

צריכת אלכוהול כגורם סיכון לסרטן שד

יצחק רויזמן¹, יצחק ליפשיץ²

¹מרכז רפואי חורב, חיפה, ²קופת-חולים מאוחדת, ירושלים

תקציר

קיים קשר בין כמות צריכת אלכוהול לבין התחלות סרטן השד. קרי, צריכה מוגברת של אלכוהול מעלה את הסיכון ללקות בסרטן השד. במאמר סקירה זה מיון הנושא תוך דיווח על תוצאות מחקרים עדכניים בנושא שנערכו בחו"ל.

הקדמה

עשרה אחוזים (10%) מכלל הנשים לוקות במהלך חייהן בסרטן שד. מעט ידוע על גורמי-הסיכון למחלה, וברוב המחקרים לא הצליחו החוקרים להצביע על גורם אחד או מספר גורמים שבעטיין פורצת מחלה זו [1]. בעבר פורסמו תוצאות של מספר מחקרים אפידמיולוגיים שנדון בהם הקשר האפשרי שבין צריכת אלכוהול לבין הופעת סרטן השד.

במחקרים רטרוספקטיביים מבוקרים ונרחבים הודגמה עלייה בסיכון היחסי ללקות בסרטן השד עד פי 3 בקרב נשים שצרכו אלכוהול לעומת קבוצת בקרה שנכללו בה נשים שלא צרכו אלכוהול כלל [1].

עלייה סטטיסטית משמעותית בשיעור התחלות סרטן השד הודגמה גם בקרב צרכניות אלכוהול ומעשנות. תוצאות אלו התקבלו לאחר ניטרול גורמי-סיכון ידועים אחרים, ביניהם השמנת-יתר, מצב הורמוני, ומספר ילדים [2].

תוצאה דומה נמצאה במחקר הבא: משנת 1991 ועד 1996 עקב Mattisson וזכו [3] ממלמו, שבדיה, אחר צריכת שומן ואלכוהול בקרב 11,726 נשים לאחר חדילת-האורח. נמצא, כי צריכת יין גבוהה הייתה מלווה בסיכון גבוה לחלות בסרטן השד (סיכון יחסי = 2.12, 95% CI 1.24-3.60).

יחס ישר הודגם גם בין מינון צריכת האלכוהול לבין הסיכון ללקות בסרטן שד. הודגם, כי צריכת אלכוהול בכמות של 3 מנות יומיות או יותר [4] מעלה את הסיכון ללקות בסרטן השד, עם מידות ביטחון של 1.4 (P=0.035), בהשוואה לצריכת אלכוהול של מנה יומית אחת או פחות, שלא הגדילה את הסיכון ללקות בסרטן שד [5]. תוצאה זו התקבלה גם במחקר על מורות מקליפורניה [6], וכן במחקר שנערך בדנמרק שנכללו בו 29,875 נשים ומהן אובחנו 423 כלוקות בסרטן השד [7]. בדיווח אחר צוין, כי צריכת אלכוהול הגבירה את הסיכון לחלות בסרטן שד רק אם הייתה בערכים גבוהים שחרגו מהצריכה היומית הרגילה של 40 ג'י"מ בתקופות טרם איבתון המחלה [8]. סיכון יחסי (Relative Risk) = 1.9 (Confidence Interval) CI 95%.

Key words: Alcohol consumption; Breast cancer; Hormonal status; Wine; Collaborative reanalysis.

בעבודה זו לא הובאו בחשבון גורמים תזונתיים אחרים, כגון צריכת שומן, ולא נבדק המצב בעת חדילת-אורח בקרב הנשים שנסקרו. תוצאות מחקרים אחרים הצביעו על עלייה משמעותית בסרטן השד בקרב נשים לאחר חדילת-האורח, אך לא לפני כן. אולם צריכת אלכוהול יותר משלוש פעמים ביום הגבירה את הסיכון ללקות בסרטן שד גם בקרב נשים טרם גיל חדילת-אורח. במחקר אחר צוין, כי קיים קשר ישיר בין צריכת אלכוהול להתחלות סרטן שד רק אם מינון האלכוהול הוא 40 גרם ומעלה ביום [9]. סיכון יחסי 1.69 (95% CI של 1.19 + 2.40). כמות זו מצריכה 4 מנות יומיות של ליקר חריף, 3-4 בירות ליום או 3-4 כוסות יין ליום. עלייה של 40% בסיכון לחלות בסרטן שד בקרב נשים שצרכו 3 או יותר מנות שתייה ליום דווחה גם על-ידי Hiatt ו-Bawol [4]. מכל אלה ניתן להסיק, כי צריכת אלכוהול, במיוחד בערכים גבוהים, מעלה את הסיכון ללקות בסרטן השד.

גורם חשוב נוסף הוא סוג האלכוהול הנצרך. צריכת יין או אלכוהול חריף דווחה כבעלת השפעת-יתר להתחלות סרטן השד בהשוואה לשתיית בירה, גם אם מינון האלכוהול זהה בשני המשקאות [10].

89,538 נשים אמריקאיות בנות 34-59 שנה, ללא אנאמנזה של סרטן, נשאלו במיסגרת מחקר שנערך בשנת 1980, לגבי שתיית בירה, יין וליקר. במהלך ארבע השנים שלאחר מילוי השאלון, 601 נשים מקבוצה זו חלו בסרטן שד. בין הנשים שצרכו 5-14 גרם אלכוהול ביום (כ-3-9 מנות שתייה לשבוע), היה הסיכון היחסי ללקות בסרטן שד (המתואם לגיל) 1.3 (CI) מידות ביטחון 95%, 1.1 (1.7-). צריכת 15 גרם אלכוהול ויותר ביום העלתה את הסיכון היחסי ל-1.6 לפחות מ-0.0001. בקרב נשים ללא כל גורמי-סיכון נוספים לסרטן שד, מתחת לגיל 55 שנה, שצרכו 15 גרם אלכוהול או יותר ביום, היה הסיכון היחסי ללקות סרטן שד 2.5 (CI) מידות ביטחון 95%, 1.5 (4.2-). [11].

שיעור עליית הסיכון לחלות במחלה נע בין 40%-60% בהשוואה בין צרכניות אלכוהול לאלו שלא צרכו. מאידך, אין לשכוח שצריכת אלכוהול מדודה מגבירה את ערכי הכולסטרול בעל צפיפות ליפופרוטאין גבוהה ובכך מקטינה את הסיכון לחלות במחלה כללית. מכאן ניתן להסיק, כי יש להמליץ לנשים בעלות מספר גורמי-סיכון לסרטן שד (כגון, השמנת-יתר, מספר קטן של לידות, לידה ראשונה מעל גיל 30 שנה או אנאמנזה משפחתית של סרטן השד) לא לצרוך אלכוהול.

מאז הדיווח הראשון על הקשר בין סרטן שד לבין צריכת אלכוהול בשנת 1977 [12] הוצעו מספר מנגנונים להסבר התופעה, אולם עד היום אין מידע ברור על המנגנון המדויק הגורם להופעת המחלה. אלכוהול יכול להיות קארצינוגני לריקמת השד במספר מנגנונים שבהם קיימת הפרעה לחילוף-החומרים הכבד והפינוי ממנו, פגיעה בממברנות תאי הכבד על-ידי האתנול, וכתוצאה מכך

שיחור ורעלנים למתור הדם ועלייה בפראוקסידציה שומנים, או הרס של דנ"א על-ידי רדיקלים חופשיים [13]. אלכוהול מגביר את הסיכון לחלות בסרטן השד עקב עלייה ברמת הסטרואידים בדם. בגשים לפני גיל חדילת-אורח מגביר האלכוהול את רמת האסטרוידים והאסטרוגן ב-15%-30%. אלכוהול ידוע כגורם-סיכון להתהוות מספר סוגים של שאתות, בהם סרטן הפה, הגרון, הוושט והכבד. ההנחה היא, כי האלכוהול משנה את רמת האסטרוגן ומשכש את מנגנון חיקון הדנ"א.

נתון פיזיולוגי נוסף הצביע על רמות סטרואידים גבוהות בדם כגורם סיכון לסרטן השד. בנוסף, צריכת אלכוהול בקרב נשים בתקופה שטרם לגיל חדילת-אורח, שצרכו הורמון אסטרוגן חלופי, הראתה עלייה של רמת האסטרוידים (Estradiol) ואסטרוגן (Estrone) בפלסמה בערכים שבין 15%-30%, כתלות בשלב המחזור. נטילת הורמונים וצריכת אלכוהול בנשים שלאחר גיל חדילת-אורח הודגמו כמגבירות את רמות האסטרוידים ב-300% בהשוואה לאינבו. השפעה זו לא נראתה בקרב נשים שלא נטלו הורמון אסטרוגני חלופי.

כבר דובר בעבר על כך שקולטן האסטרוגן וקולטן הפרוגסטרון הם בעלי משמעות חשובה לגבי מצב סרטן השד [14]. Triano וחב' [15] הציעו, כי ניטרול רעילות האתנול גורם לחימצון תאי, להרס הדנ"א ולהשראת (Induction) שאת.

עלייה בשכיחות סרטן שד בקרב צורכות אלכוהול הודגמה בסיכום נרחב של שישה מחקרים פרוספקטיביים. נכללו במחקרים 322,647 נשים שעברו הערכה עד ל-11 שנים; בכלל זה 4,335 נשים שילקו בסרטן השד במהלך עריכת המחקרים השונים, עם סיכון יחסי של 1.09 (95% CI 1.13-1.04) בקרב נשים שצרכו 10 גרם אלכוהול ביום ו-1.41 (95% CI 1.69-1.18) בקרב אלו שצרכו 60-30 גרם/יום בהשוואה לנשים שלא צרכו אלכוהול כלל [16].

Hamajima וחב' [2] ריכזו 53 מחקרים אפידמיולוגיים שנערכו בכל העולם. נכללו במחקרים 58,515 נשים שחלו בסרטן השד ו-95,067 נשים כקבוצת בקרה בריאה. הנתונים כללו, בין השאר, גיל, מצב משפחתי, גיל בעת הלידה הראשונה, צריכת אלכוהול ועישון. צריכת האלכוהול הממוצעת במדינות המתפתחות היא 6 גרם/יום. נמצאה צריכה גבוהה יותר בקרב המעשנים הכבדים בהשוואה ללא מעשנים (8.4 גרם אלכוהול ביום במעשנים בהשוואה ל-5.0 גרם אלכוהול ביום בקרב לא מעשנים). בהשוואה לנשים שלא צרכו כלל אלכוהול, הסיכון לחלות בסרטן השד נמצא בקבוצת המתקן בין 1.32 (1.45-1.19) — $P < 0.00001$ בקרב אלו שצרכו 35-40 גרם אלכוהול; אלו שצרכו יותר מ-45 גרם ליום הסיכון היה 1.46 (1.61-1.33) — $P < 0.00001$.

החוקרים הסיקו, כי במדינות המפותחות מהווה צריכת אלכוהול 4% מכלל הגורמים לסרטן השד, בעוד שבמדינות המתפתחות, שבהן צריכת האלכוהול הממוצעת היא 0.4 גרם ליום, השפעת האלכוהול כגורם לסרטן השד היא זניחה.

Feigelson וחב' [17] דיווחו אף הם על צריכה מוגברת של אלכוהול כאחד הגורמים לסרטן השד, אולם ירידה בהיארעות המחלה בשל אותה סיבה תורחש לאחר נטילת חומצה פולית (Folate). מחקר זה נערך בקרב 66,561 נשים לאחר גיל חדילת

אורח, מהן אובחנו 1,303 שלקו בסרטן שד ב-5 שנות המעקב הראשונות. המחקרים נוכחו כי חלה עלייה בשכיחות סרטן השד עם העלייה בצריכת האלכוהול ($P = 0.01$). בצריכת אתנול מרבית של 15 גרם ויותר ביום, היה הסיכון לחלות בסרטן השד 1.26 (95% מירוח ביטחון [CI] 1.53-1.04) בהשוואה לאלו שלא צרכו אלכוהול. במחקר זה לא נמצא כל קשר בין הסיכון ללקות בסרטן שד לבין ברות Total folate (Diet) או צריכת ויטמינים או Methionine [17].

לעומת זאת, בקבוצה הטרוגנית של הגנוטיפ C677T לנשים עם רמות גבוהות של חומצה פולית היה סיכון מופחת ללקות בסרטן השד [18]. כיום קיימת הוכחה לקשר בין צריכת אלכוהול לבין מוטציה p53 בסרטן השד [19].

Zheng וחב' [20] דיווחו אף הם על צריכת אלכוהול יש קשר עם הסיכון לחלות בסרטן השד. פולימורפיזם גנטי של Glutathione 5-transferases (G5Ts) עשוי לעודד שינוי במגמה זו. במחקר הודגם, כי G5TM1 גנוטיפי אינו קשור לסיכון לחלות בסרטן השד, ואילו G5TT1-hull גנוטיפי מעודד עלייה משמעותית של 90% בסיכון לחלות בסרטן השד בקרב נשים שלאחר חדילת-אורח (1.2-3.0 CI, מירוח ביטחון 95%, $OR = 1.9$).

Lenz וחב' [21] חקרו את הקשר בין צריכת אלכוהול לסרטן השד בקרב נשים לאחר גיל חדילת-אורח. נבדקו 556 חולות בסרטן שד בהשוואה לקבוצת בקרה שנכללו בה 577 חולות סרטן באזורים שונים בגוף. מחקרים העלה, שהסיכון לחלות בסרטן שד היה גדול בקרב אותן נשים ששתו יין על בסיס שבועי או יומי (OR = 2.3; 95% CI 1.2-4.3) בהשוואה לקבוצת הבקרה. בקרב נשים שהחלו בשתיית יין מתחת לגיל 40 שנה הודגמה עלייה של פי 2.5 בהיארעות סרטן השד (95% CI 1.4-4.4) בהשוואה לקבוצת הבקרה.

במחקר שנערך על-ידי Iowa Women's Health Study בקרב 41,837 נשים בנות 55-69 שנה לאחר גיל חדילת-אורח, נמצאו 493 נשים שחלו בסרטן השד. צריכת האלכוהול הייתה פחות מ-1.5, 1.5-4.9, 4.9-14.9 גרם או יותר ביום. הסיכון היחסי היה 1.08, 1.10, 1.08 ו-1.28 בהתאמה ($P = 0.11$). הסיכון היחסי ללקות בסרטן השד עם צריכה יומית של 5.0-14.9 גרם ו-15 גרם או יותר היה 1.88 (95% CI 1.30-2.72) ו-1.83 (95% CI 1.18-2.85) בהתאמה, בקרב אותן נשים שצרכו הורמון אסטרוגני חלופי [22].

Chen וחב' [13] טוענים, כי עובדות פיזיולוגיות מצביעות על עלייה בסיכון לחלות בסרטן שד בגין צריכת אלכוהול מוגברת. עובדה זו מיוחסת למנגנון הורמוני, אולם הקשר בין סרטן שד, אלכוהול והורמונים שלאחר גיל חדילת-אורח, נותר לא ברור. בעבודתם נטלו חלק 44,187 נשים שלאחר גיל חדילת-אורח, ו-1,722 נשים חלו בסרטן השד. השכיחות של סרטן השד עלתה בקרב אותן נשים שנטלו טיפול הורמוני חלופי במשך 5 שנים ויותר ולא צרכו אלכוהול, קרי 1.32 (95% CI 1.66-1.05), ובקרב אלו שלא שנטלו טיפול הורמוני חלופי אך צרכו 20 גרם או יותר אלכוהול ביום, קרי 1.28 (95% CI 1.69-0.97). הנשים שלאחר חדילת-אורח שנטלו טיפול הורמוני חלופי וצרכו 20 גרם או יותר אלכוהול ביום, נמצאו בסיכון ללקות בסרטן השד בשיעור הגבוה פי שניים מאלו שלא צרכו אלכוהול ולא נטלו טיפול הורמוני

11. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA & al, Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1174-1180.
12. Williams RR & Horn JW, Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *J Natl Cancer Inst*, 1977; 58: 525-547.
13. Chen WY, Colditz GA, Rosner B & al, Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med*, 2002; 137: 798-804.
14. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY & al, Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96: 218-228.
15. Triano EA, Slusher LB, Atkins TA & al, Class I alcohol dehydrogenase is highly expressed in normal human mammary epithelium but no in invasive breast cancer: implications for breast carcinogenesis. *Cancer Res*, 2003; 63: 3092-3100.
16. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yawn SS & al, Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA*, 1998; 279: 535-540.
17. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS & al, Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003; 12: 161-164.
18. Beilby J, Ingram D, Hahnel R & al, Reduced breast cancer risk with increasing serum folate in a case-control study of the C677T genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Cancer*, 2004; 40: 1250-1254.
19. Freudenheim JL, Bonner M, Krishnan S & al, Diet and alcohol consumption in relation to p53 mutations in breast tumors. *Carcinogenesis*, 2004; 25: 931-939.
20. Zheng T, Holford TR, Zahm SH & al, Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms, alcohol consumption and breast cancer. *Br J Cancer*, 2003; 88: 58-62.
21. Lenz SK, Goldberg MS, Labreche F & al, Association between alcohol consumption and post menopausal breast cancer: results of a case-control study in Montreal, Quebec Canada. *Cancer Causes Control*, 2002; 13: 701-710.
22. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA & al, Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in post menopausal women. *Am J Epidemiol*, 1992; 136: 1221-1231.
23. Dorgan JF, Baer DJ, Abert PS & al, Serum hormones and the alcohol breast cancer association in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2001; 93: 710-715.

חלופי, קרי 1.99 (CI, 2.79-1.42). לסיכום, צריכת אלכוהול וטיפול הורמוני חלופי נמצאו כמעלים את הסיכון ללקות בסרטן השד. נשים הנוטלות טיפול הורמוני חלופי חייבות להביא בחשבון את הסיכון הכרוך בתוספת של צריכת אלכוהול.

Dorgan וחב' [23] מצאו, כי בקרב נשים שצרכו 15-30 גרם אלכוהול ביום, עלה ריכוז ה-Estrone sulfate ב-7.5% (95% מירוח ביטחון CI, P=0.06 15.9% ב-0.5%), וכי רמת ה-Dehydroepiandrosterone (DHEA) עלתה ב-5.1%. מסקנתם הייתה, כי צריכת אלכוהול בנשים שלאחר גיל חדילת-אורה יכולה להעלות את הסיכון שלהן לחלות בסרטן השד.

לסיכום, קיים קשר בין כמות האלכוהול הנצרכת לבין הסיכון ללקות בסרטן השד, וצריכה מוגברת של אלכוהול מעלה את הסיכון ללקות בסרטן השד.

ביבליוגרפיה

1. Aronson K, Alcohol: a recently identified risk factor for breast cancer. *CMAJ*, 2003; 168: 1147-1148.
2. Hamajima N, Hirose K, Tajima K & al, Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 2002; 87: 1234-1245.
3. Mattisson I, Wirfalt E, Wallstrom P & al, High fat and alcohol intakes are risk factors of postmenopausal breast cancer: A prospective study from the Malmö diet and cancer cohort. *Int J Cancer*, 2004; 110: 589-597.
4. Hiatt RA & Bawol RD, Alcoholic beverage consumption and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol*, 1984; 120: 676-683.
5. Byers T & Funch DP, Alcohol and breast cancer. *Lancet*, 1982; 1(8275): 799-800.
6. Horn-Ross PL, Canchola AJ, West DW & al, Patterns of alcohol consumption and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004; 13: 405-411.
7. Tjonneland A, Christensen J, Thomsen BK & al, Lifetime alcohol consumption and postmenopausal breast cancer rate in Denmark: a prospective cohort study. *J Nutr*, 2004; 134: 173-178.
8. Toniolo P, Riboli E, Protta F & al, Breast cancer and alcohol consumption: a case-control study northern Italy. *Cancer Res*, 1989; 49: 5203-5206.
9. Howe G, Rohan T, Decarli A & al, The association between alcohol and breast cancer risk: evidence from the combined analysis of six dietary case-control studies. *Int J Cancer*, 1991; 47: 707-710.
10. Richardson S, de Vincenzi I, Pujol H & al, Alcohol consumption in a case-control study of breast cancer in southern France. *Int J Cancer*, 1989; 44: 84-89.

מחבר מכתב: יצחק ריומן, ת"ד 45470, חיפה 31453
פקס: 050-5304183, נייד: 04-8379503
rtova@tx.technion.ac.il