

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V12200929

Alkoholindtag og risiko for kræft

Anja Olsen & Anne Marie Tjønneland

Kræftens Bekæmpelses Forskningscenter

Ugeskr Læger 2021;183:V12200929

HOVEDBUDSKABER

- Alkohol øger risikoen for kræft, og risikoen stiger med mængden.
- Evidensen bag Sundhedsstyrelsens lavrisikogrænser på maks. syv genstande om ugen for kvinder og maks. 14 genstande for mænd er styrket.
- Relevansen af at bevare officielle højriskogrænser på maks. 14 og maks. 21 genstande om ugen bør overvejes.

Indtag af alkohol er associeret med risiko for mere end 200 sygdomme og en øget risiko for ulykker [1]. Alkohol, her synonymt med ethanol, er ligesom sit nedbrydningsprodukt acetaldehyd af World Health Organization (WHO) kategoriseret som et gruppe 1-karcinogen, altså kræftfremkaldende hos mennesker, første gang i 1988 [2] og igen i 2007 og i 2010 [3-5]. I 1910 fandt *Lamy* en klar sammenhæng mellem indtag af alkohol og udviklingen af kræft i spiserør og mavesæk hos 134 alkoholmisbrugere [6]. Studiet blev fulgt op af en række studier af bl.a. bryggeriarbejdere, som med et højt alkoholindtag havde en høj risiko for bl.a. hoved-hals-kræft [2]. Evidensen fra de seneste befolkningsstudier kombineret med eksperimentelle studier og dyrestudier er blevet samlet af World Cancer Research Fund (WCRF) og WHO i systematiske review og metaanalyser [7, 8]. Endvidere har man på Statens Institut for Folkesundhed udført en systematisk litteraturgennemgang, som er udgivet i rapporten »Alkoholrelaterede helbredssekvenser« i 2020 [9]. Vi kan på baggrund heraf konkludere, at der er overbevisende evidens for en direkte association mellem indtag af alkohol og risiko for udvikling af kræft i mund, svælg, strube, spiserør, lever samt tyk- og endetarm hos begge køn og bryst hos kvinder. Derudover er der mistanke om, at alkohol øger risikoen for kræft i mavesæk, bugspytkirtel, lunge og hud. Vi har i de seneste år opnået en langt bedre viden om, hvad alkoholmængde, drikkefrekvens og alkoholtpe betyder for kræfttrisikoen.

Alkoholindtag er en af de vigtigste modificerbare risikofaktorer for kræft, og vores nuværende viden giver gode muligheder for, at vi kan rådgive befolkningen om alkohols bidrag til kræftisiko på et sagligt grundlag, også selv om der stadig mangler viden om nogle kræftsygdomme og de præcise underliggende mekanismer.

ALKOHOLS BETYDNING FOR DE ENKELTE KRÆFTFORMER

Brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder, og alkohols betydning er undersøgt i en lang række studier. WCRF finder i deres metaanalyse af 24 kohortestudier en 9% højere risiko for hver 10 g ekstra alkohol indtaget pr. dag. Fundet er konsistent med en række andre systematiske review og metaanalyser [10-12]. Evidensen er stærkere for postmenopausale end præmenopausale kvinder. WCRF fandt i en metaanalyse af 15 kohortestudier med præmenopausale kvinder en 5% højere risiko pr. 10 g alkohol indtaget dagligt og klassificerede evidensen i

den næsthøjeste kategori, som sandsynligvis kræftfremkaldende [7].

Som følge af en række større og mere detaljerede kohortestudier er der påvist en association også ved lave indtag af alkohol. Således rapporterer *Choi et al* [11] om en højere relativ risiko (RR) på 4% for brystkræft hos kvinder ved indtag på op til ca. 6 g alkohol om dagen i sammenligning med kvinder, der ikke drak alkohol; i dette studie kunne man således påvise en øget risiko for brystkræft selv ved ganske lave indtag.

Det har ikke i de publicerede studier kunnet påvises, at drikkemønsteret, altså hvordan genstandene fordeler sig over ugen, påvirker risikoen forskelligt for et givet alkoholindtag.

I en række studier har man undersøgt og fundet, at alkoholindtag tidligt i livet, i perioden mellem menarche og første fuldførte graviditet, som er en for brystvævet særlig følsom periode, muligvis har betydning for den senere risiko for brystkræft [12].

Imidlertid tyder resultaterne af den tilgængelige forskning på, at det er indtaget i årene op mod brystkræftdiagnosen, der er vigtigst for risikoen, så selv om kvinden tidligere har haft en høj alkoholindtagelse, vil en reduktion altid være gavnlig.

