

Verhindert Tee das Auftreten von Eierstockkrebs?

Prof. Siegfried Knasmüller, Mag. Julia Bichler, Heike Winter, Mag. Veronika Ehrlich
Institut für Krebsforschung, Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Einleitung

In einer aktuellen Studie berichten zwei Forscherinnen des Karolinska Instituts in Stockholm (1) über eine signifikante inverse Assoziation zwischen dem Auftreten von Ovarialkarzinomen und Teekonsum. Dieses Ergebnis wurde in einer prospektiven (zukunftsgerichteten) Studie ermittelt, in deren Rahmen 61.057 Frauen 15 Jahre lang beobachtet wurden. In diesem Zeitraum wurde bei 301 Teilnehmerinnen invasiver Ovarialkrebs diagnostiziert. Die statistischen Analysen zeigen, dass bei Konsum von Tee die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines bestimmten Zeitraums signifikant und dosisabhängig abnehmen. Aus den Berechnungen geht hervor, dass der Konsum von einer Tasse Tee pro Tag, das Risiko, an Ovarialkrebs zu erkranken, um 18 Prozent reduziert. Das klingt sehr vielversprechend und auch glaubhaft, da eine relativ hohe Teilnehmerzahl in der Studie involviert war. Zudem waren die Autoren bemüht, Störgrößen, die das Ergebnis verfälschen könnten, so gut wie möglich zu eliminieren.

Die schwedische Studie (1) ist allerdings nicht die einzige, die sich mit diesem Thema beschäftigt. In einer weiteren prospektiven Studie aus Iowa, USA, wurden 35.369 postmenopausale Frauen über einen Zeitraum von acht Jahren beobachtet. Bei 107 wurden Ovarialkarzinome diagnostiziert (2). Ein wöchentlicher Konsum von Tee war zwar mit einer niedrigeren Erkrankungsrate von 46 Prozent assoziiert, es waren jedoch keine Zusammenhänge zwischen der konsumierten Teemenge und dem Krebsrisiko feststellbar. Die Untersuchung ermöglicht somit keine klaren Aussagen. Es ist aber erwähnenswert, dass ihr Umfang wesentlich geringer ist als jener der schwedischen Studie.

Die Ergebnisse retrospektiver Studien, die den Nachteil haben, dass sich die Teilnehmer oft nicht mehr genau an ihre Ernährungs- und Trinkgewohnheiten erinnern, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Insgesamt ist die Datenlage widersprüchlich, wobei die Untersuchungen von Byers et al. (3) und Kuper et al. (4) als methodisch mangelhaft anzusehen sind, da kaum auf Störgrößen geachtet wurde. In der italienischen Studie von Tavani (5) wurde lediglich der monatliche Teekonsum erhoben. Es kann sein, dass die aufgenommenen Mengen zu gering waren, um deutliche Unterschiede zu erfassen. Interessant ist, dass in einer Untersuchung aus China (6) – hier wurde vorwiegend Grüntee konsumiert – recht deutliche Effekte gefunden wurden. Ein möglicher Schutzeffekt wird zusätzlich durch Ergebnisse von Binns und Mitarbeitern untermauert (7,8).

Sie berichten über eine Verlängerung der Überlebenszeit bei Patientinnen mit Ovarialkrebs, die Grüntee tranken. In der schwedischen Studie (1) wird nicht zwischen verschiedenen Teearten differenziert. Dies wäre wünschenswert gewesen, um zu sehen, ob und inwieweit sich Schwarz- und Grüntee in ihrer protektiven Wirkung unterscheiden.

Tabelle 1.: Retrospektive Studien: Auswirkung von Teekonsum auf die Anzahl der Neuerkrankungen von Eierstockkrebs

Land	Studiengröße ¹	Teekonsum	Relatives Risiko/95 % CI	Referenzen
Italien	742 F 6147 K	keiner ≥ 1 Tasse/Tag	1.0 1.2 (1.0-1.4)	La Vecchia, 1992
USA	563 F 523 K	selten ≥ wöchentlich	1.0 1.1 (0.8-1.1)	Kuper, 2000
USA	274 F 1034 K	keiner 1-2 Tassen/Tag 3+ Tassen/Tag	1.00 1.11 0.84 P-Trend > 0.1	Byers, 1983
USA	290 F 376 K ² (mit Krebs) 480 K (ohne Krebs)	keiner 1-2 Tassen/Tag 3-4 Tasse/Tag 5+ Tassen/Tag keiner 1-2 Tassen/Tag 3-4 Tasse/Tag 5+ Tassen/Tag	1.0 0.7 (0.5-1.0) 1.1 (0.6-2.1) 0.7 (0.3-1.6) 1.0 0.8 (0.6-1.2) 0.8 (0.5-1.4) 0.5 (0.2-1.0)	Miller, 1987
Italien	1031 F 2411 K	selten ≥ wöchentlich	1.0 1.1 (0.8-1.4)	Tavani, 2001
Australien	696 F 786 K	keiner < 1 Tasse/Tag 1 Tasse/Tag 2-3 Tassen/Tag 4+ Tassen/Tag	1.0 1.3 (0.9-1.9) 1.1 (0.7-1.7) 1.4 (1.0-2.0) 1.1 (0.8-1.6) P-Trend = 0.53	Jordan, 2004
China	254 F 652 K	alle Tees nie/selten 1 x/Woche 2-6 x/Woche 1 x/Tag nur grüner Tee nie/selten 1 x/Woche 2-6 x/Woche 1 x/Tag	1.0 0.44 (0.3-0.7) 0.37 (0.2-0.6) 0.39 (0.3-0.6) P-Trend < 0.01 0.1 0.42 (0.3-0.9) 0.40 (0.2-0.7) 0.43 (0.3-0.6) P-Trend < 0.01	Zhang, 2002

¹ F = Fälle; K = Kontrollen

² Es wurden als Kontrollen (K) sowohl gesunde Probanden als auch an anderen Krebsarten erkrankte Personen herangezogen

Die Suche nach Erklärungen des Mechanismus

Eines der Hauptprobleme der beschreibenden Epidemiologie ist, dass sie auch Zusammenhänge detektiert, die nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang stehen. Hierzu ein Beispiel: Die Korrelation zwischen dem Besitz von Streichhölzern und einer erhöhten Lungenkrebsinzidenz ist nicht durch die krebsauslösende Wirkung der Streichhölzer bedingt, sondern durch die Tatsache, dass Raucher diese zum Anzünden der Zigaretten benutzen. Auch die Zusammenhänge zwischen Teekonsum und vermindertem Krebsrisiko könnten dadurch bedingt sein, dass Teetrinker generell gesundheitsbewusster leben. Dies zeigt sich auch in der schwedischen Studie: In der Gruppe mit dem höchsten Teekonsum (≥ 2 Tassen/Tag) war der Obst- und Gemüsekonsum deutlich höher (ca. 20 Prozent) und der Body Mass Index etwas niedriger. Die Autoren versuchten allerdings diese Einflussfaktoren in ihrer Untersuchung zu berücksichtigen.

Wirklich glaubhaft werden statistisch ermittelte Zusammenhänge nur dann, wenn es möglich ist, Mechanismen namhaft zu machen, die plausible Erklärungen für die beobachteten Phänomene liefern.

Tatsächlich ist eine Vielzahl von Mechanismen bekannt, die Zusammenhänge zwischen Teekonsum und Schutz vor Krebserkrankungen herstellen. Die Palette der möglichen Erklärungen umfasst den Schutz vor krebsauslösenden Chemikalien (z. B. vor heterozyklischen Aminen im Fleisch), Interaktionen mit Signalwegen, die die Zellteilung steuern (etwa des MAP Kinase Pfades), Beeinflussung von Faktoren, die beim Wachstum von Tumoren eine Rolle spielen, Auslösung von Apoptose (eine Form des Zelltods), antioxidative Effekte sowie ein verringertes Entstehen von Blutgefäßen in Tumoren (9).

Allerdings lassen sich keine klaren Zusammenhänge zwischen der Belastung mit krebsauslösenden Chemikalien und Eierstockkrebs herstellen. Bei der Beeinflussung von Signalketten und der Zellteilung stellt sich die Frage, ob diese auch in Ovarzellen wirksam ist.

Huh und Mitarbeiter (10) untersuchten die Auswirkung von Epigallocatechingallat (EGCG, dem „Hauptkatechin“ im grünem Tee) auf die Teilung von Ovarialkarzinomzellen und konnten die Hemmung des Wachstums durch Apoptose und Arretierung des Zellzyklus erklären. In einer weiteren *In-vitro*-Studie wurden mit derselben Substanz ebenfalls Schutzeffekte gefunden, die durch Hemmung der Cyclooxygenase 2 erklärt wurden, einem Enzym, das bei der Tumorentstehung eine zentrale Rolle spielt (11).

Aber sind diese Befunde, die in Zellkulturen beobachtet wurden, tatsächlich auf den Menschen übertragbar und gibt es noch zusätzliche Erklärungsmöglichkeiten? Die

erste Frage ist derzeit nicht zu beantworten. Eine Klärung könnten Tierversuche bringen, die unter humanrelevanten Bedingungen durchgeführt werden.

Eine interessante alternative Erklärungsmöglichkeit bieten aktuelle Ergebnisse, die zeigen, dass durch Teekonsum bei Frauen die Konzentrationen von Sexualhormonen, insbesondere die Östrogenlevels, beeinflusst werden. In einer japanischen Studie wurde beispielsweise ein Zusammenhang zwischen Grünteeconsum und der Konzentration an follikulären Östradiolkonzentrationen beobachtet. Mit Schwarztee und Oolong wurden keine Effekte detektiert, allerdings waren die konsumierten Mengen auch relativ gering (12). In einer amerikanischen Studie, die sich vor allem auf Schwarztee bezog, wurden ebenfalls keine Effekte gemessen (13). Die Befunde mit Grüntee konnten hingegen in einer chinesischen Untersuchung erhärtet werden. In dieser Studie wurden deutlich niedrigere Mengen der Hormone Östron und Östradiol im Serum gefunden (14). Allerdings beobachteten die Wissenschaftler keine Effekte, wenn der Konsum von grünem und schwarzem Tee kombiniert betrachtet wurde (15). Auch Tierversuche legen einen Zusammenhang mit Sexualhormonkonzentrationen nahe, beispielsweise konnte durch Verabreichung von EGCG in den Bauchfellraum die Östradiolkonzentrationen im Blut von Mäusen signifikant reduziert werden (16). Mit dem Tee-Polyphenol Epicatechin (EC) wurden keine derartigen Effekte erzielt.

Diese Befunde sind insofern von hohem Interesse, da Östrogene offensichtlich in einem Kausalzusammenhang mit der Auslösung von Ovarialkrebs stehen (17, 18, 19), da sie die Teilung der Zellen stimulieren. Auch die in diversen Humanstudien beobachteten Zusammenhänge zwischen verringertem Brustkrebsrisiko und Teekonsum könnten durch diese hormonalen Effekte erklärt werden (20).

Schlussbetrachtung

Bei der Arbeit von Larsson und Wolk handelt es sich um eine groß angelegte und sorgfältig durchgeführte epidemiologische Studie, deren Ergebnis die Vermutung unterstützt, dass der Konsum von Tee das Risiko, an Eierstockkrebs zu erkranken, reduziert. Für Grüntee wird diese Annahme zusätzlich durch *In-vitro*-Befunde unterstützt. Sie zeigen, dass ein Tee-Inhaltsstoff die Teilung von Ovarialkarzinomzellen hemmt. Auch die Ergebnisse von aktuellen Humanstudien, in denen nachgewiesen wurde, dass Teekonsum zu einer Reduktion des Östrogenspiegels führt, untermauern die Beobachtungen der schwedischen Studie.

Literatur

- (1) LARSSON, S. C., A. WOLK (2005). "Tea consumption and ovarian cancer risk in a population-based cohort." *Arch Intern Med* 165(22): 2683-6.
- (2) ZHENG, W., T. J. DOYLE, L. H. KUSHI, T. A. SELLERS, C. P. HONG, A. R. FOLSOM (1996). "Tea consumption and cancer incidence in a prospective cohort study of postmenopausal women." *Am J Epidemiol* 144(2): 175-82.
- (3) BYERS, T., J. MARSHALL, S. GRAHAM, C. METTLIN, M. SWANSON (1983). "A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer." *J Natl Cancer Inst* 71(4): 681-6.
- (4) KUPER, H., L. TITUS-ERNSTOFF, B. L. HARLOW, D. W. CRAMER (2000). "Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer." *Int J Cancer* 88(2): 313-8.
- (5) TAVANI, A., S. GALLUS, L. DAL MASO, S. FRANCESCHI, M. MONTELLA, E. CONTI, C. LA VECCHIA (2001). "Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study." *Nutr Cancer* 39(1): 29-34.
- (6) ZHANG, M., Z. Y. YANG, C. W. BINNS, A. H. LEE (2002). "Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in China." *Br J Cancer* 86(5): 712-7.
- (7) BINNS, C. W., M. ZHANG, A. H. LEE, C. X. XIE (2004). "Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer patients." *Asia Pac J Clin Nutr* 13 (Suppl): S. 116.
- (8) ZHANG, M., A. H. LEE, C. W. BINNS, X. XIE (2004). "Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer." *Int J Cancer* 112(3): 465-9.
- (9) LAMBERT, J. D., C. S. YANG (2003). "Mechanisms of cancer prevention by tea constituents." *J Nutr* 133(10): 3262S-3267S.
- (10) HUH, S. W., S. M. BAE, Y. W. KIM, J. M. LEE, S. E. NAMKOONG, I. P. LEE, S. H. KIM, C. K. KIM, W. S. AHN (2004). "Anticancer effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on ovarian carcinoma cell lines." *Gynecol Oncol* 94(3): 760-8.
- (11) SPINELLA, F., L. ROSANO, S. DECANDIA, V. DI CASTRO, A. ALBINI, G. ELIA, P. G. NATALI, A. BAGNATO (2006). "Antitumor effect of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate in ovarian carcinoma cells: evidence for the endothelin-1 as a potential target." *Exp Biol Med* (Maywood) 231(6): 1123-7.
- (12) NAGATA, C., M. KABUTO, H. SHIMIZU (1998). "Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women." *Nutr Cancer* 30(1): 21-4.
- (13) LUCERO, J., B. L. HARLOW, R. L. BARBIERI, P. SLUSS, D. W. CRAMER (2001). "Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use." *Fertil Steril* 76(4): 723-9.
- (14) WU, A. H., K. ARAKAWA, F. Z. STANCZYK, D. VAN DEN BERG, W. P. KOH, M. C. YU (2005). "Tea and circulating estrogen levels in postmenopausal Chinese women in Singapore." *Carcinogenesis* 26(5): 976-80.
- (15) WU, A. H., F. Z. STANCZYK, A. SEOW, H. P. LEE, M. C. YU (2002). "Soy intake and other lifestyle determinants of serum estrogen levels among postmenopausal Chinese women in Singapore." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(9): 844-51.
- (16) KAO, Y. H., R. A. HIIPAKKA, S. LIAO (2000). "Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate." *Endocrinology* 141(3): 980-7.
- (17) HO, S. M. (2003). "Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer." *Reprod Biol Endocrinol* 1: 73.
- (18) CAPEN, C. C. (2004). "Mechanisms of hormone-mediated carcinogenesis of the ovary." *Toxicol Pathol* 32 Suppl 2: 1-5.
- (19) CUNAT, S., P. HOFFMANN, P. PUJOL (2004). "Estrogens and epithelial ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 94(1): 25-32.
- (20) WU, A. H., M. C. YU (2006). "Tea, hormone-related cancers and endogenous hormone levels." *Mol Nutr Food Res* 50(2): 160-9.