



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

---

## Κλινική Αλκοολογία

**Ενότητα:** Αλκοόλ και Συστήματα (πεπτικό, ανοσολογικό, καρδιαγγειακό σύστημα).  
Καρκίνος και Αλκοόλ.

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

---

## Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

**Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0**

**(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0 )**



*[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]*

*[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]*

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

## Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

## ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η συστηματική και χρόνια κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο στο ανώτερο πεπτικό και αναπνευστικό σύστημα (στοματική κοιλότητα, φάρυγγας, λάρυγγας, οισοφάγος) καθώς και για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επίσης, η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου και του μαστού.

## ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

Υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλκοόλ συμβάλλει στην καρκινογένεση γενικά. Αυτοί είναι η παρουσία ακεταλδεΐδης στο κύτταρο, οι αυξημένες συγκεντρώσεις ριζών οξυγόνου, οι διαταραχές της μεθυλίωσης του DNA, η μειωμένη ανοσολογική απάντηση, και, τέλος, η δράση της ίδιας της αιθανόλης τοπικά.

Η *ακεταλδεΐδη*, είναι ο ενδιάμεσος μεταβολίτης της αιθανόλης, στην οποία μεταβολίζεται η τελευταία τόσο από την αφυδρογονάση της αλκοόλης (ADH) όσο και από το κυττόχρωμα CYP 2E1. Η *ακεταλδεΐδη* θεωρείται καρκινογόνος ουσία για τα ζώα ήδη από το 1985, σύμφωνα με την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer). (1) Φαίνεται ότι η *ακεταλδεΐδη*, αμέσως μετά τον σχηματισμό της, τείνει να συνδέεται εντός του κυττάρου τόσο με πρωτεΐνες όσο και με το DNA. Έχει βρεθεί ότι η *ακεταλδεΐδη* έχει μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ιδιότητες μέσω αναστολής της επιδιόρθωσης του DNA (DNA repair), πρόκλησης απόπτωσης και κυτταρικής βλάβης με επακόλουθη υπεραναγέννηση ιστού.(2)

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις *ριζών οξυγόνου*, κυρίως υδροξυαιθυλικών ριζών και υπεροξειδίων των λιπιδίων, είναι το αποτέλεσμα της επαγωγής του μικροσωμικού συστήματος οξειδώσεως της αιθανόλης, δηλαδή της υπεροικογένειας ενζύμων που είναι γνωστή με το όνομα Cyt-P-450 (κυρίως το CYP 2E1). Οι ρίζες οξυγόνου, μαζί

με άλλα τοξικά μόρια που συναντώνται στην κατάχρηση αλκοόλ (ως συνέπεια της δράσης της καταλάσης και της οξειδάσης της αλδεϋδης), μπορούν να αντιδράσουν ταχύτατα αμέσως μετά τον σχηματισμό τους με συστατικά του κυτταροπλάσματος αλλά και με το DNA, με συνέπεια βλάβη του DNA και υποβοήθηση της καρκινογένεσης.(3) Βέβαια, οι ρίζες οξυγόνου αδρανοποιούνται επίσης ταχύτατα, υπό κανονικές συνθήκες, από την αναγωγική δράση της γλουταθιόνης και α-τοκοφερόλης.

Η *μεθυλίωση του DNA* αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό ελέγχου της έκφρασης των γονιδίων: η υπερμεθυλίωση οδηγεί σε σίγαση και η υπομεθυλίωση σε αυξημένη έκφραση των γονιδίων. Το αλκοόλ φαίνεται ότι δρα στο σύστημα της μεθυλίωσης του DNA με διάφορους τρόπους, ευνοώντας την καρκινογένεση:

- Μέσω των βιταμινών του συμπλέγματος B που ενέχονται στις αντιδράσεις μεθυλίωσης, κυρίως του φυλλικού οξέος και της B6. Μειωμένη απορρόφηση και μεταβολισμός τους έχει ως συνέπεια την μειωμένη σύνθεση ομάδων μεθυλίου και την υπομεθυλίωση.(4)
- Μείωση των επιπέδων σύνθεσης της μεθειονίνης, ενός ενζύμου που μεθυλιώνει την ομοκυστεΐνη σε μεθειονίνη.(5)
- Αναστολή της δράσης της DNA-μεθυλάσης, ενός ενζύμου που μεταφέρει ομάδες μεθυλίου στο DNA.