Den kumulerede incidens for brystkræft hos kvinder op til 85 år er 13,5% ifølge Cancerregisteret 2016. Med en RR på omkring 10% pr. 10 g indtaget alkohol, vil der hos 100 kvinder, der drikker en genstand dagligt, forekomme 1-2 flere tilfælde af brystkræft end hos 100 kvinder, der ikke drikker alkohol.

Mundhule-, svælg- og strubekræft

En metaanalyse fra WCRF baseret på ni studier viste en 18% højere risiko for at få kræft i mundhule, svælg eller strube pr. 10 g alkohol dagligt [7].

I nogle studier har man påvist en forøget risiko allerede ved lave indtag, defineret som mindre end 12,5 g alkohol/dag svarende til en genstand [10], og langt de fleste studier viser en højere risiko ved højere indtag. Estimeringen af alkohols præcise effekt vanskeliggøres af en additiv interaktion med rygning.

WCRF har også undersøgt effekten af alkoholtype, og man fandt en klar øget risiko for indtag af øl og spiritus, mens indtag af vin ikke var relateret til højere risiko i en separat analyse. På trods af justering for rygning, kan analyserne indeholde residualkonfounding i relation til rygevaner og alkoholtype [7].

Spiserørskræft

Der findes en overbevisende sammenhæng mellem indtag af alkohol og risiko for at udvikle spiserørskræft af typen pladecellekarcinom. Metaanalysen fra WCRF viser en 25% højere risiko pr. 10 g alkohol indtaget dagligt [7]. Nogle studier viser en forøget risiko allerede ved lave indtag. WCRF konkluderer, at der ikke er en nedre sikker grænse, hvor alkohol ikke har betydning, og at evidensen er overbevisende [7].

Leverkræft

WCRF konkluderer, at der er overbevisende evidens for, at alkoholindtag øger risikoen for leverkræft. I metaanalysen sås en forøget risiko ved dagligt indtag over 45 g alkohol, men ingen signifikant effekt ved lavere indtag. I andre metaanalyser, som f.eks. *Chuang et al* [13], fandt man en forøget RR også ved meget lave indtag, således at en enkelt daglig genstand var relateret til en 8% højere risiko end intet indtag. Virushepatitis potenserer risikoen ved alkoholindtag markant for leverkræft [13].

Tyktarms- og endetarmskræft

WCRF fandt i deres metaanalyse baseret på 16 studier en højere RR for tyktarms- og endetarmskræft på 7% pr. 10 g alkohol/dag. Dette er i overensstemmelse med en række andre metaanalyser [10, 11, 14, 15]. I de fleste studier

ses en relativ højere risiko hos mænd end hos kvinder. I nogle studier ses en forøget risiko allerede ved et alkoholindtag omkring én genstand pr. dag, men dette er ikke konsistent. I de fleste studier rapporteres der om nogenlunde ens RR for henholdsvis tyktarms- og endetarmskræft. WCRF konkluderer, at den overbevisende evidens findes fra indtag på 30 g og derover, svarende til godt to genstande pr. dag.

Mavesækken

I forhold til kræft i mavesækken kategoriserer WCRF, at der er sandsynlig evidens for en øget risiko associeret med alkohol. Der kan først påvises en association for daglige indtag på fra omkring tre genstande pr. dag. Sammenhængen var kun signifikant hos mænd.

Andre kræftformer

For øvrige kræftformer mangler der flere studier, før der kan drages en konklusion. Dette gælder bl.a. lungekræft, kræft i bugspytkirtlen, malignt melanom og basocellulært karcinom. For disse kræftformer konkluderer WCRF, at der er mistanke om, at alkohol øger risikoen.

Endelig bør det nævnes, at alkohol ser ud til at beskytte mod kræft i nyrerne. WCRF finder baseret på syv studier en 8% lavere RR pr. 10 g indtaget alkohol pr. dag, hvilket er konsistent med andre studier. Der er evidens for en beskyttende effekt ved indtag af op til to genstande pr. dag.



Alkohol øger risikoen for mere end 200 sygdomme, herunder en række kræftsygdomme. Foto: Colourbox.

RESULTATER FRA STUDIER MED GENETISKE VARIATIONER OG MENDELSK RANDOMISERINGS-STUDIER

Alkohol metaboliseres først til acetaldehyd af alkoholdehydrogenase (ADH), som metaboliseres videre til acetat af aldehyddehydrogenase (ALDH). Variationer i gener, som er relateret til aktiviteten af disse enzymer, påvirker

hastigheden, hvormed ethanol omsættes. Samspelet mellem genetiske polymorfier i bl.a. *ADH1B* og *ADH1C* og alkoholindtagelse er undersøgt i relation til en række kræftformer [16-23].

