

11 Fettzufuhr und Prävention von Krebskrankheiten

H. Boeing

11.1 Einleitung

Krebskrankheiten als typische Krankheiten des höheren Alters haben einen bedeutenden Anteil an den Todesursachen und stellen einen großen Teil der Neuerkrankungen dar. In Deutschland sind mit 215 000 Krebstoten im Jahr 2008 ca. 25 % aller Todesursachen auf Krebskrankheiten zurückzuführen, und es gibt ca. 470 000 Neuerkrankungen an Krebs pro Jahr (RKI 2012). Der Anteil der Krebskrankheiten an den Todesursachen ist im Alter von Anfang bis Mitte 60 am höchsten, im höheren Lebensalter sind hingegen Herzkreislauf-Krankheiten die häufigste Todesursache (RKI 2011).

Krebs entsteht nach heutiger Vorstellung durch die Entartung einer einzigen Zelle, der es gelungen ist, Zellklone unlimitierten Wachstums zu bilden und fremdes Gewebe zu infiltrieren (WHO 2003). Die Entartung beruht auf chromosomalen Veränderungen, die insbesondere die Gene der Signaltransduktion, der Zellteilung und der Integrität der genetischen Information betreffen. Die meisten Krebskrankheiten benötigen für ihr Entstehen mehrere chromosomale Veränderungen. Viele der im Körper ablaufenden Stoffwechselforgänge generieren Substanzen, die direkt oder indirekt solche Genveränderungen hervorrufen können. Daneben enthält die Nahrung prokarzinogene und manchmal auch karzinogene Substanzen, die direkt aus den Lebensmitteln stammen (Ames & Gold 1997) oder bei deren Zubereitung entstehen (Cross & Sinha 2004). Für die Krebsentstehung sind neben anderen Ursachen auch die Stoffwechselwege bedeutsam, die die Ausscheidung von alimentär zugeführten und aus Stoffwechselforgängen entstehenden Substanzen vornehmen. Der Entstehung von alkylierenden, hochaktiven, potenziell genotoxischen Substanzen wird im Körper im Wesentlichen auf zweierlei Art gegengesteuert. Zum einen gibt es zahlreiche Substanzen, die diese Stoffwechselwege modulieren, sodass alkylierende Substanzen unschädlich gemacht oder die Stoffwechselwege in Richtung einer unschädlichen Substanzbildung verändert werden. Zum anderen gibt es effiziente Reparaturmechanismen für die chromosomalen Schädigungen, bevor sie im Genom manifest werden. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die klonale Expansion der Zellen durch die Stoffwechselsituation und durch exogene Faktoren beeinflusst wird. Ernährungsfaktoren sind daher auf allen Ebenen des Krebsgeschehens beteiligt, da sie diese Mechanismen mit beeinflussen. Auch nicht unmittelbar mit dem Krebsgeschehen in Verbindung stehende Ernährungsfaktoren können das Krebsrisiko modifizieren, indem sie die Stoffwechselforgänge verändern und damit die Balance von protektiven und schädlichen Stoffwechselforgängen verschieben.

Die langfristige Balance von für das Krebsgeschehen protektiven und schädlichen Stoffwechselforgängen scheint daher für das individuelle Krebsrisiko entscheidend zu sein. Dazu kommen genetische Faktoren, die auch als Suszeptibilität bezeichnet werden und sowohl die vererbte Vorschädigung als auch den modifizierenden Einfluss der genetischen

Varianten auf die Wirkungen der Umweltfaktoren beschreiben. Ebenso gibt es einen Zufallsfaktor, der bei gleichem Verhalten und gleicher genetischer Vorschädigung den Ausbruch der Krankheit bestimmt.

Die Rolle der Ernährung für das Auftreten der Krebskrankheiten ist derzeit nicht quantifizierbar, da sich die bisherigen Abschätzungen, wonach etwa 35 % der Krebstodesfälle (Doll & Peto 1981) bzw. 30 % der Krebskrankheiten (WHO 2003) auf den Faktor Ernährung zurückzuführen sind, als nicht langfristig tragfähig erwiesen haben. Da bei jeder Krebslokalisierung verschiedene ätiologische Mechanismen diskutiert werden, sind Einflussfaktoren je nach Krankheitsbild unterschiedlich zu beurteilen. Karzinome im Oro-Gastro-Intestinalbereich (Mund, Rachenraum, Speiseröhre, Magen, Kolorektum) besitzen im Vergleich zu den anderen Krebskrankheiten einen starken Ernährungsbezug.

Unter den Ernährungsfaktoren, die das Risiko von mehreren Krebslokalisationen beeinflussen und einen bedeutsamen Einfluss auf das Krebsvorkommen haben können, gehören (auf Lebensmittelbasis) ballaststoffreiches Getreide sowie Gemüse und Obst zu den risikosenkenden und Fleisch und Fleischerzeugnisse zu den risikoe erhöhenden Ernährungsfaktoren (Boeing 2012, Boeing et al. 2012). Weiterhin gilt der mit der Ernährung stark verbundene Lebensstilfaktor Alkohol als Karzinogen und ist gesichert an der Entstehung von Krebs in Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Speiseröhre, Leber, Dickdarm und Brust (Frauen) beteiligt (Bofetta & Hashibe 2006).

11.2 Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten

Zu den Personen mit einem erhöhten Risiko für Krebskrankheiten zählen sowohl diejenigen mit einem ungünstigen Lebensstil und einer ungünstigen Ernährungsweise als auch diejenigen, die genetisch (und familiär) vorbelastet sind. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von spezifischen genetischen Veränderungen gefunden, die mit einem messbar erhöhten Risiko für die spezifische Krebskrankheit einhergehen und damit eine hohe Penetranz besitzen. Solche Mutationen sind jedoch vergleichsweise selten. Zu den genetischen Veränderungen mit hoher Penetranz zählen z. B. einige Mutationen im BRC1- und BRC2-Gen, auch „Brustkrebsgene“ genannt, deren Vorhandensein vereinzelt zu prophylaktischen Mastektomien bei gesunden Frauen geführt hat (Nelson et al. 2013). Ein vergleichsweise geringes Risiko stellen Polymorphismen der Nukleinsäuren an der DNA dar. Zu den einzelnen Krebslokalisationen gibt es mittlerweile sich auf das gesamte Genom beziehende Meta-Analysen, die, soweit möglich, alle Studien mit genomweiten Polymorphismusbestimmungen einschließen. Die Kenntnisse über die genetischen Risiken haben sich bisher jedoch noch nicht in konkrete Verhaltensweisen der Betroffenen umgesetzt und bleiben bisher auf die in den Medien diskutierten Fälle von Mastektomie begrenzt (Vernarelli 2013).

Heute wird auch verstärkt die Rolle epigenetischer Phänomene in Verbindung mit der Krebsentstehung und der Therapie von Krebserkrankungen diskutiert (Abbas et al. 2013). Insgesamt lag nach einer Auswertung von Zwillingsstudien bei 11 der untersuchten Krebskrankheiten der genetische Einfluss bei durchschnittlich 24 %, der Einfluss von Gen-

Umwelt-Interaktionen bei 7,5 % und der Umwelteinfluss bei 68,5 % mit sehr unterschiedlichen Schätzungen für die einzelnen Organe (Lichtenstein et al. 2000).

Vielen Krebskrankheiten gehen präkanzeröse Läsionen und andere das Krebsrisiko erhöhende Krankheiten voraus. Die Pathogenese und Ätiologie dieser Krankheiten werden untersucht, um die damit verbundenen Krebskrankheiten in ihrer Entstehung und Prävention besser zu verstehen. Zudem dienen sie häufig auch als Endpunkt für Interventionsstudien zur Krebsprävention, darunter auch Ernährungsstudien. Gemeinsam sind diesen Vorkrankheiten chronische Entzündungsprozesse und eine erhöhte Zellproliferationsrate (Thun et al. 2004). Zu den Krankheiten mit einem erhöhten Krebsrisiko zählen u. a. Leukoplakien im Mundbereich (Rhodus 2005), Barrett-Syndrom im Ösophagus (Flejou 2005), chronische Atrophie der Magenschleimhaut (Faraji & Frank 2002), adenomatöse Polypen im Dickdarm (Kronborg 2004) und Hyperplasie der Prostata (Bostwick et al. 1992).

11.3 Bedeutung der Fettzufuhr für das Krebsrisiko

11.3.1 Wirkungsmechanismen von Fett/Fettsäuren mit potenzieller Relevanz für Krebskrankheiten

Die tumorfördernden Eigenschaften von Fettsäuren wurden in zahlreichen Tierexperimenten untersucht. Bei Ratten und Mäusen konnte hinsichtlich der Fettwirkung bei Brustdrüsenkrebs zum einen ein eigenständiger Fetteffekt unabhängig von der Energie (Freedman et al. 1990) und zum anderen eine Erhöhung der Tumorzinzidenz bei n-6 Fettsäuren und SFA beobachtet werden (Fay et al. 1997). Während MUFA keine Auswirkung auf die Tumorentstehung hatten, zeigten n-3 Fettsäuren einen geringen schützenden Effekt. Im Rahmen der experimentellen Kolonkarzinogenese konnte festgestellt werden, dass ein erhöhter Fettgehalt im Tierfutter mit einer gesteigerten Tumorgenese einhergeht, bevorzugt in der Postinitiationsphase (Lipkin et al. 1999). Bei der Verwendung von Fischölen und von Olivenöl wurde ein solcher Effekt nicht festgestellt (Lipkin et al. 1999). Als wesentliche Mechanismen der Fettwirkung werden die erhöhte Sekretion von primären Gallensäuren und die Bildung von sekundären Gallensäuren bei einer Erhöhung des Fettanteils der Nahrung genannt. Bei Fischölen wird die präventive Wirkung durch die partielle Verdrängung von LA und AA in den Membranen durch DHA und EPA mit ihren metabolischen Folgen für die Aktivität der Cyclooxygenasen, Lipoxygenasen und Monoxygenasen erklärt (Lipkin et al. 1999). Beim Prostatakarzinom besteht die Schwierigkeit, ein geeignetes Tiermodell zu entwickeln, da Nager eine andere Anatomie der Prostata besitzen als Menschen (Kolonel 2001). In einigen Tierexperimenten wurde eine Steigerung der Tumorraten mit steigendem Fettgehalt der Nahrung beobachtet, aber nicht in allen Studien (Kolonel 2001).

Derzeit wird insbesondere die Rolle der PUFA (LA und ALA) für das Krebsrisiko untersucht. Dieses Interesse wurde unter anderem durch epidemiologische Beobachtungen geweckt, die eine Risikoerhöhung für einzelne Krebskrankheiten in Verbindung mit einigen PUFA-Fettsäuren beobachten konnten (s. 11.3.2.4). n-3 Fettsäuren stellen die Ausgangssubstrate für eine Reihe von anti-inflammatorischen Substanzen und von Mediatoren dar, die den inflammatorischen Prozess beenden. Fettsäuren haben darüber hinaus weitergehende

physiologische Wirkungen, die in Verbindung mit Immunprozessen stehen. Es ist aber unklar, inwieweit solche experimentellen Erkenntnisse zu den Auswirkungen unterschiedlicher Fettsäurezufuhren mit der Pathogenese von Krebskrankheiten zusammenhängen. Dies betrifft auch das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren. Derzeit ist unklar, ob die n-6 und n-3 Fettsäuren einzeln oder das Verhältnis dieser Fettsäuren zueinander betrachtet werden sollen, da diese Fettsäuren um dieselben Enzymsysteme konkurrieren (und sich gegenseitig im Stoffwechsel kontrollieren). Weiterhin erscheint es fraglich, ob die Betrachtung aller langkettigen n-6 oder n-3 Fettsäuren zusammen bei der Vielzahl von metabolischen Veränderungen der Fettsäuren durch Elongieren und Desaturieren nach der Nahrungszufuhr sinnvoll ist.

Die Oxidation von ungesättigten Fettsäuren kann zur Bildung von Peroxidradikalen und Hydroperoxiden führen, die die DNA schädigen können. Im Rahmen der Untersuchungen der kolorektalen Tumorgenese im Tiermodell wurden bei Hochfettdiäten in der Regel größere Tumorausbeuten beobachtet. Die Autoren weisen daraufhin, dass aber nicht nur die Höhe der Fettzufuhr, sondern auch deren Zusammensetzung in den Tiermodellen die Tumorausbeute bestimmt haben (Lipkin et al. 1999).

Es gibt außerdem Hinweise, dass das Brustkrebsrisiko beim Erwachsenen vom Hormon- und Ernährungsstatus in der Pubertät bestimmt wird (Colditz & Frazier 1995). In diese Richtung geht auch die Beobachtung, dass eine erhöhte Fettzufuhr das Menarchealter senkt und damit die lebenslange Zykluszahl, ein Risikofaktor für Brustkrebs, erhöht wird. In Zusammenhang mit MUFA wurde ein menarcheverzögernder und damit eventuell das Brustkrebsrisiko senkender Effekt beobachtet (Koo et al. 2002).

Weiterhin ist zu beachten, dass jede Fettsäure einzeln oder im Verbund mit bzw. im Verhältnis zu anderen Fettsäuren wirksam sein kann. Dies wirkt sich auch auf die Risikoschätzungen für die gesamte Fettzufuhr aus, wobei nicht ersichtlich ist, ob hinter einer Risikoveränderung (nicht) eine spezifische Fettsäure bzw. Fettsäurenfraktion steckt. Weiterhin spielen in der Auswertung von Studien nicht nur die einzelnen Fettsäurenfraktionen eine Rolle, sondern auch deren Mengenverhältnisse. Bekannte Beispiele sind das Verhältnis von PUFA zu SFA (P:S-Quotient), das Verhältnis von MUFA zu PUFA und das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren.

Die Auswirkungen der Fettzufuhr auf das Krankheitsrisiko lassen sich in epidemiologischen Studien oft nicht von denen des Lebensmittelverzehrs trennen, da diese hoch korreliert sein können. Es ist daher nicht möglich, die Risikoveränderung bei veränderter Fettzufuhr von der bei Veränderung im Verzehr von bestimmten Lebensmittelgruppen zu trennen, z. B. die Zufuhr von SFA vom Verzehr von tierischen Lebensmitteln. Teilweise ist die Aufteilung der Fettzufuhr in die Fettquellen tierisch und pflanzlich auch ein in Studien verwendetes Ordnungskriterium. Bei bestimmten Lebensmittelgruppen wie z. B. Fleischwaren, die aufgrund anderer Inhaltstoffe als Risikofaktoren für Krebskrankheiten untersucht werden, ist in Beobachtungsstudien nur bei Messung jeder Variable und komplexer statistischer Modellbildung eine Trennung der Fettsäureeffekte von den Effekten des Lebensmittelverzehrs möglich.

Die Bedeutung des Nährstoffs Fett für die Entstehung von Krebskrankheiten wird seit Langem auch in Abhängigkeit von der Energiezufuhr gesehen, die stark von Fett geprägt ist (s. Kapitel 4 Adipositas). Es bestehen Überlegungen, ob ein in Tierexperimenten beobachteter Zusammenhang zwischen Energierestriktion und gesenktem Tumoraufkommen auch auf den Menschen übertragbar ist (Dirx et al. 2003b, Hursting et al. 2003). Da eine Energierestriktion beim Menschen aufgrund der allgemeinen Verfügbarkeit von Nahrung nicht der Regelfall ist, sind Studien zur Auswirkung einer langfristigen Energierestriktion beim Menschen nicht verfügbar. Regional auftretende Hungerperioden, wie z. B. in Rotterdam im 2. Weltkrieg, wurden daraufhin untersucht, ob sie Auswirkungen auf die Häufigkeit von Krebskrankheiten hatten (Frankel et al. 1998, Dirx et al. 2001, Dirx et al. 2003a). Die empirischen Daten zur Krebsinzidenz und -mortalität in diesen betroffenen Gruppen sind jedoch nicht eindeutig zu interpretieren und lassen einen eigenständigen Effekt der Energierestriktion nicht erkennen, vor allem weil eine Hungersituation mit vielen anderen negativen Gesundheitseffekten verbunden ist. Andere Überlegungen sehen die Energie immer wieder als Studiengegenstand mit dem Ziel, den Energieeffekt von dem Effekt eines Nährstoffs wie Fett zu trennen. Jedoch dominiert heute die Auffassung, dass die Effekte der Energiezufuhr auf ausgewählte Zielgrößen nur im Rahmen der Energiebilanz interpretierbar sind und damit die Entwicklung des Körpergewichts die angemessene Messgröße für eine über den Bedarf hinausgehende Energiezufuhr darstellt. Nach der Evaluierung der *International Agency for Research on Cancer* (IARC) von 2002 sind folgende Krebslokalisationen mit Übergewicht assoziiert: Darmkrebs, postmenopausaler Brustkrebs, Gebärmutterkrebs, Nierenkrebs und Adenokarzinome der Speiseröhre (IARC 2002). Eine neue Übersicht zu den Risikobeziehungen zwischen diesen Krebsformen und anthropometrischen Messgrößen findet sich z. B. bei *Boeing* (2013).

11.3.2 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und primäre Prävention von Krebskrankheiten

Einen wichtigen Meilenstein für die Beurteilung der Datenlage im Bereich Ernährung und Krebskrankheiten stellen die systematischen Literaturübersichten (SLR: *systematic literature reviews*) des *World Cancer Research Fund* (WCRF) dar, die in Zusammenhang mit dem Bericht „*Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer*“ von 2007 erstellt wurden (WCRF 2007). Diese Übersichten zu den verschiedenen Krebslokalisationen sind sehr umfangreich und beschreiben systematisch jeden Literaturbefund. Zusätzlich sind auch viele Meta- und Dosis-Wirkungsanalysen enthalten. Zu einzelnen Krebslokalisationen gibt es mittlerweile Aktualisierungen auf Basis neu erschienener Literatur (WCRF 2008, WCRF 2010, WCRF 2011, WCRF 2012). In jedem der SLR gibt es einen Abschnitt zu Fett und einzelnen Fettsäuren bzw. Fettsäurefraktionen. Gleichzeitig werden Wirkungsmechanismen vorgestellt.

Im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wurden nicht alle Krebslokalisationen betrachtet, sondern diejenigen ausgewählt, deren Inzidenz hoch ist und/oder in Zusammenhang mit der Energiebilanz (Übergewicht) oder mit Hormonabhängigkeit diskutiert werden. Im Folgenden werden daher 8 Lokalisationen (Krebs im Kolorektum, Lunge, Blase, Pankreas, Brust,

Endometrium, Ovar und Prostata) systematisch auf die Zusammenhänge mit der Fettzufuhr untersucht.

11.3.2.1 Gesamtfett

In dem *Women's Health Initiative Dietary Modification Trial* (WHI), einer groß angelegten Interventionsstudie mit multiplen angestrebten Ernährungsveränderungen über eine Dauer von 8 Jahren, darunter auch eine Reduktion der Fettzufuhr, wurde eine 5 %ige, aber nicht signifikante Reduktion der Krebsinzidenz in Verbindung mit der erniedrigten Fettzufuhr beobachtet (Prentice et al. 2007, EK Ib).

Kolorektumkrebs

In dem neuen Bericht des WCRF unter Nutzung der Publikationen bis 2004 ergab die Meta-Analyse der Kohortenstudien keine Risikoveränderung mit veränderter Fettzufuhr (WCRF 2007, EK IIa). Für das rektale Karzinom allein wurde auch keine Risikobeziehung in Kohortenstudien beobachtet. Eine weitere Analyse der Beziehung zwischen Fettzufuhr und Risiko des kolorektalen Karzinoms wurde in der Neufassung der SLR nicht vorgenommen (WCRF 2010). Jedoch gibt es eine Meta-Analyse von *Liu et al.* (2011, EK IIa) mit 13 Kohortenstudien, bei der keine Risikobeziehung beobachtet wurde. Auch die Auswertung der mit Ernährungsprotokollen durchgeführten Kohortenstudien in Großbritannien ergab keine Risikobeziehung (Dahm et al. 2010, EK IIb). Ernährungsprotokolle gelten als eine Ernährungserhebungsmethode, die weniger Messfehler aufweist als der Häufigkeitsfragebogen. Daher ist diese Studie eher in der Lage, bestehende Risikobeziehungen nachzuweisen.

Lungenkrebs

In dem ersten Bericht des WCRF von 1997 wurde eine positive Beziehung zwischen Gesamtfettzufuhr und Lungenkrebsrisiko noch als möglich angesehen (WCRF 1997). Jedoch konnte bei der nachfolgenden Bewertung durch den WCRF auf Basis der 6 betrachteten Kohortenstudien kein Zusammenhang mehr beobachtet werden (WCRF 2007, EK IIa). Dies ist in Übereinstimmung mit der meta-analytischen Auswertung von 8 Kohortenstudien, die keinen Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Lungenkrebsrisiko zeigte (Smith-Warner et al. 2002, EK IIa).

Blasenkrebs

Für den WCRF-Bericht aus dem Jahr 2007 wurden 3 Kohortenstudien identifiziert, von denen 2 in einer Meta-Analyse quantitativ ausgewertet wurden. Diese ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung. Dies wurde auch von der dritten Studie berichtet (WCRF 2007, EK IIa). Auch eine neuere Analyse der EPIC-Studie ergab keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen Fettzufuhr und Blasenkrebsrisiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

Pankreaskrebs

Zu der Beziehung zwischen Fettzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko lagen im zweiten Bericht des WCRF (2007, EK IIa) nur wenige Befunde vor. Für die 2011 publizierte Neufassung

konnten 6 Kohortenstudien herangezogen werden. Die Meta-Analyse dieser Studien ergab ein relatives Risiko von 1,05 (95 % CI 1,00; 1,12) (WCRF 2011, EK IIa). In der Analyse wurden eine hohe Heterogenität und nur 1 Einzelstudie mit einem signifikant erhöhtem relativen Risiko beobachtet. Eine neuere Kohortenstudie ergab einen Risikoschätzer unter 1, sodass die oben genannte Meta-Analyse unter Einschluss dieser neueren Kohortenstudie zu einem nicht signifikanten Gesamtschätzer führen würde (Arem et al. 2013, EK IIb).

Brustkrebs

Im Jahre 2007 lagen nur inkonsistente Hinweise vor, dass eine steigende Fettzufuhr mit einer Risikoerhöhung für Brustkrebs einhergeht (WCRF 2007, EK IIa). Auch eine Nachrecherche ergab kein einheitliches Bild, obwohl der Schätzer der Meta-Analyse bei postmenopausalen Frauen nahezu signifikant war (WCRF 2008, EK IIa). Auffällig war bei der Auswertung der WHI, dass bei den Frauen mit einer Fettzufuhr von über 36,8 En% die Intervention (fettarm, ballaststoff- und gemüserich) zu einer Absenkung des Risikos führte. Für die Fettintervention allgemein wurde keine Risikoabsenkung beobachtet (WCRF 2008, EK IIa). Eine kürzlich durchgeführte Meta-Analyse von Kohortenstudien (Turner 2011, EK IIa) ergab eine Risikoerhöhung mit steigender Fettzufuhr bei postmenopausalen Frauen. In der Multiethnic-Kohorte aus Hawaii wurde keine Risikobeziehung mit steigender Fettzufuhr beobachtet (Park et al. 2012, EK IIb). Ebenso konnte in der Vital-Kohorte kein Zusammenhang zwischen der Fettzufuhr und dem Risiko für Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen beobachtet werden (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb). Bei den britischen Kohorten mit Ernährungsprotokollen als Erhebungsinstrument wurde auch keine Beziehung zwischen der Fettzufuhr und dem Brustkrebsrisiko gefunden (Key et al. 2011, EK IIa).

Endometriumkrebs

In dem zweiten WCRF-Bericht wurden 2 Kohortenstudien zur Fragestellung identifiziert, sodass die Datenlage weiterhin beschränkt war (WCRF 2007). Die Fettzufuhr wurde in der Neuauflage des WCRF zum Endometriumkrebs abermals beurteilt, diesmal auf Basis von 3 Kohortenstudien. Die quantitative Meta-Analyse ergab ein relatives Risiko von 1,00 (95 % CI 0,96; 1,04) pro Anstieg der Fettzufuhr um 10 g/Tag und damit keine Risikobeziehung (WCRF 2012, EK IIa).

Ovarialkrebs

Für den zweiten WCRF-Bericht standen die Ergebnisse von 2 Kohortenstudien zur Verfügung, die keine Risikoassoziation zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Ein systematischer Review von 2 Kohortenstudien von Crane et al. (2014, EK IIa) beschrieb bei 1 Studie eine Risikoerhöhung (Blank et al. 2012), bei der anderen Studie keinen Zusammenhang (Chang et al. 2007). Die Auswertung der Studie von Blank et al. (2012, EK IIb) ergab ein erhöhtes relatives Risiko von 1,28 (95 % CI 1,01; 1,63) bei einem Vergleich der fünften mit der ersten Verzehrquintile. In der WHI-Studie wurde in dem Interventionsarm mit Fettreduktion ein abgesenktes relatives Risiko für Ovarialkrebs in den letzten Beobachtungsjahren gesehen (Prentice et al. 2007, EK Ib).

Prostatakrebs

Die Meta-Analyse des zweiten WCRF-Berichts ergab keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Fettzufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Im weiteren Verlauf berichtet die EPIC-Studie von keiner Risikoassoziation zwischen der Fettzufuhr und dem Prostatakarzinomrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien ergab auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Weiterhin berichten sowohl die NIH-AARP-Studie (Pelser et al. 2013, EK IIb) als auch die *Melbourne Collaborative Cohort Study* (Basset et al. 2013, EK IIb) von keiner Risikoveränderung in Verbindung mit einer veränderten Fettzufuhr.

Es gibt nach den vorliegenden Daten nur wenige Anhaltspunkte, dass die für das Körpergewicht und/oder die Energie kontrollierte Fettzufuhr am Krebsvorkommen wesentlich beteiligt ist. Hinweise auf einen vergleichsweise geringen Effekt gibt es beim postmenopausalen Brustkrebs, beim Ovarialkrebs und beim Pankreaskrebs. Für diese Krebslokalisationen gibt es Meta-Analysen, die mit steigender Fettzufuhr ein erhöhtes Risiko aufzeigen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen werden jedoch teilweise durch neue Ergebnisse aus Einzelstudien wieder infrage gestellt.

*Zwischen der Höhe der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko einzelner Krebskrankheiten besteht daher mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang.*

11.3.2.2 Gesättigte Fettsäuren

Bei der Untersuchung einzelner Fettsäurenfraktionen besteht das Problem, dass der Effekt einer bestimmten Verzehrmenge nicht unabhängig von der Gesamtfettzufuhr ist. Idealerweise sollte daher in den Studien zu den einzelnen Fettsäurenfraktionen für die Gesamtfettzufuhr adjustiert werden. Mit solchen Risikomodellen wird untersucht, ob es über den Effekt von Gesamtfett hinaus noch spezifische Effekte der Einzelkomponenten gibt. In Risikomodellen ohne Kontrolle der Gesamtfettzufuhr wird dagegen untersucht, ob die Einzelkomponenten per se Risikobeziehungen zu den untersuchten Krebsendpunkten aufweisen.

In den folgenden Kapiteln werden die einzelnen Studienergebnisse zu den Fettfraktionen dargestellt, unabhängig davon, ob für die Gesamtfettzufuhr adjustiert wurde oder nicht. Die Ergebnisse in den nachfolgenden Kapiteln sind daher nicht unbedingt als spezifische Wirkung einer bestimmten Einzelfraktion der Fettsäuren unabhängig von der Gesamtfettzufuhr zu interpretieren.

Kolorektumkrebs

Der WCRF schlussfolgerte schon 1997, dass SFA/tierisches Fett möglicherweise das Kolorektumkrebsrisiko beeinflusst (WCRF 1997). Eine Beschreibung der Studien zu den SFA erfolgte jedoch erst im zweiten WCRF-Bericht (WCRF 2007, EK IIa). Danach zeigte keine der 8 Studien einen Risikozusammenhang. In einer Meta-Analyse von 12 Kohortenstudien wurde kein Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs beobachtet (Liu et al. 2011, EK IIa). SFA wurden auch in den 7 Kohorten aus Großbritannien

untersucht, die Ernährungsprotokolle als Erhebungsmethode verwendet hatten. Auch diese Analyse ergab keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Dahm et al. 2010, EK IIb).

Lungenkrebs

Der zweite Bericht des WCRF analysierte 5 Kohortenstudien, von denen keine auf ein erhöhtes relatives Risiko hinwies (WCRF 2007, EK IIa). Weitere Studien zu dieser Fragestellung wurden nicht gefunden.

Blasenkrebs

In dem zweiten Bericht des WCRF wurde 1 Kohortenstudie zur SFA-Zufuhr mit dem Ergebnis ausgewertet, dass kein Zusammenhang besteht (WCRF 2007, EK IIb). Eine neue Studie mit der EPIC-Studienpopulation ergab ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Auftreten von Blasenkrebs (Allen et al. 2013, EK IIb).

Pankreaskrebs

Der WCRF-Bericht von 2011 konnte auf 6 Kohortenstudien zum Zusammenhang mit SFA/tierischem Fett zurückgreifen, von denen 5 meta-analytisch ausgewertet wurden (WCRF 2011, EK IIa). Der Gesamtschätzer des RR lag bei 1,11 (95 % CI 1,01; 1,21). Aber nur 1 Studie zeigte ein erhöhtes Risiko. Die Studien besaßen eine hohe Heterogenität. Eine neuere Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko nach Berücksichtigung von potenziellen Messfehlern (Arem et al. 2013, EK IIb).

Brustkrebs

Eine Risikoerhöhung durch erhöhte Zufuhr von SFA/tierischem Fett hatte der WCRF schon 1997 als möglich eingestuft (WCRF 1997). Diese Einschätzung wurde bei der neuesten Einschätzung der WCRF-Arbeitsgruppe zu Brustkrebs weiter differenziert. Bei Brustkrebs insgesamt wurde keine Risikoerhöhung beobachtet, jedoch ergab der Gesamtschätzer von 4 Kohortenstudien zum postmenopausalen Brustkrebs ein RR von 1,12 (95 % CI 1,01; 1,24) pro Anstieg der SFA-Zufuhr um 10 g/Tag. Eine Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien zum postmenopausalen Brustkrebs mit Vergleich von hoher mit niedriger SFA-Zufuhr ergab hingegen keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Die Meta-Analyse von *Turner* (2011, EK IIa) ergab bei der Analyse von 27 Kohortenstudien keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und Brustkrebsrisiko. In der Auswertung der Vital-Kohorte mit über 30 000 Frauen und dem Endpunkt postmenopausaler Brustkrebs ergab sich mit steigender SFA-Zufuhr auch keine Risikobeziehung (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb).

Endometriumkrebs

In dem Bericht des WCRF von 2007 ist nur 1 Kohortenstudie aufgeführt (Bandera et al. 2007, EK IIa), die den Zusammenhang zwischen SFA-Zufuhr und Endometriumkrebs untersuchte, aber keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIa). In der Neufassung des WCRF von 2012 wurden SFA nicht behandelt. Daher wurde die in der Neufassung genannte Kohortenstudie (Cui et al. 2011) auf Aussagen zu den SFA untersucht. In der

Studie von *Cui et al.* (2011, EK IIb) mit Daten der *Nurses' Health Study* wurde kein Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

Ovarialkrebs

Der neue Bericht des WCRF (2007, EK IIa) führte 2 Kohortenstudien auf, die keinen Zusammenhang zwischen der SFA-Zufuhr und dem Risiko für Ovarialkrebs zeigten. Die NIH-AARP-Studie ergab auch keine Risikobeziehung (Blank et al. 2012, EK IIb).

Prostatakrebs

Nach Energieadjustierung ergaben die 4 Kohortenstudien, die im WCRF-Bericht betrachtet wurden, keine Risikobeziehung zwischen der SFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (WCRF 2007, EK IIa). Die danach veröffentlichten Studien weisen unterschiedliche Ergebnisse auf. Eine kurz nach der Veröffentlichung des WCRF-Berichts publizierte Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen SFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien ergab auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). *Basset et al.* (2013, EK IIb) berichteten von keinem Zusammenhang zwischen SFA-Zufuhr und Prostatakrebsrisiko in der *Melbourne Collaborative Cohort Study*. Bei der NIH-AARP-Studie ergab die Auswertung zu dieser Fragestellung ebenfalls keinen Zusammenhang, wenn alle Prostatakarzinome untersucht wurden (Pelser et al. 2013, EK IIb). In dieser Studie wurde jedoch sowohl bei den Karzinomen, die ein fortgeschrittenes Stadium aufwiesen, als auch bei denen, die tödlich endeten, eine positive Assoziation mit der Höhe der SFA-Zufuhr gefunden (Pelser 2013, EK IIb).

Zum Prostatakarzinom wurden mehrere Studien durchgeführt, bei denen die Risikoassoziation mit der Fettsäurenkonzentration im Plasma und Serum untersucht wurde. In der EPIC-Studie wurden zunächst Ergebnisse zu vielen einzelnen Fettsäuren mit unterschiedlichen Risikoassoziationen präsentiert, die nur schwer nachvollziehbar sind (Crowe et al. 2008a, EK IIb). In einer nachfolgenden Analyse nach Mustern in den Fettsäuren (Trilettanalyse) ordnete sich das Bild und ergab, dass das Fettsäurenmuster, das viele SFA enthielt, nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko verbunden war (Dahm et al. 2012, EK IIb). In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war die SFA-Konzentration im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). In der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wiederum war die SFA-Konzentration im Blut positiv mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Es gibt mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der SFA-Zufuhr und dem Risiko für die einzelnen Krebskrankheiten.*

11.3.2.3 Einfach ungesättigte Fettsäuren

Kolorektumkrebs

Die SLR zum Bericht des WCRF von 2007 ergab keine Risikobeziehung hinsichtlich der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs. Bei der Auswertung von 5 Risikoschätzern aus 4 Kohortenstudien wurde ein meta-analytischer Schätzer von 0,95 (95 % CI 0,73; 1,24) pro um 25 g veränderter MUFA-Zufuhr errechnet und damit kein Zusammenhang gefunden (WCRF 2007, EK IIa). Eine nachfolgend durchgeführte Meta-Analyse von 11 Kohortenstudien ergab keinen Zusammenhang zwischen MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Liu et al. 2011, EK IIa).

Lungenkrebs

Die SLR zum Bericht des WCRF von 2007 identifizierte 4 Kohortenstudien zu dieser Fragestellung. Eine formale Meta-Analyse wurde aufgrund der unterschiedlichen Informationen aus den Publikationen nicht durchgeführt. Die Mehrzahl der Untersuchungen ergab keine Risikobeziehung; 2 Studien berichten jedoch von erhöhten relativen Risiken in Untergruppen (WCRF 2007, EK IIa). In dem Bericht wird nicht auf die Auswertung von 8 Kohortenstudien von *Smith-Warner* et al. (2002, EK IIa) hingewiesen, die keinen Zusammenhang zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Lungenkrebsrisiko zeigte.

Blasenkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF 2007 wurde 1 Kohortenstudie zu der MUFA-Zufuhr identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIb). Auch eine neuere Studie mit Daten der EPIC-Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen MUFA-Zufuhr und Blasenkrebsrisiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

Pankreaskrebs

Die neueste Bearbeitung des Themas beim WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011. Vier Studien konnten herangezogen werden, deren Auswertung keine Hinweise auf eine Risikobeziehung ergab (WCRF 2011, EK IIa). Auch eine neuere Studie zeigte keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen MUFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko (Arem et al. 2013, EK IIb).

Brustkrebs

In der Meta-Analyse des WCRF aus dem Jahr 2007 auf Basis der systematischen Literaturübersichten wurde keine Risikoerhöhung für Brustkrebs bei den 4 in die Analyse einbezogenen Studien pro höherer MUFA-Zufuhr von 10 g/Tag beobachtet (RR = 1,00; 95% CI 0,94; 1,07). Bei den 3 in der Meta-Analyse berücksichtigten Studien mit postmenopausalem Brustkrebs als Endpunkt wurde ein relatives Risiko von 1,10 (95 % CI 0,96; 1,23) pro höherer MUFA-Zufuhr von 10g/Tag beobachtet (WCRF 2007, EK IIa). Die Meta-Analyse von *Turner* (2011, EK IIa) mit 16 Studien ergab keine Risikobeziehung. Eine kürzlich publizierte Auswertung einer Kohorte von 30 000 postmenopausalen Frauen ergab ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs mit steigender MUFA-Zufuhr (Sczaniecka et al. 2012, EK IIb).

Endometriumkrebs

Die SLR zum WCRF-Bericht berichtet von 1 Kohortenstudie, die keine Risikoassoziation zeigte (Bandera et al. 2007, EK IIa). In der Neufassung des Berichts des WCRF (2012, EK IIa) zu diesem Karzinom wurden MUFA nicht behandelt. Die in der Neufassung in einem anderen Zusammenhang erwähnte Studie von Cui et al. (2011, EK IIb) mit Daten der *Nurses' Health Study* ergab keine Risikoassoziation.

Ovarialkrebs

In dem SLR zum Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 werden 2 Kohortenstudien aufgeführt, die keine Risikobeziehung zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Auch die Untersuchung der NIH-AARP-Studie ergab keine Risikobeziehung zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Risiko für Ovarialkrebs (Blank et al. 2012, EK IIb).

Prostatakrebs

Im WCRF-Bericht aus dem Jahr 2007 wurden 3 Kohortenstudien identifiziert, die meta-analytisch ausgewertet wurden und ein erhöhtes Risiko für das Prostatakarzinom bei erhöhter MUFA-Zufuhr zeigten (WCRF 2007, EK IIa). Ergebnisse der EPIC-Studie ergaben keine Risikobeziehung zwischen der MUFA-Zufuhr und dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien zeigte auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wurde keine Risikobeziehung beobachtet (Basset et al. 2013, EK IIb). Die Ergebnisse der NIH-AARP-Studie zeigten ebenfalls keine Risikobeziehung zwischen MUFA-Zufuhr und Prostatakrebsrisiko (Pelser et al. 2013, EK IIb).

Die Studien, die Fettsäurenkonzentrationen im Blut untersuchten, ergaben für MUFA keine Risikobeziehung (Park et al. 2009, Dahm et al. 2012, Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang.*

11.3.2.4 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Die Zufuhrdaten einzelner PUFA wie der langkettigen n-3 Fettsäuren stehen mit dem Verzehr von bestimmten Lebensmitteln wie Fisch im Zusammenhang und wurden in vielen Studien als marine n-3 Fettsäuren untersucht. Ein solcher Zusammenhang muss nicht unbedingt auf die Biomarkerdaten im Blut oder Fettgewebe zutreffen, da einzelne dieser Fettsäuren auch endogen mittels Desaturasen und Elongasen aus anderen n-3 oder n-6 Fettsäuren gebildet werden können. Daher sollte sowohl bei den PUFA allgemein als auch den n-6 bzw. n-3 Fettsäuren auf Unterschiede in den Risikobeziehungen bei der Zufuhr im Vergleich zu den Konzentrationen dieser Fettsäuren in biologischem Material geachtet werden. Bei unterschiedlichen Ergebnissen ist es nicht ausgeschlossen, dass bei den Zufuhrdaten andere über die Lebensmittel zugeführte Nährstoffe bzw. Inhaltsstoffe eine Rolle spielen.

a) Mehrfach ungesättigte Fettsäuren gesamt

Kolorektumkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 5 Kohortenstudien identifiziert, die PUFA untersucht hatten. Keine der Studien berichtete von signifikanten Risikobeziehungen. Eine formale Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (WCRF 2007, EK IIa). Eine nachfolgend durchgeführte Meta-Analyse mit 5 Kohortenstudien ergab keine Risikobeziehung mit der Höhe der PUFA-Zufuhr (RR = 1,10; 95 % CI 0,91; 1,34) (Liu et al. 2011, EK IIa).

Lungenkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 4 Kohortenstudien aufgeführt, die PUFA untersucht hatten. Keine der Studien zeigte eine Risikobeziehung. Die nicht im WCRF-Bericht eingeschlossene Meta-Analyse von 8 Kohortenstudien von *Smith-Warner* et al. (2002, EK IIa) zeigte keinen Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Lungenkrebsrisiko. Es wurden keine weiteren Studien zu dieser Fragestellung identifiziert.

Blasenkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF wurde 1 Kohortenstudie zu PUFA identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigte (WCRF 2007, EK IIa). Die Untersuchung der EPIC-Studie zu dieser Fragestellung ergab kein signifikant erhöhtes relatives Risiko (Allen et al. 2013, EK IIb).

Pankreaskrebs

Die neueste Bearbeitung des Themas beim WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011. Vier Studien konnten herangezogen werden, deren Auswertung keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung ergab (WCRF 2011, EK IIa). Auch eine neuere Studie ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen PUFA-Zufuhr und Pankreaskrebsrisiko (Arem et al. 2013, EK IIb).

Brustkrebs

Der WCRF hatte in seinem Bericht einen möglichen positiven Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Brustkrebsrisiko beschrieben (WCRF 1997). Diese Einschätzung konnte bei der Fortführung des Berichts auf Basis einer systematischen Literaturübersicht bestätigt werden. Diese Literaturübersicht zeigte, dass das Risiko bei einem hohen Quotienten aus PUFA zu SFA erhöht ist (WCRF 2007, EK IIa). Auch die Meta-Analyse von *Turner* (2011, EK IIa) zeigte sowohl eine Risikoerhöhung für Brustkrebs insgesamt (13 Kohortenstudien) als auch für den postmenopausalen Brustkrebs (9 Kohortenstudien) bei erhöhter PUFA-Zufuhr.

Endometriumkrebs

Die Autoren der SLR des WCRF-Berichts haben für diesen Ernährungsfaktor 1 Kohortenstudie identifiziert, die keine Risikoassoziation aufzeigte (Bandera et al. 2007, EK

IIa). In der Studie von *Cui et al.* (2011, EK IIb) wurde auch keine Risikoassoziation zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

Ovarialkrebs

Die SLR zum Bericht des WCRF (2007, EK IIa) analysierte 2 Kohortenstudien, die keine Risikobeziehung zeigten. Die neuere Untersuchung der NIH-AARP-Studie ergab eine signifikant positive Risikobeziehung zwischen PUFA-Zufuhr und Ovarialkrebsrisiko im altersadjustierten Modell, aber nicht im volladjustierten Modell (Blank et al. 2012, EK IIb).

Prostatakrebs

Laut WCRF-Bericht wurde in den 2 auf Basis der systematischen Literaturlauswertung identifizierten Kohortenstudien kein Zusammenhang der PUFA-Zufuhr mit dem Prostatakrebsrisiko nach Adjustierung für andere Risikofaktoren beobachtet (WCRF 2007, EK IIa). Die danach publizierte Untersuchung der EPIC-Studie ergab keine Risikobeziehung der Zufuhr von PUFA mit dem Prostatakrebsrisiko (Crowe et al. 2008b, EK IIb). Die dabei durchgeführte Meta-Analyse der bis dahin verfügbaren 7 Studien einschließlich der eigenen Studie von *Crowe et al.* zeigte auch keine Risikobeziehung (Crowe et al. 2008b, EK IIa). Auch *Basset et al.* (2013, EK IIb) berichteten, dass in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* keine Beziehung zwischen der Zufuhr von PUFA und dem Prostatakrebsrisiko bestand. Auch in der NIH-AARP-Studie ergab die Auswertung keine Risikobeziehung (Pelser et al. 2013, EK IIb).

Auch die Fettsäuren im Plasma und Serum wurden in Hinblick auf das Prostatakarzinomrisiko untersucht. In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war der PUFA-Gehalt im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* gab es keinen Zusammenhang zwischen dem PUFA-Gehalt im Blut und dem Prostatakarzinomrisiko (Bassett et al. 2013, EK IIb).

*Für die meisten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Krankheitsrisiko. Bei Brustkrebs könnte eine steigende Zufuhr von PUFA mit **möglicher** Evidenz das Risiko erhöhen.*

b) n-6 Fettsäuren

Kolorektumkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurden 5 Kohortenstudien identifiziert, die n-6 Fettsäuren untersucht hatten. Keine der Studien berichtete von signifikanten Risikobeziehungen. Eine formale Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt (WCRF 2007, EK IIa). Eine kurz danach publizierte Untersuchung aus der *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* ergab in den stark adjustierten Modellen bei Männern und Frauen keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Kolorektumkrebs (Daniel et al. 2009, EK IIb). Auch eine Kohortenstudie aus Singapur ergab keine Risikobeziehung für das kolorektale Karzinom in Verbindung mit der Zufuhr von n-6 Fettsäuren (Butler et al. 2009, EK IIb). Eine auf Untergruppen fokussierte Analyse einer japanischen Kohorte mit Personen aus Gesundheitszentren ergab keinen Hinweis, dass die

Zufuhrhöhe von n-6 Fettsäuren mit dem Krebsrisiko im Darmbereich verbunden ist (Sasazuki et al. 2011, EK IIb).

Lungenkrebs

In der SLR für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurde 1 Kohortenstudie aufgeführt, die ein gesenktes Risiko (RR = 0,68; 95 % CI 0,46; 1,0) für jede Steigerung der n-6 Fettsäurenkonzentration im Serum um eine Standardabweichung ergab (WCRF 2007, EK IIb). Es wurden keine weiteren Studien zu diesem Zusammenhang identifiziert.

Blasenkrebs

Zu den n-6 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

Pankreaskrebs

In der Neufassung der SLR vom WCRF im Jahre 2011 wurden die n-6 Fettsäuren nicht behandelt mit Ausnahme der LA. Für LA wurde keine Risikoassoziation gefunden (WCRF 2011, EK IIa).

Brustkrebs

Die SLR des WCRF ergab für die Zufuhr von n-6 Fettsäuren sowohl 1 Kohortenstudie mit einer starken positiven Assoziation als auch 1 Kohortenstudie ohne Risikobeziehung. Für die Zufuhr von LA ergaben die bis 2005 verfügbaren 6 Kohortenstudien keine Risikobeziehung (WCRF 2007, EK IIa).

Endometriumkrebs

Die Autoren der SLR konnten nur 1 Kohortenstudie zu LA identifizieren, die keine Risikoassoziation zeigte (Bandera et al. 2007, EK IIa). Weitere epidemiologische Studien zu n-6 Fettsäuren im Zusammenhang mit dem Risiko für Endometriumkrebs wurden nicht gefunden.

Ovarialkrebs

Die SLR zum Bericht des WCRF (2007, EK IIb) ergab 1 Kohortenstudie, die LA und AA untersuchte, ohne dass sich eine Risikobeziehung zeigte. Es wurden keine weiteren epidemiologischen Studien zu dieser Fragestellung gefunden.

Prostatakrebs

Im WCRF-Bericht wurden 4 Kohortenstudien zu den n-6 Fettsäuren identifiziert, die keine Risikobeziehung zeigten (WCRF 2007, EK IIa). In der *Multiethnic Study* aus Hawaii war der Gehalt an n-6 Fettsäuren im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko assoziiert (Park et al. 2009, EK IIb). In der EPIC-Studie waren die n-6 Fettsäuren im Blut nicht mit dem Prostatakarzinomrisiko verbunden (Dahm et al. 2012, EK IIb). *Chua* et al. (2012, EK IIa) fanden in ihrer Meta-Analyse von 3 Kohortenstudien keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Prostatakrebs. Auch *Basset* et al. (2013, EK IIb) berichteten, dass in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren sowie den Blutkonzentrationen dieser Fettsäuren

und dem Prostatakrebsrisiko besteht. Auch die NIH-AARP-Studie ergab keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-6 Fettsäuren und dem Risiko für Prostatakrebs (Pelser et al. 2013, EK IIb). In dem systematischen Review von Sakai et al. (2012, EK IIa) zur Arachidonsäure zeigten sowohl Studien mit Zufuhrdaten als auch Studien mit Messung der Blutkonzentration von Arachidonsäure keinen Zusammenhang mit dem Prostatakrebsrisiko.

*Eine steigende Zufuhr von n-6 Fettsäuren steht mit **wahrscheinlicher** Evidenz nicht im Zusammenhang mit dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten.*

c) n-3 Fettsäuren und Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren

Gerber (2012) veröffentlichte eine Zusammenstellung der Studien zum Zusammenhang zwischen n-3 Fettsäuren und den Krebskrankheiten in Kolorektum, Prostata und Brust. Weitere umfassende Meta-Analysen mit Bezug auf die einzelnen Krebsendpunkte zu dieser Fettsäurenfraktion sind ebenfalls in der Literatur zu finden (z. B. Shen et al. 2012, Zheng et al. 2013). Zusammen mit den SLR des WCRF (2007) ergibt sich für n-3 Fettsäuren eine gute Datenbasis. Studien zu den n-6 Fettsäuren und Krebskrankheiten sind weniger häufig zu finden.

Ebenso ist auch die Datenlage zum Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren schwächer. Dies mag daran liegen, dass es vergleichsweise wenige Studien zu den n-6 Fettsäuren gibt und auch keine spezifischen Hypothesen zum Wirkungsmechanismus des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren mit Relevanz für Krebskrankheiten. Daher wurde diese Fragestellung hier zusammen mit den n-3 Fettsäuren bearbeitet.

Kolorektumkrebs

In der SLR zum kolorektalen Karzinom für den Bericht des WCRF aus dem Jahr 2007 wurde kein Zusammenhang zwischen der ALA-Zufuhr und dem Risiko für den Kolorektumkrebs beschrieben (WCRF 2007, EK IIa). Für ALA identifizierte Gerber (2012, EK IIa) 3 Studien, von denen wiederum 1 Studie ein signifikant erhöhtes Risiko bei erhöhter ALA-Zufuhr ergab (Daniel et al. 2009, EK IIb). Gerber (2012, EK IIa) führte in seiner Übersichtsarbeit weiterhin 5 Kohortenstudien zu den langkettigen n-3 Fettsäuren auf, die sehr unterschiedliche Ergebnisse zeigten, darunter 1 Studie mit einem erhöhten relativen Risiko (Butler et al. 2009, EK IIb) sowie 1 Studie mit einem erniedrigten relativen Risiko (Hall et al. 2008, EK IIb) bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. Eine weitere Studie aus Japan zu den langkettigen n-3 Fettsäuren ergab in einer Detailanalyse ihrer Kohorte Hinweise auf eine inverse Beziehung zwischen der EPA-Zufuhr und dem Risiko für proximalen Kolonkrebs bei Männern und dem Kolonkrebs (gesamt) bei Frauen (Sasazuki et al. 2011, EK IIb). Die formale Meta-Analyse zur Zufuhr von n-3 Fettsäuren von Shen et al. (2012, EK IIa) ergab keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung. Die Autoren wiesen aber darauf hin, dass in der Meta-Analyse bei Männern ein reduziertes Risiko für Kolorektumkrebs in Verbindung mit einer erhöhten Zufuhr von n-3 Fettsäuren beobachtet wurde.

Eine Untersuchung aus der *Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort* zum Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren ergab keinen Zusammenhang mit dem Risiko für Kolorektumkrebs

(Daniel et al. 2009, EK IIb). Die Japan Public Health Center-Kohortenstudie untersuchte ebenfalls das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren und fand keine Risikobeziehung (Sasazuki et al. 2011, EK IIb).

Lungenkrebs

Zu den n-3 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

Blasenkrebs

Zu den n-3 Fettsäuren konnten keine epidemiologischen Studien identifiziert werden.

Pankreaskrebs

Die neueste Bearbeitung des Themas durch den WCRF erfolgte in der Neufassung der SLR im Jahre 2011 und bezog sich auf die ALA. Die dazu herangezogenen 3 Studien ergaben keinen Hinweis auf eine Risikobeziehung zwischen der ALA-Zufuhr und dem Risiko für Pankreaskrebs. Es erfolgte keine gesonderte Auswertung für die n-3 Fettsäuren insgesamt (WCRF 2011, EK IIa). In dem Bericht des WCRF von 2007 konnte keine Kohortenstudie zu den n-3 Fettsäuren insgesamt identifiziert werden (WCRF 2007, EK IIa). Eine Meta-Analyse mit 9 Kohortenstudien ergab keinen Zusammenhang zwischen der Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren und dem Pankreaskrebsrisiko (Qin et al. 2012, EK IIa).

Brustkrebs

In der SLR zum Brustkrebs für den Bericht des WCRF (2007, EK IIa) wurde in 1 der beiden Kohortenstudien ein signifikant erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei erhöhter Zufuhr von n-3 Fettsäuren berichtet. *Gerber* (2012, EK IIa) untersuchte in einer Übersichtsarbeit zu Kohortenstudien die verschiedenen n-3 Fettsäuren. Zu den langkettigen n-3 Fettsäuren und Brustkrebs wurden 3 Studien aufgeführt, die jeweils keine Risikobeziehung zeigten. Von den 3 Studien zu ALA zeigten alle 3 insgesamt ebenfalls keine Risikobeziehung. Auch *Zheng* et al. (2013, EK IIa) fanden in ihrer Meta-Analyse (12 Kohortenstudien) mit Zufuhr- und Gewebemarkerdaten keine Assoziation zwischen ALA und dem Brustkrebsrisiko. *Zheng* et al. (2013, EK IIa) berichten in ihrer Meta-Analyse von 10 Kohortenstudien zu den n-3 Fettsäuren, dass die Zufuhr nicht mit dem Brustkrebsrisiko assoziiert ist. Gleichzeitig untersuchten *Zheng* et al. (2013, EK IIa) auch die Zufuhr von langkettigen marinen n-3 Fettsäuren und fanden ein gesenktes relatives Risiko bei erhöhter Zufuhr dieser n-3 Fettsäuren (19 Studien).

Yang et al. (2014, EK IIa) untersuchten das Verhältnis von n-3 zu n-6 Fettsäuren anhand von 11 Kohortenstudien sowohl auf der Basis von Zufuhr- als auch von Biomarkerdaten und fanden ein gesenktes Brustkrebsrisiko bei steigendem Verhältnis dieser Fettsäuren.

Endometriumkrebs

Im Rahmen der SLR des WCRF konnte zu den n-3 Fettsäuren keine Kohortenstudie identifiziert werden (WCRF 2007, EK IIa). In der Studie von *Cui* et al. (2011, EK IIb) wurde kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Risiko für Endometriumkrebs beobachtet.

Ovarialkrebs

In einer Kohortenstudie wurde die Zufuhr von DHA und EPA untersucht, ohne dass eine Risikobeziehung beobachtet wurde (WCRF 2007, EK IIb).

Prostatakrebs

Leitzmann et al. (2004, EK IIb) beobachteten in der NIH-AARP-Studie eine Risikoerhöhung bei einer erhöhten Zufuhr von ALA. Eine Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom in Verbindung mit einer erhöhten Zufuhr von ALA konnte in der PCLO-Studie nicht bestätigt werden (Koralek et al. 2006, EK IIb). *Gerber* (2012, EK IIa) führte 4 Kohortenstudien zu ALA und Prostatakarzinom auf, von denen 2 Studien Risikoerhöhungen zeigten und 1 Studie eine Risikosenkung und eine Studie keine Risikobeziehung. Auch *Chua et al.* (2012, EK IIa) konnten in ihrer Meta-Analyse von 5 Kohortenstudien keine Risikobeziehung mit der Zufuhr von ALA beobachten. Im *SELECT-Trial* mit dem Biomarker ALA wurde auch keine Risikobeziehung beobachtet (Brasky et al. 2013, EK IIb). *Brasky et al.* (2013, EK IIa) konnten aber erhöhte relative Risiken bei erhöhten Konzentrationen von DHA in ihrer Meta-Analyse von 6 Kohortenstudien mit Biomarkern berechnen; für EPA zeigte sich kein Zusammenhang. Eine meta-analytische Auswertung der Studien zur Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren ergab ebenfalls eine Risikoerhöhung für das Prostatakarzinom bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren (*Chua et al.* 2012, EK IIa). *Gerber* (2012, EK IIa) berichten von 2 Kohortenuntersuchungen zu den langkettigen n-3 Fettsäuren, von denen 1 Untersuchung keine Risikobeziehung zeigte und 1 Untersuchung ein signifikant reduziertes relatives Risiko bei erhöhter Zufuhr von langkettigen n-3 Fettsäuren. *Brasky et al.* (2011, EK IIb) fanden in der PCLO-Studie ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko bei erhöhter Konzentration der n-3 Fettsäure DHA im Blut, aber keinen Zusammenhang bei erhöhter Konzentration der n-3 Fettsäuren ALA und EPA im Blut. Die EPIC-Studie wiederum berichtete, dass langkettige n-3 Fettsäuren im Blut mit einem erhöhten Risiko für das Prostatakarzinom assoziiert waren (*Dahm et al.* 2012, EK IIb).

Die *Multiethnic Study* aus Hawaii zeigte keinen Zusammenhang des Verhältnisses von n-6 zu n-3 Fettsäuren im Blut mit dem Risiko für Prostatakrebs (*Park et al.* 2009, EK IIb). Auch in der *Melbourne Collaborative Cohort Study* wurde das Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren untersucht. Es zeigte sich keine Risikoassoziation bei Betrachtung sowohl der Zufuhrdaten als auch der Blutwerte (*Bassett et al.* 2013, EK IIb).

Die Daten zum Zusammenhang der Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit dem Krebsrisiko zeigen ein sehr komplexes Bild bei vielen Krebskrankheiten. Dies gilt auch für die Ergebnisse mit Fettsäurenkonzentrationen im Blut. Die einzelnen Studienergebnisse umfassen bei steigender Fettzufuhr sowohl positive als auch negative Risikobeziehungen. Das komplexe Bild wird noch dadurch verstärkt, dass es zusätzliche Studienergebnisse zu den PUFAs allgemein gibt, die sich in ihren Aussagen widersprechen können wie bei Brust- und Prostatakrebs.

*Bei den meisten untersuchten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Krankheitsrisiko. Bei*

*einzelnen Krebskrankheiten könnte sich das Risiko mit steigender Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit **möglicher** Evidenz erhöhen. Mit **wahrscheinlicher** Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Krebsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten kann es jedoch mit **möglicher** Evidenz bei steigendem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren zu einer Absenkung des Risikos kommen.*

11.3.2.5 trans-Fettsäuren

Eine Beurteilung der trans-Fettsäuren in Bezug auf das Krebsrisiko erscheint nicht sinnvoll. Zum einen gibt es keine Hinweise, dass die trans-Fettsäure im Vergleich zur cis-Form mit einem biologischen Mechanismus der Krebsentstehung in Verbindung steht. Zum anderen ist auch der Anteil der trans-Fettsäuren in den Biomarkerprofilen der Fettsäuren im Blut oder Geweben gering, sodass eine solide und belastbare Schätzung des Krebsrisikos unwahrscheinlich ist. Diese Einschätzung bedeutet nicht, dass Untersuchungen zu trans-Fettsäuren in epidemiologischen Langzeitstudien nicht durchgeführt wurden und werden. Sie bedeutet aber, dass solche Risikoschätzer nur schwer in Richtung einer Kausalität zu beurteilen sind.

Die wissenschaftlichen Voraussetzungen einer Evidenzbeurteilung der Bedeutung der trans-Fettsäuren für das Krebsrisiko sind nicht gegeben und eine Beurteilung wurde daher nicht vorgenommen.

11.3.3 Quantität und Qualität der Zufuhr von Nahrungsfett und -fettsäuren und sekundäre Prävention von Krebskrankheiten

Im Bereich der Krebskrankheiten bedeutet die Sekundärprävention, das Wiederauftreten der Krebskrankheit nach therapeutischen Maßnahmen zu verhindern bzw. das Überleben möglichst lange sicherzustellen. Beide Fragestellungen sind eng miteinander verknüpft, da eine initiale Krebstherapie nicht eine garantierte Entfernung des gesamten malignen Gewebes und damit einen langfristigen Erfolg bedeutet. Bei der Frage bzgl. der Sekundärprävention von Krebskrankheiten durch Ernährung wird hier die spezielle nutritive Situation während der Krebstherapie nicht behandelt. An dieser Stelle sei auf den Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) verwiesen (www.krebsinformationsdienst.de). Die Webseiten des Krebsinformationsdienstes enthalten wiederum Hinweise auf weitere Broschüren und ihre Bezugsquellen.

Fragen zur Sekundärprävention von Krebskrankheiten werden häufig im Rahmen der Rehabilitation mit den Betroffenen besprochen. Leider besitzen die großen Anbieter dieser Rehabilitationsmaßnahmen für das Thema Ernährung noch keine Leitlinie, die Entscheidungshilfen gibt, welche Inhalte vermittelt werden sollen, um ein Rezidiv zu vermeiden und die Sterblichkeit zu senken. Der WCRF hat in seinem Bericht von 2007 den Wissensstand zu der Evidenz von ernährungsbezogenen Maßnahmen bei Krebskrankheiten in einem eigenen Kapitel (Kapitel 9) beschrieben. Trotz zweier großer Interventionsstudien mit Fettreduktion bei Brustkrebs sah sich das Gremium zu keiner allgemeingültigen Aussage zur Rolle der Fettzufuhr bei einer Krebskrankheit in der Lage (WCRF 2007). Andere

Fachgesellschaften haben sich aufgrund der wenigen Daten nicht dazu geäußert, ob die Modifikation der Fettzufuhr bei einer Krebskrankheit eine sinnvolle Maßnahme ist, um ein Rezidiv zu vermeiden und das Überleben zu verbessern.

11.4 Unterscheiden sich Strategien zur Primärprävention von Krebskrankheiten von solchen zur Sekundärprävention (Ernährungstherapie)?

Die Ernährungstherapie bei einer Krebskrankheit zählt zu den adjuvanten Therapieansätzen, die derzeit intensiv beforscht werden. Grundsätzlich führt eine Krebskrankheit je nach Stadium und Therapieansatz zu unterschiedlichen Beeinträchtigungen, die aus chirurgischen Eingriffen oder der Entfernung von Organen, die für die Verdauung und Absorption bedeutsam sind, bestehen können. Auch weitere Behandlungsstrategien wie Bestrahlung und Chemotherapie wirken sich häufig auf die Nahrungszufuhr und den Nahrungsbedarf aus. Demnach ist es nicht möglich, eine allgemeine Aussage zur wünschenswerten Fettzufuhr für die Vielzahl der Krebskrankheiten zu machen, die die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen würde. Aufgrund der Behandlungssituation und deren Folgen für die Ernährung ist es daher nicht möglich, die Strategien der Primärprävention auf die Sekundärprävention zu übertragen.

Welche Rolle die Fettzufuhr bei der Therapie der einzelnen Krebskrankheiten spielen kann, wird zum Teil in den Leitlinien des von der Deutschen Krebshilfe geförderten onkologischen Leitlinienprogramms beschrieben (www.krebsgesellschaft.de). Diese Leitlinien richten sich beim Vorgehen nach den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diese Vorgaben sehen nicht vor, dass bei jeder Leitlinie explizit Stellung zur Fettzufuhr genommen werden muss, sodass diese Leitlinien nicht immer Informationen dazu enthalten.

11.5 Bewertung der Evidenz für die Fettzufuhr zur Primärprävention von Krebskrankheiten

Die Bewertung der Evidenz zur präventiven Wirkung der Fettzufuhr bei Krebskrankheiten wird in dieser Leitlinie nur allgemein und nicht für jede einzelnen Krebskrankheit abgegeben. Da Krebskrankheiten sehr vielfältig sind und für einzelne Krebskrankheiten auch eine andere als die Gesamteinschätzung denkbar ist, sei bei Interesse auf die Beschreibung der Studienlage zu den einzelnen Krebskrankheiten in diesem Bericht verwiesen.

*Zwischen der Höhe der Gesamtfettzufuhr und dem Risiko einzelner Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 11.3.2.1)*

*Es gibt mit **wahrscheinlicher** Evidenz keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der SFA-Zufuhr und dem Risiko für die einzelnen Krebskrankheiten (s. 11.3.2.2).*

*Zwischen der Zufuhr von MUFA und dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang (s. 11.3.2.3).*

*Für die meisten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der PUFA-Zufuhr und dem Krankheitsrisiko. Bei Brustkrebs*

*könnte eine steigende Zufuhr von PUFA mit **möglicher** Evidenz das Risiko erhöhen (s. 11.3.2.4.a).*

*Eine steigende Zufuhr von n-6 Fettsäuren steht mit **wahrscheinlicher** Evidenz nicht im Zusammenhang mit dem Risiko für einzelne Krebskrankheiten (s. 11.3.2.4.b).*

*Bei den meisten untersuchten Krebskrankheiten besteht mit **wahrscheinlicher** Evidenz kein Zusammenhang zwischen der Zufuhr von n-3 Fettsäuren und dem Krankheitsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten könnte sich das Risiko mit steigender Zufuhr von n-3 Fettsäuren mit **möglicher** Evidenz erhöhen. Mit **wahrscheinlicher** Evidenz besteht kein Zusammenhang zwischen dem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren und dem Krebsrisiko. Bei einzelnen Krebskrankheiten kann es jedoch mit **möglicher** Evidenz bei steigendem Verhältnis von n-6 zu n-3 Fettsäuren zu einer Absenkung des Risikos kommen (s. 11.3.2.4.c).*

Die wissenschaftlichen Voraussetzungen einer Evidenzbeurteilung der Rolle der trans-Fettsäuren für das Krebsrisiko sind nicht gegeben und eine Beurteilung wurde daher nicht vorgenommen (s. 11.3.2.5).

11.6 Forschungsbedarf

Die vorliegenden Daten erlauben es nicht, von den beobachteten Risikobeziehungen und den durchgeführten Interventionen auf kausale biologische Mechanismen zu schließen. Die Schwierigkeiten, aus den Daten belastbare Rückschlüsse für die Primärprävention von Krebskrankheiten zu ziehen, liegen bei den Beobachtungsstudien in der Vielzahl von alternativen Erklärungen, die hinter den Risikobeziehungen stehen. Bei den Interventionsstudien lassen die multiplen Interventionen und die Berücksichtigung von Vorerkrankungen oft keine eindeutigen Rückschlüsse auf die Wirkung eines einzelnen Ernährungsfaktors auf die Krankheit selbst zu. Diese Schwierigkeiten sind nicht unmittelbar mit neuen methodischen Ansätzen zu beheben, auch nicht durch groß angelegte Interventionsstudien. Bei dem Studientyp der Interventionsstudie mit Ernährungsmodifikation besteht die Gefahr, dass nicht die Interventionsmaßnahme selbst, sondern deren Auswirkungen auf die übrige Ernährung mit ihren vielen Nahrungsbestandteilen die Ursache von Risikoveränderungen sein kann. Daher könnten Studienergebnisse in Hinblick auf Kausalität falsch interpretiert werden. Vor der Durchführung einer Interventionsstudie wird daher ein schlüssiges Konzept notwendig sein, das alle Aspekte der nutritiven Veränderung in einer Weise definiert, die wissenschaftlich eindeutige Schlussfolgerungen ermöglicht.

Die vorliegenden prospektiven Studien sollten systematischer als bisher mit einer einheitlichen Methodik ausgewertet werden, um die vorhandenen Daten für eine systematische wissenschaftliche Beurteilung nutzen zu können. Ein tieferes Verständnis der Zusammenhänge wird auch dadurch erreicht, dass die systematische Analyse der Kohortenstudien auf eine gleichzeitige Betrachtung der Ebenen Lebensmittelmuster, Nährstoffe und Biomarker ausgedehnt wird. Eine teilweise Klärung kausaler Risikobeziehungen kann dabei zudem durch die weitere histologische Charakterisierung des

malignen Tumors erreicht werden. Weiterhin sollten genetische Veränderungen mit klaren funktionalen Bezügen in die statistischen Modelle einbezogen werden. Mit dem Konzept der *Mendelian Randomisation* stehen statistische Verfahren zur Verfügung, mit denen auf die kausale Beteiligung einer Substanz am Krankheitsgeschehen geschlossen werden kann.

In Zukunft wird es mit der verlängerten Lebenserwartung und der damit einher gehenden zunehmenden Zahl der Krebskrankheiten immer wichtiger, Konzepte für die Sekundärprävention zu entwickeln. Hier könnte die Ernährung eine wichtige Rolle spielen. Zur Entwicklung solcher, den Lebensstil einschließenden Konzepte bedarf es jedoch eines eindeutigen Nachweises der Wirksamkeit nutritiver Maßnahmen. In Deutschland bieten sich aufgrund der fast flächendeckend durchgeführten Rehabilitationsmaßnahmen der Krankenversicherungen gute Forschungsmöglichkeiten dafür an. Eine der wichtigen Fragen dabei ist, ob das weitere Krebswachstum durch eine Veränderung der Gesamtfettzufuhr oder durch die Auswahl bestimmter Fettsäuren beeinflusst werden kann.

11.7 Literatur

Abbas A, Patterson W^{3rd}, Georgel PT: The epigenetic potentials of dietary polyphenols in prostate cancer management. *Biochem Cell Biol* 91 (2013) 361–368

Allen NE, Appleby PN, Key TJ et al.: Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 131 (2013) 635–644

Ames BN, Gold LS: Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *Faseb J* 11 (1997) 1041–1052

Arem H, Mayne ST, Sampson J et al.: Dietary fat intake and risk of pancreatic cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Ann Epidemiol* 23 (2013) 571–575

Bandera EV, Kushi LH, Moore DF et al.: Dietary lipids and endometrial cancer: the current epidemiologic evidence. *Cancer Causes Control* 18 (2007) 687–703

Bassett JK, Severi G, Hodge AM et al.: Plasma phospholipid fatty acids, dietary fatty acids and prostate cancer risk. *Int J Cancer* 133 (2013) 1882–1891

Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA et al.: Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 106 (2012) 596–602

Boeing H: Prävention durch Ernährung. Zusammenhang zwischen Ernährung und Krebsentstehung. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg.): 12. Ernährungsbericht 2012. Bonn (2012) 319–350

Boeing H, Bechthold A, Bub A et al.: Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr* 51 (2012) 637–663

Boeing H: Obesity and cancer – the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27 (2013) 219–227

Boffetta P, Hashibe M: Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 7 (2006) 149–156

Bostwick DG, Cooner WH, Denis L et al.: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70 (1992) 291–301

Brasky TM, Till C, White E et al.: Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol* 173 (2011) 1429–1439

Brasky TM, Darke AK, Song X et al.: Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 105 (2013) 1132–1141

Butler LM, Wang R, Koh WP et al.: Marine n-3 and saturated fatty acids in relation to risk of colorectal cancer in Singapore Chinese: a prospective study. *Int J Cancer* 124 (2009) 678–686

- Chang ET, Lee VS, Canchola AJ et al.: Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol* 165 (2007) 802–813
- Chua ME, Sio MC, Sorongon MC et al.: Relationship of dietary intake of omega-3 and omega-6 fatty acids with risk of prostate cancer development: a meta-analysis of prospective studies and review of literature. *Prostate Cancer* 2012 (2012) 826254
- Colditz GA, Frazier AL: Models of breast cancer show that risk is set by events of early life: prevention efforts must shift focus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 4 (1995) 567–571
- Crane TE, Khulpateea BR, Alberts DS et al.: Dietary intake and ovarian cancer risk: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23 (2014) 255–273
- Cross AJ, Sinha R: Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 44 (2004) 44–55
- Crowe FL, Allen NE, Appleby PN: Fatty acid composition of plasma phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 88 (2008a) 1353–1363
- Crowe FL, Key TJ, Appleby PN et al.: Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 87 (2008b) 1405–1413
- Cui X, Rosner B, Willett WC et al.: Dietary fat, fiber, and carbohydrate intake in relation to risk of endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20 (2011) 978–989
- Dahm CC, Keogh RH, Lentjes MA et al.: Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer Epidemiol* 34 (2010) 562–567
- Dahm CC, Gorst-Rasmussen A, Crowe FL: Fatty acid patterns and risk of prostate cancer in a case-control study nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 96 (2012) 1354–1361
- Daniel CR, McCullough ML, Patel RC et al.: Dietary intake of omega-6 and omega-3 fatty acids and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of U.S. men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18 (2009) 516–525
- Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA et al.: Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 92 (2001) 1638–1649
- Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA et al.: Energy restriction early in life and colon carcinoma risk: results of the Netherlands Cohort Study after 7.3 years of follow-up. *Cancer* 97 (2003a) 46–55
- Dirx MJ, Zeegers MP, Dagnelie PC et al.: Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a meta-analysis. *Int J Cancer* 106 (2003b) 766–770
- Doll R, Peto R: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66 (1981) 1191–1308
- Faraji EI, Frank BB: Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 31 (2002) 499–516
- Fay MP, Freedman LS, Clifford CK et al.: Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res* 57 (1997) 3979–3988
- Flejou JF: Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut* 54 (2005) i6–i12
- Frankel S, Gunnell DJ, Peters TJ et al.: Childhood energy intake and adult mortality from cancer: the Boyd Orr Cohort Study. *BMJ* 316 (1998) 499–504
- Freedman LS, Clifford C, Messina M: Analysis of dietary fat, calories, body weight, and the development of mammary tumors in rats and mice: a review. *Cancer Res* 50 (1990) 5710–5719
- Gerber M: Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. *Br J Nutr* 107, Suppl 2 (2012) S228–S239
- Hall MN, Chavarro JE, Lee IM et al.: A 22-year prospective study of fish, n-3 fatty acid intake, and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17 (2008) 1136–1143

- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D et al.: Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 54 (2003) 131–152
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Handbook of Cancer Prevention No. 6: Weight control and physical activity. Lyon (2002)
- Key TJ, Appleby PN, Cairns BJ et al.: Dietary fat and breast cancer: comparison of results from food diaries and food-frequency questionnaires in the UK Dietary Cohort Consortium. *Am J Clin Nutr* 94 (2011) 1043–1052
- Kolonel LN: Fat, meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 23 (2001) 72–81
- Koo MM, Rohan TE, Jain M et al.: A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr* 5 (2002) 353–360
- Koralek DO, Peters U, Andriole G et al.: A prospective study of dietary alpha-linolenic acid and the risk of prostate cancer (United States). *Cancer Causes Control* 17 (2006) 783–791
- Kronborg O: Colon polyps and cancer. *Endoscopy* 36 (2004) 3–7
- Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS et al.: Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 80 (2004) 204–216
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al.: Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 343 (2000) 78–85
- Lipkin M, Reddy B, Newmark H et al.: Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 19 (1999) 545–586
- Liu L, Zhuang W, Wang RQ et al.: Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies. *Eur J Nutr* 50 (2011) 173–184
- Nelson HD, Pappas M, Zakher B et al.: Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 160 (2013) doi: 10.7326/M13-1684
- Park SY, Wilkens LR, Henning SM et al.: Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the Multiethnic Cohort. *Cancer Causes Control* 20 (2009) 211–223
- Park SY, Kolonel LN, Henderson BE et al.: Dietary fat and breast cancer in postmenopausal women according to ethnicity and hormone receptor status: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res* 5 (2012) 216–228
- Pelser C, Mondul AM, Hollenbeck AR et al.: Dietary fat, fatty acids, and risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 (2013) 697–707
- Prentice RL, Thomson CA, Caan B et al.: Low-Fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst* 99 (2007) 1534–1543
- Qin B, Xun P, He K: Fish or long-chain (n-3) PUFA intake is not associated with pancreatic cancer risk in a meta-analysis and systematic review. *J Nutr* 142 (2012) 1067–1073
- Rhodus NL: Oral cancer: leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 49 (2005) 143–165
- RKI (Robert Koch-Institut): Gesundheitsberichtserstattung des Bundes: Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede., Berlin, Heft 52 (2011)
- RKI (Robert Koch-Institut) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin, 8. Ausgabe (2012)
- Sakai M, Kakutani S, Horikawa C et al.: Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer* 12 (2012) doi: 10.1186/1471-2407-12-606
- Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M et al.: Intake of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids and development of colorectal cancer by subsite: Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 129 (2011) 1718–1729

Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW et al.: Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer* 64 (2012) 1131–1142

Shen XJ, Zhou JD, Dong JY et al.: Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. *Br J Nutr* 108 (2012) 1550–1556

Smith-Warner SA, Ritz J, Hunter DJ et al.: Dietary fat and risk of lung cancer in a pooled analysis of prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (2002) 987–992

Thun MJ, Henley SJ, Gansler T: Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. *Novartis Found Symp* 256 (2004) 6–21

Turner LB: A meta-analysis of fat intake, reproduction, and breast cancer risk: an evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 23 (2011) 601–608

Vernarelli JA: Impact of genetic risk assessment on nutrition-related lifestyle behaviours. *Proc Nutr Soc* 72 (2013) 153–159

WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute for Cancer Research): Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC (1997)

WCRF (World Cancer Research Fund)/ AICR (American Institute for Cancer Research): Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR (2007)

WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of breast cancer (2008) http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Breast-Cancer-SLR-2008.pdf (eingesehen am 05.03.2014)

WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer (2010) http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Colorectal-Cancer-SLR-2010.pdf (eingesehen am 05.03.2014)

WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of pancreatic cancer (2011) http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Pancreatic-Cancer-SLR-2011.pdf (eingesehen am 05.03.2014)

WCRF (World Cancer Research Fund) / AICR (American Institute for Cancer Research): WCRF/AICR systematic literature review continuous update report: the associations between food, nutrition and physical activity and the risk of endometrial cancer (2012) http://www.dietandcancerreport.org/cancer_resource_center/downloads/cu/Endometrial-Cancer-SLR-2012.pdf (eingesehen am 05.03.2014)

WHO (World Health Organization): World Cancer Report. Lyon (2003)

Wright JL, Neuhauser ML, Lin DW et al.: AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate* 71 (2011) 498–506

Yang B, Ren XL, Fu YQ et al.: Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 14 (2014) doi: 10.1186/1471-2407-14-105

Zheng JS1, Hu XJ, Zhao YM et al.: Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. *BMJ* 346 (2013) doi: 10.1136/bmj.f3706