanal. Für Vitamin E lässt sich im Rahmen der Basler Studie aus den 12-Jahres-Daten (wohl aber aus der kürzeren Beobachtungszeit der 7-Jahres-Daten) keine Aussage machen, da die Basler Kohorte überdurchschnittlich gut mit Vitamin E versorgt ist. Vergleicht man die einschlägigen Studien (Tab. 2), so wird deutlich, dass mit steigender mittlerer Vitamin-E-Konzentration die Beziehung Vitamin E-Krebs schwächer wird. In sämtlichen Studien mit tiefen Vitamin-E-Werten wurde eine statistisch signifikante Assoziation gefunden. In den drei Studien mit den höchsten Werten konnte dies nicht mehr nachgewiesen werden.

Unterschiede zwischen den 7-Jahres- und 12-Jahres-Daten sind nicht nur auf eine längere Beobachtungsperiode und verfeinerte statistische Auswertemethoden

Tab. 2. Plasmavitamin-E-Konzentration in verschiedenen Studien.

Studie	Vitamin-E-Konzentration	
	Fälle	Kontrollen
Wald 1984	4.7*	6.0 mg/l
Salonen 1985	4.6*	5.6 mg/l
Kok 1987	7.2 (2.0) ^{1a}	8.5 (3.0) mg/l
Knekt 1988	8.0 (2.6)*	10.3 (3.3) mg/l
Menkes 1986	10.5 (3.2)*	11.9 (4.9) mg/l
Willett 1984	11.6	12.6 mg/l
Nomura 1985	12.2	12.3 mg/l
Basel Study 1973-1985	14.9 (2.9)	14.9 (2.9) mg/l

¹ Standardabweichung^a sig. Unterschied Fälle vs Kontrollen

zurückzuführen, sondern auch darauf, dass in der 7-Jahres-Kohorte ein nicht genau bekannter Prozentsatz von vermutlich bereits erkrankten, aber klinisch noch unerkannten Probanden eingeschlossen ist. Durch Ausschluss der ersten zwei Jahre unmittelbar nach der Vitaminbestimmung kann diesem Umstand bis zu einem gewissen Grad Rechnung getragen werden. Eine erste präliminäre Auswertung zeigt, dass im wesentlichen die für die gesamte 12-Jahres-Periode beobachteten Beziehungen unverändert bestehen bleiben.

Die Basler Studie liefert eindruckliche Hinweise, dass die Nahrungsversorgung mit antioxidativen Vitaminen sich nachhaltig auf die Karzinogenese auswirkt. Die in westlichen Ländern beobachteten markanten Veränderungen in der Inzidenz gewisser Krebsarten, so zum Beispiel der Rückgang des Magenkarzinoms, dürfte nicht zuletzt auf die wesentlich verbesserte Versorgung mit antioxidativen Vitaminen zurückzuführen sein.

Zusammenfassung

Verschiedene Verzehrstudien legen eine Beziehung zwischen niedriger Vitamin-A-, Beta-Carotin-, Vitamin-C- und Vitamin-E-Zufuhr sowie bestimmten Krebsarten nahe. Die Basler Studie, bei welcher anlässlich der dritten Erhebung 1971-1973 sämtliche Plasmavitamine bei 2974 Männern bestimmt wurden, erlaubt, den Zusammenhang zwischen tiefen Plasmavitamin-Konzentrationen und späterer Krebsmortalität zu überprüfen. Bis 1980 sind 102, bis 1985 insgesamt 204 Teilnehmer an einem Karzinom verstorben. Eine vollständige Analyse liegt für die Periode 1973-1980 vor, für die Zeit bis 1985 kann über erste Resultate berichtet werden. Die stärkste Beziehung wurde in der 7-Jahres-Mortalität für Beta-Carotin und alle Karzinome, Lungenkrebs und Magenkrebs gefunden ($p < .01$). Vitamin A ($p < .01$), Vitamin C ($p < .05$) waren bei Probanden, die Magenkrebs entwickelten, im Mittel im Vergleich zu Kontrollen signifikant tiefer, Vitamin E bei allen Krebsarten und Magenkrebs ($p < .05$). Die 12-Jahres-Daten bestätigen die starke Beziehung für Beta-Carotin, Vitamin A und C.