Det er komplekse sammenhænge, som på grund af bivirkninger ved ophobning af acetaldehyd også påvirker indtagelsen af alkohol, og studierne giver ikke noget klart billede af, om en eventuel risiko skyldes de genetiske polymorfier for de alkoholmetaboliserende enzymer eller alkoholindtaget som sådan.

Der er i de seneste år publiceret studier, hvor man har anvendt mendelsk randomisering til undersøgelse af sammenhængen mellem alkoholindtag og risiko for en række kræftsygdomme. I disse studier benytter man sig af en kortlægning af genetiske varianter, som determinerer indtaget af alkohol. Eksempelvis benyttede man i et nyligt publiceret studie 99 udvalgte single nucleotid polymorphisms (SNP'er), der var fundet at være relateret til alkoholindtag – tilsammen beskrev disse 99 genetiske variationer 4,2% af variationen i alkoholindtag – samt 22 SNP'er med association til storforbrug af alkohol [21]. I studiet fandt man ingen sammenhæng mellem de identificerede genetiske varianter og risiko for brystkræft. Det er vigtigt at understrege, at studier, hvor man anvender mendelsk randomisering, ligesom alle andre typer af studier, herunder de tidligere omtalte observationelle studier, har svagheder. Analyserne er baseret på en række antagelser, og konfounding kan ikke udelukkes, da de identificerede variationer kan have betydning for anden risikoadfærd end alkoholindtagelsen.

Forfatterne konkluderede, at på trods af god styrke i studiet kan alkohols effekt på brystkræft være så lille, at den ikke kan determineres i deres studie. Disse studier kan ikke stå alene, men bør indgå i den samlede evidens sammen med andre typer undersøgelser og bør vurderes kritisk. Der er på nuværende tidspunkt ikke anledning til at ændre konklusionerne på evidens for sammenhæng mellem alkoholindtagelse og kræftisiko.

MEKANISMER

Alkoholiske drikke indeholder en række forskellige karcinogene stoffer, men det må antages, at den vigtigste risiko er relateret til ethanol og dets nedbrydningsprodukt acetaldehyd [16].

Der har været forsket en hel del i de forskellige typer af alkohol, specielt øl, vin og spiritus, men generelt tyder resultaterne af den eksisterende forskning på, at det er ethanol, der er den vigtigste risikofaktor, og at kilden til alkohol derfor ikke er af væsentlig betydning.

Den type alkohol, som havde den største indtagelse i det pågældende studie, har ofte været den, der viste den stærkeste association [24, 25], ligesom residualkonfounding, hvor vindrikkere lever sundere end øl- og spiritusdrikkere, kan spille en rolle for de forskellige effekter, der er set i relation til alkoholkilde i nogle studier [7].

Ethanol påvirker en række kræftrelevante mekanismer såsom hæmning af one-carbon-metabolismen og DNA-metylering, som er af betydning for DNA-reparation. Ethanol kan inducere inflammation og lipidperoxidation samt øge serumniveauet af endogent østrogen, hvilket specielt er af betydning for hormonfølsomme kræfttyper som brystkræft. Endvidere kan ethanol virke som opløsningsmiddel for karcinogene stoffer fra f.eks. tobaksrøg.

Et helt nyt fokusområde er ethanols betydning for ændringer i tarmens mikrobiom, hvilket måske kan have betydning for bl.a. leverkræft [7].

KONKLUSION

Alkoholindtagelse er en veletableret modifierbar risikofaktor for en række kræftsygdomme, hvor der ved brystkræft er påvist en risiko allerede for et indtag på 5-6 g om dagen svarende til en halv genstand eller 4-5 genstande om ugen, altså uden nogen sikker nedre grænse. Viden om dosis-respons for en række

kræftsygdomme ved stigende alkoholindtag er blevet større i de seneste år [9].

Ved at sammenligne incidensrater i de forskellige eksponeringsgrupper, de estimerede RR og populationens størrelse kan det beregnes, hvor mange tilfælde af kræft der kunne undgås, hvis vi eliminerede indtagelsen af alkohol [26]. Ud fra en række antagelser baseret på danske forhold, er det estimeret, at 8,5% af det samlede antal kræfttilfælde af følgende seks kræftformer ville kunne forbygges: brystkræft (postmenopausal) 6,5%, mundhule og svælg 30,2%, strubehoved 17,3%, spiserør (pladecellekarcinomer) 36,9%, leverkræft 6,1% samt tyktarms- og endetarmskræft 5,4%. Som det fremgår, er den ætiologiske fraktion meget variabel mellem de enkelte kræftformer, men på grund af forskelle i incidensen vil brystkræft og tyktarms- og endetarmskræft antalsmæssigt udgøre næsten en tredjedel af de forebyggelige tilfælde [26].

Korrespondance Anne Marie Tjønneland. E-mail annet@cancer.dk

Antaget 16. februar 2021

Publiceret på Ugeskriftet.dk 5. april 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer Findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V12200929

SUMMARY

Alcohol consumption and risk of cancer

Anja Olsen & Anne Marie Tjønneland

Ugeskr Læger 2021;183:V12200929

Alcohol is carcinogenic to humans. There is convincing evidence that alcohol intake increases the risk of cancers of the mouth, pharynx, larynx, oesophagus (squamous cell carcinoma), liver and colorectum, and breast cancer among postmenopausal women. Research indicates that no safe lower limit of intake exists. The risk increases with the amount of alcohol, and in most studies all types of alcohol, like wine, beer and spirits increase the risk. A substantial number of cancer cases could be prevented by a reduction in alcohol intake.

REFERENCER

1. Rehm J, Baliunas D, Borges GLG et al. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. *Addiction* 2010;105:817-43.
2. Alcohol drinking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1988;44:1-378.
3. Baan R, Straif K, Grosse Y et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007;8:292-3.
4. Personal habits and indoor combustions. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum IARC 2012;100E:1-575.
5. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum IARC 2010;96:1-1428.
6. Lamy L. Clinical and statistical study of 134 cases of cancer of the oesophagus and of the cardia. *Arch Mal Appar Dig Mal Nutr* 1910;4:451-75.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Alcoholic drinks and the risk of cancer. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Alcoholic-Drinks.pdf> (16. feb 2021).
8. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, red. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer. <http://publications.iarc.fr/586> (16. feb 2021).
9. Lassen TH, Petersen MNS, Hviid SS et al. Alkoholrelaterede helbreds-konsekvenser – en systematisk litteraturgennemgang af nyeste evidens. Statens Institut for Folkesundhed, SDU, 2020.

10. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580-93.
11. Choi YJ, Myung SK, Lee JH et al. Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Res* 2018;50:474-87.
12. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V et al. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol* 2012;47:204-12.
13. Chuang SC, Lee YC, Wu GJ et al. Alcohol consumption and liver cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2015;26:1205-31.
14. Wang Y, Duan H, Yang H et al. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *In J Clin Exp Med* 2015;8:6878-89.
15. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011;22:1958-72.
16. Tan B, Ning N. Association of ADH1B Arg47His polymorphism with the risk of cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2019;39:BSR20181915.
17. Xue Y, Wang M, Zhong D et al. ADH1C Ile350Val polymorphism and cancer risk: evidence from 35 case-control studies. *PLoS One* 2012;7:e37227.
18. Wang L, Zhang Y, Ding D et al. Lack of association of ADH1C genotype with breast cancer susceptibility in Caucasian population: a pooled analysis of case-control studies. *Breast* 2012;21:435-9.
19. Mao N, Nie S, Hong B et al. Association between alcohol dehydrogenase-2 gene polymorphism and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016;14:191.
20. Chang JS, Straif K, Guha N. The role of alcohol dehydrogenase genes in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis of ADH1B and ADH1C. *Mutagenesis* 2012;27:275-86.
21. Zhu J, Jiang X, Niu Z. Alcohol consumption and risk of breast and ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Cancer Genet* 2020;245:35-41.
22. Lewis SJ, Smith DG. Alcohol, ALDH2, and esophageal cancer: a meta-analysis which illustrates the potentials and limitations of a Mendelian randomization approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1967-71.
23. Wang J, Hwang Y, Chen Y et al. Alcohol ingestion and colorectal neoplasia: a meta-analysis based on a Mendelian randomization approach. *Colorectal Dis* 2011;13:e71-e78.
24. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:149-56.
25. Pflaum T, Hausler T, Baumung C et al. Carcinogenic compounds in alcoholic beverages: an update. *Arch Toxicol* 2016;90:2349-67.
26. Andersson TML, Engholm G, Pukkala E et al. Avoidable cancers in the Nordic countries – the impact of alcohol consumption. *Eur J Cancer* 2018;103:299-307.