Η υπομεθυλίωση του DNA είναι μια αναστρέψιμη διαδικασία που φαίνεται ότι μπορεί να επηρεαστεί θετικά με την χορήγηση ουσιών που απελευθερώνουν ομάδες μεθυλίων. Σε αλκοολικούς ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (στάδιο C κατά Child), η χρόνια χορήγηση SAM (S-αδενοσυλ-μεθειονίνη), ενός σημαντικού μορίου-δότη μεθυλίων, μείωσε σημαντικά την θνητότητα.(6)

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί σε μείωση τόσο της μη ειδικής (innate) όσο και της ειδικής ή επίκτητης (acquired) ανοσολογικής απάντησης. Είναι γνωστό ότι οι χρόνιοι αλκοολικοί προσβάλλονται ευκολότερα από λοιμώξεις. Με τον ίδιο τρόπο, η μείωση της ανοσολογικής επαγρύπνησης μπορεί να διευκολύνει την καρκινογένεση. Στον χρόνια αλκοολισμό, οι επιμέρους παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά το ανοσολογικό σύστημα είναι η κακή διατροφή, ελλείμματα σε βιταμίνες,

η ανασταλτική δράση της αιθανόλης στην λειτουργία των φυσικών κυττάρων φονέων (natural killer cells), τα οποία συμμετέχουν στον έλεγχο της ανάπτυξης του όγκου. Έχει εκφραστεί η θεωρία ότι ο παράγων μεταμόρφωσης και αύξησης (transforming growth factor- $\beta_2$ , TGF- $\beta_2$ ), που είναι μια κυτταροκίνη, συχνά αυξημένη σε χρόνιους αλκοολικούς, καταστέλλει την ανοσολογική λειτουργία και ειδικότερα την δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων φονέων. Πάντως, οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλκοόλ επηρεάζει αρνητικά το ανοσολογικό σύστημα δεν είναι γνωστοί.(7)

Η τοπική δράση του αλκοόλ στα πλαίσια της καρκινογένεσης έγκειται κατ αρχήν στο ότι ως διαλύτης διευκολύνει την διείσδυση καρκινογόνων ουσιών στον βλεννογόνο. Με τον τρόπο αυτό και με την καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης, καρκινογόνα του περιβάλλοντος, όπως αυτά που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου, διευκολύνονται να προσληφθούν από το κύτταρο. Υψηλόβαθμα αλκοολούχα ποτά δρουν τοξικά στο επιθήλιο του οισοφάγου επηρεάζοντας την κινητικότητα και ευνοώντας την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με συνέπεια οισοφαγίτιδα και μετάπλαση του οισοφαγικού επιθηλίου. Η ατροφία των παρωτιδών αδένων, συχνό εύρημα σε χρόνιους αλκοολικούς, με την παραγωγή λειτουργικά ανεπαρκούς σιέλου που συνεπάγεται, οδηγεί σε ανεπαρκή κάθαρση του οισοφάγου, ο βλεννογόνος του οποίου εκτίθεται περισσότερο σε καρκινογόνα του περιβάλλοντος.(8)

#### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΝΩΤΕΡΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΚΩΝ ΟΔΩΝ - ΚΑΑΠΟ (ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΣ, ΛΑΡΥΓΓΑΣ, ΦΑΡΥΓΓΑΣ, ΟΙΣΟΦΑΓΟΣ)

Ο άψινθος ή απέντι (absinthe, perroquet, absinth, assenzio) είναι ένα αλκοολούχο ποτό του τύπου του λικέρ που λαμβάνεται με την προσθήκη φύλλων και ανθέων της αρτεμισίας ή αψιθιάς (*Artemisia absinthium*) στην απόσταξη υψηλόβαθμου αλκοόλ. Αναφέρεται συχνά στα έργα του Baudelaire και των άλλων «καταραμένων» ποιητών (poètes maudits) του δεύτερου μισού του γαλλικού 19<sup>ου</sup> αιώνα. Ήδη πριν από 100 χρόνια περίπου, το 1910, είχε διατυπωθεί σε ιατρικό περιοδικό της εποχής η σημαντική παρατήρηση ότι οι πότες απεντιού παρουσίαζαν συχνότερα καρκίνο του οισοφάγου.(9)

Από καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες, ήδη από την δεκαετία του 1960, στις οποίες η συμμετοχή του αλκοόλ στην πρόκληση του καρκίνου διαχωρίστηκε σχολαστικά από αυτήν του καπνίσματος, ενός παράγοντα που πολύ συχνά (έως τα 75% των περιπτώσεων) συνυπάρχει, πιστοποιήθηκε η ανεξάρτητη συσχέτιση του αλκοόλ με τον καρκίνο των ανωτέρων αναπνευστικών και πεπτικών οδών (ΚΑΑΠΟ). Για την κατανόηση της συνέργειας αλκοόλ και καπνίσματος στην πρόκληση του ΚΑΑΠΟ αναφέρουμε το ακόλουθο δεδομένο. Σε μια καλά σχεδιασμένη γαλλική επιδημιολογική μελέτη βρέθηκε ότι η κατανάλωση άνω των 80 g αλκοόλ ημερησίως αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για καρκίνο του οισοφάγου κατά 18 φορές, ενώ το κάπνισμα άνω των 20 τσιγάρων ημερησίως τον αυξάνει κατά 5 φορές. Όταν συνδυάστηκαν οι δύο παράγοντες, αλκοόλ και κάπνισμα, ο κίνδυνος για καρκίνο οισοφάγου βρέθηκε αυξημένος κατά 44 φορές.(10) Σημαντικές μετα-αναλύσεις που ακολούθησαν βρίσκουν μια δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ και των κακοήθων όγκων, ήδη από επίπεδα κατανάλωσης που θεωρούνται ως «κοινωνική» χρήση. Η μεγαλύτερη συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ και κακοήθων όγκων βρέθηκε για τους καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, υποφάρυγγα, λάρυγγα και οισοφάγου. Σε μια επιδημιολογική μελέτη σε μορμόνους της πολιτείας Utah στις ΗΠΑ, μια θρησκευτική αίρεση που τα μέλη της απέχουν πλήρως από το αλκοόλ, η συχνότητα του ΚΑΑΠΟ βρέθηκε στο 20-30% συγκριτικά με μη μορμόνους, κατοίκους της ίδιας πολιτείας. (11)

Σε ιάπωνες ασθενείς με δυσπλασία του οισοφάγου, μια γνωστή προκαρκινωματώδη κατάσταση, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση με το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο ALDH2, το οποίο κωδικοποιεί μια ελαττωματική αφυδρογονάση της ακεταλδεϋδης. Φαίνεται δηλαδή ότι η συσσώρευση ακεταλδεϋδης λόγω μειωμένης δραστηριότητας του ενζύμου που την μεταβολίζει (ALDH) παίζει σημαντικό ρόλο στις προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις που λαμβάνουν χώρα στον βλεννογόνο του ανωτέρου πεπτικού και αναπνευστικού συστήματος σε άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ. (12)

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί αρχικά ατροφία και κατόπιν υπεραναγέννηση του βλεννογόνου του ανωτέρου πεπτικού και αναπνευστικού, αυξάνοντας την ευαισθησία του επιθηλίου του βλεννογόνου σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα, όπως έχει διαπιστωθεί σε νεκροτομική μελέτη για το επιθήλιο της γλώσσας. (13)

Εκτός από την μειωμένη και λειτουργικά ανεπαρκή παραγωγή σιέλου που αναφέρθηκε παραπάνω, ένας άλλος παράγων που υπεισέρχεται στην καρκινογένεση του ανωτέρου πεπτικού και αναπνευστικού είναι η μικροβιακή χλωρίδα του στόματος και φάρυγγα. Είναι γνωστό ότι αρκετά βακτηρίδια μεταβολίζουν την αιθανόλη προς ακεταλδεΐδη. Σε επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί επίσης συσχέτιση μεταξύ κατάχρησης αλκοόλ και κακής στοματικής υγιεινής. Η σύνθεση των δεδομένων αυτών οδηγεί στην υπόθεση ότι το αλκοόλ επηρεάζει είτε προς την κατεύθυνση της βακτηριακής υπερανάπτυξης ή μονομερούς ανάπτυξης της μικροβιακής χλωρίδας του στοματος, είτε προς αυτή της επαγωγής των μικροβιακών ενζύμων της στοματικής χλωρίδας που μεταβολίζουν το αλκοόλ. (14)

Η πρόγνωση ασθενών με ΚΑΑΠΟ επηρεάζεται από το ιστορικό της κατανάλωσης αλκοόλ. Αλκοολικοί ασθενείς με ΚΑΑΠΟ είχαν χειρότερη πρόγνωση από ό,τι μη αλκοολικοί με ΚΑΑΠΟ. Αυτό ίσως οφείλεται εν μέρει στην αυξημένο κίνδυνο για άλλες παθήσεις που σχετίζονται με το αλκοόλ στους ασθενείς αυτούς (15)

## ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Το αλκοόλ, μαζί με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C θεωρείται ο σπουδαιότερος αιτιολογικός παράγων της καρκινογένεσης στο ήπαρ. Από επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Ο κίνδυνος αυτός έχει βρεθεί μέχρι 8 φορές αυξημένος σε αλκοολικούς άνδρες (16) Ενώ ο ρόλος του αλκοόλ στην εξέλιξη της ηπατικής κίρρωσης είναι διευκρινισμένος σε ικανοποιητικό βαθμό, μόνο πρόσφατα έχουν μελετηθεί συστηματικά οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλκοόλ επηρεάζει την διαδικασία της καρκινογένεσης στο ήπαρ. Υπάρχουν σήμερα πολλαπλές

ενδείξεις για την δράση της αιθανόλης στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, τόσο ως τροποποιητικού παράγοντα (modulating factor) στην καρκινογένεση όσο και μέσω άλλων μηχανισμών όπως τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού του (ακεταλδεΐδη), αυξημένης οξειδωσης λιπιδίων από ρίζες οξυγόνου, ενεργοποίησης προκαρκινογόνων μέσω επαγωγής του κυττοχρώματος P450 2E1, παρέμβασης στην μεθυλίωση του DNA, μείωσης των επιπέδων του ρετινοϊκού οξέος στο ήπαρ, συνεργικής δράσης με τους ιούς της ηπατίτιδας B και C, δυσλειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος με καταστολή των κυττάρων-φονέων (natural killer cells).

Η *κίρρωση* θεωρείται προκαρκινωματώδης κατάσταση αφ εαυτής. Πράγματι, είναι σπάνιος ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος χωρίς να προϋπάρχει κίρρωση. Η ηπατοκυτταρική βλάβη, της οποίας αίτιο είναι το αλκοόλ, οδηγεί σε ίνωση-κίρρωση και στο έδαφος αυτό αναπτύσσεται ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Το αλκοόλ δεν θεωρείται καρκινογόνο. Όμως, άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ στις διάφορες μορφές του μπορεί να εκτίθενται περισσότερο σε γνωστά καρκινογόνα ή προκαρκινογόνα όπως νιτροζαμίνες, πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, ίνες ασβέστου. (17) Πολλά άτομα που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ είναι και καπνιστές. Έχει δειχθεί από επιδημιολογικές μελέτες ότι ο συνδυασμός αλκοόλ και καπνίσματος έχει αθροιστικό αποτέλεσμα στον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. (18)

Τα χαμηλά ηπατικά επίπεδα ρετινοϊκού οξέος που παρατηρούνται στην χρόνια χρήση αλκοόλ ευνοούν τον πολλαπλασιασμό και την κακοήθη εξαλλαγή των ηπατοκυττάρων. Το ρετινοϊκό οξύ συντίθεται από την ρετινόλη μέσω μιας μεταβολικής οδού που περιλαμβάνει διάφορα ενζυματικά στάδια, μεταξύ των οποίων και στάδια όπου συμμετέχει η αλκοολική αφυδρογονάση (ADH) και η αφυδρογονάση της ακεταλδεΐδης (ALDH). Το ρετινοϊκό οξύ επιδρά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση μέσω υποδοχέων της πυρηνικής μεμβράνης.

- Σε χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, έχουν παρατηρηθεί μείωση της απορρόφησης ρετινόλης από το έντερο, αυξημένη αποδόμηση ρετινόλης στο ήπαρ, και κινητοποίησή της από το ήπαρ προς άλλα όργανα. (19)



- Επιπλέον, το αλκοόλ δρα με άμεσο τρόπο, αναστέλλοντας την οξειδωση της ρετινόλης στο ήπαρ, και έτσι εμποδίζει την σύνθεση του ρετινοϊκού οξέος. (20)
- Στην χρόνια χρήση αλκοόλ έχει παρατηρηθεί ρύθμιση των υποδοχέων του ρετινοϊκού οξέος προς τα κάτω (downregulation) και σημαντική αύξηση της έκφρασης (upregulation) του μεταγραφικού συμπλέγματος AP-1, ενός κεντρικού οδωτικού συμπλέγματος για διάφορους αυξητικούς παράγοντες και ογκογονίδια. (21)

Οι υψηλές συγκεντρώσεις του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) που συναντώνται στην αλκοολική ηπατική βλάβη, οδηγούν μέσω της κασπάσης σε ενεργοποίηση της κυτταρικής αναγέννησης που με την σειρά της μπορεί να ευνοήσει την καρκινογένεση.

Από επιδημιολογικές μελέτες έχει βρεθεί σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ, χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Είναι επίσης γνωστό ότι επί συνύπαρξης χρόνιας αλκοολικής ηπατίτιδας C και χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ αυξάνεται σημαντικά η επίπτωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου, φτάνοντας μετά 10ετία στο 80% του συνόλου των ασθενών. (22)

Ο ακριβής μηχανισμός της συνέργειας αυτής μεταξύ αλκοόλ και χρόνιας ηπατίτιδας δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι σχετίζεται με έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω μηχανισμούς:

- Αυξημένη αναπαραγωγή του ιού της ηπατίτιδας C επί παρουσίας αιθανόλης, με συνέπεια μεγαλύτερη παρεγχυματική βλάβη. (23)
- Μειωμένη ανοσολογική απάντηση στην λοίμωξη από τον ιό C στα πλαίσια της γενικευμένης ανοσολογικής καταστολής από το αλκοόλ. (24)
- Αυξημένα επίπεδα σιδήρου στο ηπατικό παρέγχυμα επί χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ έχουν ως συνέπεια μεγαλύτερη παρεγχυματική βλάβη από τον ιό C. (25)

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες, ο καρκίνος του μαστού συσχετίζεται σταθερά με την κατανάλωση αλκοόλ, διαπιστώνεται δε μια αύξηση του σχετικού κινδύνου κυρίως σε αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, αλλά ακόμα και σε μέτριες ή χαμηλές ποσότητες. Ωστόσο οι συγκρινόμενες μελέτες δεν είναι ομοιογενείς ως προς τον γυναικείο πληθυσμό που μελετήθηκε και την μεθοδολογία που εφαρμόστηκε, με συνέπεια η συσχέτιση να μην είναι σαφής για όλες τις υποομάδες που μελετήθηκαν. (26) Μια πιθανή εξήγηση της συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του μαστού θα ήταν η παρουσία παραγόντων σύγχυσης. Για τον λόγο αυτό, στις πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες για το θέμα αυτό δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στην αξιολόγηση των δημογραφικών, διαιτητικών, πολιτιστικών παραγόντων και των παραγόντων που έχουν σχέση με τον τρόπο ζωής και την αναπαραγωγή. Η θετική συσχέτιση υπάρχει σταθερά και σε χώρες με διαφορετικό πολιτισμό και τρόπο ζωής, ανεξάρτητα της παρουσίας και άλλων παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Σε μια μετα-ανάλυση, υπολογίστηκε ότι το 4% των καρκίνων του μαστού που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά οφείλεται αποκλειστικά στο αλκοόλ. (27)

Σε κάθε συσχέτιση που προκύπτει από επιδημιολογικές μελέτες, για να μπορεί αυτή να αξιοποιηθεί παραπέρα, θα πρέπει να υπάρχει μια λογική εξήγηση για αυτήν από την βιολογία ή φυσιολογία ώστε να την ερμηνεύει. Πράγματι, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο κυριότερος μηχανισμός μέσω του οποίου το αλκοόλ προκαλεί καρκίνο του μαστού είναι η σημαντική αύξηση των επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων και ανδρογόνων με πιθανή επιβράδυνση του μεταβολισμού τους, σε γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ. Άλλοι πιθανοί παράλληλοι μηχανισμοί που ενέχονται στην πρόκληση καρκίνου του μαστού από το αλκοόλ είναι η πρόκληση βλάβης στο DNA, η προδιάθεση προς καρκινογένεση και η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος με την τροφή.

Μια κατηγορία όπου η συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του μαστού είναι ιδιαίτερα ισχυρή είναι αυτή των γυναικών υπό θεραπεία με οιστρογόνα. Σε τέτοιες γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση οι οποίες λαμβάνουν οιστρογόνα και καταναλώνουν αλκοόλ βρέθηκε ότι η στάθμη της οιστραδιόλης του πλάσματος ανέρχεται κατά 300%, σε επίπεδα παρόμοια με αυτά των μεγίστων επιπέδων του έμμηνου κύκλου,

ακόμα και όταν καταναλώνουν 5 g αλκοόλ ημερησίως, που αντιστοιχεί σε μισό ποτήρι κρασί.(28) Τα υψηλά αυτά επίπεδα οιστραδιόλης, για όλες τις γυναίκες, ανεξαρτήτως γονιδιακού υποστρώματος, ξεπερνούν σαφώς τον ουδό πρόκλησης καρκίνου του μαστού. Στο γεγονός ότι στην ανάλυση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού συμπεριλήφθηκαν και γυναίκες που καταλάωναν έστω και μικρές ποσότητες αλκοόλ, έχει αποδοθεί και η γενική αύξηση του κινδύνου για καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που λαμβάνουν οιστρογόνα μετεμμηνόπαυσιακά, που παρατηρήθηκε στις μεγάλες προοπτικές μελέτες. (29) Οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του μαστού είναι βέβαιη. Ο σχετικός κίνδυνος δεν επηρεάζεται από το αν η γυναίκα βρίσκεται πριν ή μετά την εμμηνόπαυση. Εκτός από την κατηγορία των γυναικών υπό θεραπεία με οιστρογόνα, μεγαλύτερος κίνδυνος υπάρχει επίσης σε θετικό οικογενειακό ιστορικό και σε αυξημένο δείκτη σωματικής μάζας (παχυσαρκία). Στις γυναίκες που ανήκουν στις κατηγορίες αυτές θα πρέπει να επιτρέπονται ποσότητες αλκοόλ ισοδύναμες με 10 g (ένα ποτήρι) δύο φορές την εβδομάδα ή λιγότερο, στην διάρκεια των γευμάτων.

## ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών για την σχέση μεταξύ καρκίνου του παχέος εντέρου και αλκοόλ δεν είναι σαφή. Αρκετές μελέτες βρήκαν μια θετική συσχέτιση ενώ μερικές δεν βρήκαν καμία. Σε μια μετα-ανάλυση, αφού αποκλείστηκαν άλλοι συγχυτικοί παράγοντες, βρέθηκε μια μικρή θετική συσχέτιση (σχετικός κίνδυνος 1.10) για την κατανάλωση πάνω από δύο ποτηριών αλκοολούχου ποτού την μέρα, ανεξάρτητα από φύλο, εντόπιση στο παχύ έντερο ή είδος αλκοολούχου ποτού. (30) Σε μια πρόσφατη δανική προοπτική μελέτη όπου παρακολούθηθηκαν επί 14 έτη πάνω από 29000 άτομα, αυτοί που έπιναν πάνω από 40 ποτά την εβδομάδα (και κρασί) παρουσίασαν σχετικό κίνδυνο 2,2 ενώ αυτοί που έπιναν πάνω από 14 ποτά την εβδομάδα (μπύρα και πυκνά ποτά αλλά όχι κρασί) είχαν σχετικό κίνδυνο (RR 3,5) για καρκίνο του παχέος εντέρου συγκριτικά με τους μη πότες. Ο κίνδυνος για καρκίνο του παχέος εντέρου ήταν μειωμένος όταν το αλκοολούχο ποτό ήταν κρασί. (31) Η συσχέτιση μεταξύ αλκοόλ και ανάπτυξης αδενωματωδών πολυπόδων του παχέος εντέρου, που θεωρούνται ως προστάδιο του

καρκίνου του παχέος εντέρου, έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετές μελέτες. Έτσι, ο κίνδυνος για πολύποδες βρέθηκε τριπλάσιος σε άτομα μη καπνιστές που έκαναν χρήση αλκοόλ και 12 φορές μεγαλύτερος σε καπνιστές και ταυτόχρονα πότες, συγκριτικά με άτομα που δεν κάπνιζαν και δεν έπιναν. Επίσης, η κίρρωση και ο αλκοολισμός βρέθηκαν να είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αδενωματώδεις πολύποδες παχέος εντέρου. (32, 33) Σε ασθενείς με αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, η πιθανότητα να αναπτυχθούν αδενώματα με βαριά δυσπλασία ή καρκίνος του παχέος εντέρου βρέθηκε σημαντικά αυξημένη. (34)

Στο κλασικό μοντέλο ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου από το αδένωμα, διακρίνονται παράγοντες που ευνοούν την ανάπτυξη του αδενώματος και άλλοι που ευνοούν την κακοήγη εξαλλαγή. Φαίνεται ότι το αλκοόλ δεν έχει άμεση καρκινογόνο δράση στο παχύ έντερο αλλά ότι δρα στα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης ευνοώντας την αύξηση του αδενώματος. Ο κυριότερος παθογενετικός μηχανισμός συνίσταται στην δράση της ακεταλδεϋδης επί της εντερικής χλωρίδας και επί του εντερικού επιθηλίου. Επί πλέον, μπορεί να συμμετέχουν και διατροφικοί παράγοντες. Σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ είναι γνωστό ότι πολύ συχνά παρατηρείται ανεπαρκής πρόσληψη βασικών παραγόντων όπως φυλλικό οξύ, μεθειονίνη και βιταμίνη C που προστατεύουν από τον καρκίνο του παχέος εντέρου μέσω μεθυλιώσεως του DNA.

Ο κλινικός γιατρός θα πρέπει, σε άτομα με πολύποδες παχέος εντέρου, φλεγμονώδη εντεροπάθεια (μακροχρόνια και εκτεταμένη ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn), οικογενή σύνδρομο πολυποδιάσεως (προκαρκινωμάτωσης καταστάσεις για καρκίνο του παχέος εντέρου), οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου και καταστάσεις μειωμένης δραστηριότητας της ALDH να συνιστά μείωση ή διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα είναι οι σπουδαιότεροι παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο στοματοφάρυγγα, υποφάρυγγα, λάρυγγα και οισοφάγου.
- Η αλκοολική κίρρωση του ήπατος είναι προκαρκινωματώδης κατάσταση.
- Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, ακόμα και σε μέτριες ποσότητες, αυξάνει την καρκινογένεση σε παχύ έντερο και μαστό, ιδίως σε άτομα επιδεκτικά στην ανάπτυξη καρκίνου.
- Η ακεταλδεΐδη είναι ο κύριος υπεύθυνος της συσχέτισης αλκοόλ και καρκίνου (καρκινογόνο, μεταλλαξιογόνο, συνδεδεμένο με DNA και πρωτεΐνες).
- Η χρόνια χρήση αλκοόλ επάγει το κυτόχρωμα P-450 2E1 στον βλεννογόνο του πεπτικού και στο ήπαρ, με συνέπεια αυξημένο σχηματισμό τοξικών ριζών οξυγόνου οι οποίες ενεργοποιούν καρκινογόνα του περιβάλλοντος.
- Οι διατροφικές ελλείψεις, συχνές σε αλκοολικούς, δρουν οδωτικά στην σχετιζόμενη με το αλκοόλ καρκινογένεση.
- Άτομα με αυξημένο κίνδυνο για να αναπτύξουν τα αναφερθέντα είδη καρκίνων θα πρέπει να περιορίζουν την κατανάλωση αλκοόλ σε λιγότερο από δυο φορές την εβδομάδα, σε μέτριες ποσότητες (20 g για άνδρες και 10 g για γυναίκες), στην διάρκεια των γευμάτων και αποφεύγοντας τα πυκνά αλκοολούχα ποτά.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Agency for Research on Cancer. Working Group on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Acetaldehyde. IARC Monographs 1985;36:101–132
2. Fang JL, Vaca CE. Development of a <sup>32</sup>P-postlabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosin-3'-monophosphate and DNA. *Carcinogenesis* 1995;16:2177–2185
3. Gebhardt AC, Lucas D, Menez JF, et al. Chlormethiazole inhibition of cytochrome P450 2E1 as assessed by chlorzoxazone hydroxylation in humans. *Hepatology* 1997;26:957–961
4. Labadarios D, Rossouw JE, McConnell JB, et al. Vitamin B6 deficiency in chronic liver disease—evidence for decreased degradation of pyridoxal-5'-phosphate. *Gut* 1977;18:23–27.
5. Trimble KC, Molloy AM, Scott JM, et al. The effect of ethanol on one-carbon metabolism: increased methionine catabolism and methyl-group wastage. *Hepatology* 1993;18:984–989.
6. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Hepatol* 1999;30:1081–1089
7. Cook RT. Alcohol abuse, alcoholism, and damage to the immune system — a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:1927–1942.
8. Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-165
9. Lamu L Etude de statistique clinique de 131 cas de cancer de l'oesophage et du cardia. *Archives des Maladies Digestifs et de Malnutrition* 1910;4:451–456
10. Tuyns AJ Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int J Cancer* 1983;32:443–444.
11. Lyon JL, Gardner JW, West DW. Cancer incidence in Mormons and non-Mormons in Utah during 1967-75. *J Nat Cancer Inst* 1980;65:1055-1961
12. Muto M, Hitomi Y, Ohtsu A et al. Association of aldehyde dehydrogenase 2 gene polymorphism with multiple oesophageal dysplasia in head and neck cancer patients. *Gut* 2000;47:256-261
13. Valentine JA, Scott J, West CR et al. A histological analysis of the early effects of alcohol and tobacco usage on human lingual epithelium. *J Oral Pathol* 1985;14:654–665.
14. Riedel F, Goessler U, Hörmann K. Alcohol-related diseases of the mouth and throat. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:543-555
15. Deleyiannis FW, Thomas DB, Vaughan TL et al. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. *J Nat Cancer Inst* 1996;88:542–549.
16. Prior P. Long-term cancer risk in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1988;23:163–171.
17. Craddock VM. Metabolism of ethanol and higher alcohols present in alcoholic drinks and their corresponding aldehydes in subcellular components of rat esophageal mucosa, and relevance for esophageal cancer in man. In: Palmer TN, ed. *Alcoholism: a molecular perspective*. New York: Plenum Press, 1991:297–301.
18. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85:498–502.
19. Leo MA, Lieber CS. Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions including hepatotoxicity and carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1071–1085
20. Seitz HK. Alcohol and retinoid metabolism. *Gut* 2000;47:748–750.

21. Wang XD, Liu C, Jayong C, et al. Chronic alcohol intake reduces retinoic acid concentration and enhances AP-1 (c-jun and c-fos) expression in rat liver. *Hepatology* 1998;28:744–750.
22. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:39–43.
23. Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS et al. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatitic activity and viral titre. *J Hepatol* 1996;25:821–826.
24. Szabo G. Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol Alcohol* 1999;34:830–841.
25. Izumi N, Enomoto N, Uchihara M et al. Hepatic iron contents and response to interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1996;41:989–994.
26. Feigelson H, Calle E, Robertson A et al. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer. *Cancer Causes Control* 2001;12: 895–902.
27. Longnecker M. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5:73–82
28. Ginsburg EL, Mello NK, Mendelson JH et al. 1996 Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996;276:1747–1751
29. Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC et al. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1990;264:2648 –2653.
30. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, et al. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990;1:59–68.
31. Pedersen A, Johansen C, Groenbaek. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003;52:861-867
32. Cope GF, Wyatt JI, Pinder IF et al. Alcohol consumption in patients with colorectal adenomatous polyps. *Gut* 1991;32:70–72.
33. Naveau S, Chaput JC, Bedossa P et al. Cirrhosis as an independent risk factor for colonic adenomas. *Gut* 1992;33:535–540.
34. Bardou M, Mantembault S, Giraud V et al. Excessive alcohol consumption favours high risk polyp or colorectal cancer occurrence among patients with adenomas: a case-control study. *Gut* 2002;50:38-42