Résumé

Vitamines et cancer: Résultats de l'étude bâloise

Des enquêtes nutritionnelles suggèrent une association entre l'alimentation pauvre en vitamine A, bêta-carotène, vitamines C et E et la mortalité due à certains types de cancer. Au cours de la troisième étape 1971-1973 de l'étude bâloise, un dosage des vitamines plasmatiques effectué chez 2974 hommes a permis d'analyser la relation entre un faible taux de vitamines plasmatiques et la mortalité par cancer. Jusqu'en 1980, 102 participants à l'étude sont décédés d'un cancer. De 1981 à 1985, 102 décès par cancer supplémentaires ont

été enregistrés. L'analyse des données est actuellement complète pour les années 1973-1980 et partiellement réalisée pour la période 1981-1985. On constate une forte relation inversement proportionnelle à 7 ans entre le taux de bêta-carotène et l'ensemble des cancers, le cancer du poumon et le cancer de l'estomac ($p < .01$). Le taux moyen de vitamines A ($p < .01$) et C ($p < .05$) est abaissé parmi les cas décédés de cancer de l'estomac. La vitamine E est abaissée dans la globalité des cancers et le groupe des cancers de l'estomac ($p < .05$). Les premiers résultats de la période de douze ans 1973-1985 confirment les relations observées pour les vitamines A, C et bêta-carotène.

Summary

Vitamins and Cancer: Results of the Basel Study

Nutrition surveys suggest an association between the low intake of vitamin A, beta-carotene and cancer death. The prospective Basel study included as a part of its third investigation (1971-1973) the immediate analysis of all plasma vitamins. 2974 men were evaluated and all cancer deaths registered in a first phase until 1980 ($n = 102$) and in a second period until 1985 (total $n = 204$). In the completely analyzed seven years follow up we found a strong inverse relationship for beta-carotene and all cancers, lung cancer and stomach cancer ($p < .01$). Vitamin A ($p < .01$) and vitamin C ($p < .05$) were both on the average lower in subsequent stomach cancer death cases compared to non cases. Vitamin E was lower in deaths by all cancers and by stomach cancer ($p < .05$). The first results of the twelve years follow up confirm the significant association for beta-carotene, vitamin A and C and cancer death.

Literaturverzeichnis

- [1] Glatthaar BE, Hornig DH, Moser U. The role of ascorbic acid in carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206: 357-377.
- [2] Sporn MB, Newton DL. Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed Proc* 1979; 38: 2528-2534.
- [3] Bertram JS, Kolonel LN, Meyskens FL. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987; 47: 3012-3031.
- [4] Birt DF. Update of the effects of vitamins A, C, and E and Selenium on carcinogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 183: 311-320.
- [5] Dion PW, Bright-See EB, Smith CC, Bruce WR. The effect of dietary ascorbic acid and alpha-tocopherol on fecal mutagenicity. *Mutat Res* 1982; 102: 27-37.
- [6] Stähelin HB, Rösler F, Buess E, Brubacher G. Cancer, vitamins and plasma lipids: Prospective Basel study. *J Nat Cancer Inst* 1984; 73: 1463-1468.
- [7] Gey KF, Brubacher GB, Stähelin HB. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1368-1377.
- [8] Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, da Silva A. Basler Studie: Venen-, Arterienkrankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Bern, Stuttgart, Wien: Hans Huber, 1981.
- [9] Stähelin HB, Thurneysen J, Buess E, Rösler F. et al: Todesfälle und Todesursachen im 20-Jahres-Follow-up der Basler Studie. *Schweiz med Wschr* 1988; 118: 1039-1047.
- [10] Cox DR. Regressions models and life tables. *J Roy Stat Soc* 1972; Serie B 34: 187-220.
- [11] Stähelin HB, Gey KF, Brubacher G. Plasma vitamin C and cancer death: The prospective Basel study. *Ann NY Acad Sci* 1987; 498: 124-131.
- [12] Tannenbaum RS, Wishnok JS. Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid. *Ann NY Acad Sci* 1987; 498: 354-363.

Unterstützt durch Nationalfonds Nr. 803.0.84, Regionale Krebsliga beider Basel, Abteilung für Vitaminforschung F. Hoffmann-La Roche und Co. AG, 4002 Basel.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hannes B. Stähelin
Medizinisch-geriatrische Klinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel