

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. E. Sebastian Debus

Einfluss der Ernährung auf die Entstehung maligner Tumore (Ösophaguskarzinome, Magenkarzinome, Hepatobiliäre Karzinome, Pankreaskarzinome, Kolorektale Karzinome)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Florian Grunert

aus Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.11.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Aberle

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Eike Sebastian Debus

Inhalt

1 Einleitung und Zielsetzung	10
2 Methodik.....	11
3 Ergebnisse	14
3.1. Allgemeine Ernährungsempfehlungen.....	14
Lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen in Deutschland (DGE) .	14
NCCN Guidelines for Survivorship (USA).....	17
3.2 Empfehlungen zur Vermeidung der spezifischen Tumore	19
3.2.1 Ösophaguskarzinom	19
Epidemiologie	19
3.2.1.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	21
3.2.1.2 Empfehlungen anderer Institutionen	25
3.2.1.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien.....	26
Nahrungsbestandteile	26
Kohlenhydrate.....	26
Ballaststoffe	28
Lipide und Cholesterin	30
Vitamine.....	32
Nahrungsmittel und Getränke	40
Pflanzliche Lebensmittel	40
Fisch	47

Fleisch	49
Milchprodukte	56
Getränke (Alkohol und Heißgetränke)	57
Ernährungsmuster & Einflüsse der Zubereitungsart.....	61
3.2.1.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	67
3.2.2 Magenkarzinom	68
Epidemiologie	68
3.2.2.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	70
3.2.2.2 Empfehlungen anderer Institutionen	76
3.2.2.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien.....	77
Nahrungsbestandteile	77
Kohlenhydrate.....	77
Ballaststoffe	78
Lipide und Cholesterin	79
Salz, Mineralstoffe und Vitamine.....	83
Nahrungsmittel und Getränke	91
Pflanzliche Lebensmittel	91
Fisch	96
Fleisch	97
Milchprodukte	101
Getränke (Alkohol und Heißgetränke)	103
Eingelegte Lebensmittel	109

Ernährungsmuster	111
3.2.2.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	116
3.2.3 Hepatobiliäre Tumore	117
3.2.3.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	117
Epidemiologie	117
3.2.3.1.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	119
3.2.3.1.2 Empfehlungen anderer Institutionen	121
3.2.3.1.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien	122
Nahrungsbestandteile	122
Kohlenhydrate	122
Ballaststoffe und Vollkornprodukte	123
Lipide.....	126
Spurenelemente	128
Nahrungsmittel und Getränke	129
Pflanzliche Lebensmittel.....	129
Fisch.....	131
Fleisch.....	132
Milchprodukte.....	135
Getränke (Heißgetränke, Softgetränke/Säfte und Alkohol).....	138
Ernährungsmuster	144

3.2.3.1.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	150
3.2.3.2 Primäre Lebertumore (HCC und CCA als „overlapping lesions“)	151
3.2.3.3 Cholangiozelluläres Karzinom (CCA)	155
Epidemiologie	155
3.2.3.3.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	156
3.2.3.3.2 Empfehlungen anderer Institutionen (Gallenblasenkarzinom) ..	158
3.2.3.3.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien	159
Nahrungsbestandteile und Nährstoffe	159
Kohlenhydrate.....	159
Ballaststoffe	161
Nahrungsmittel und Getränke	162
Obst und Gemüse.....	162
Fleisch und Fisch.....	163
Getränke (Heißgetränke, Alkohol, Softgetränke/Säfte)	165
Ernährungsmuster	171
3.2.3.3.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	174

3.2.4 Pankreaskarzinom.....	175
Epidemiologie	175
3.2.4.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	176
3.2.4.2 Empfehlungen anderer Institutionen	180
3.2.4.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien.....	181
Nahrungsbestandteile	181
Kohlenhydrate.....	181
Ballaststoffe	183
Lipide und Cholesterin	185
Mengen- und Spurenelemente	188
Vitamine.....	194
Nahrungsmittel und Getränke	206
Pflanzliche Lebensmittel	206
Fisch	212
Fleisch	213
Milchprodukte	218
Getränke (Heißgetränke, Softgetränke/Säfte und Alkohol) .	219
Ernährungsmuster.....	228
3.2.4.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	232

3.2.5 Kolorektales Karzinom.....	233
Epidemiologie	233
3.2.5.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften	235
3.2.5.2 Empfehlungen anderer Institutionen	238
3.2.5.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien.....	240
Nahrungsbestandteile	240
Kohlenhydrate.....	240
Ballaststoffe	241
Lipide und Cholesterin	245
Mengenelemente und Vitamine	246
Nahrungsmittel und Getränke	259
Pflanzliche Lebensmittel	259
Fisch	266
Fleisch	268
Milchprodukte	274
Getränke (Heißgetränke, gesüßte Getränke, Alkohol)	278
Ernährungsmuster.....	283
3.2.5.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis	287
4 Diskussion.....	288
4.1 Limitationen	291
4.2 Konsequenzen für weitere Studien	293

5 Zusammenfassung	294
6 Summary	296
7 Abkürzungsverzeichnis	297
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	301
9 Literaturverzeichnis	309
10 Anhang	330
11 Danksagung	332
12 Lebenslauf	333
13 Eidesstattliche Erklärung	334

1 Einleitung und Zielsetzung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Ernährung und ihrem potenziellen Einfluss auf Neoplasien des Bauchraumes.

Trotz der Implementierung nationaler Strategien zur Früherkennung maligner Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel der Vorsorgekoloskopie zum Screening auf kolorektale Raumforderungen, sind Krebserkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Häufiger sind nur die Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (Statistisches Bundesamt 2022).

Die Gesamtzahl aller Neudiagnosen der malignen Tumore des Bauchraumes betrug in Deutschland im Jahr 2020 zirka 120.000 Patienten. Insbesondere die Überlebensraten der Karzinome des oberen GI-Traktes sind mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 10-40% sehr ungünstig (Robert Koch Institut 2023). Die Primärprävention dieser malignen Erkrankungen sollte also im Fokus stehen. Dazu gehört neben der Vermeidung allgemeiner Risikofaktoren, wie Adipositas, Diabetes mellitus, körperliche Inaktivität oder der Nikotinabusus, auch die Ernährung (Robert Koch Institut 2023).

In den nationalen und internationalen Leitlinien finden sich allerdings nur wenige Empfehlungen zur Vermeidung ernährungsassoziierter Risikofaktoren, die außerdem meistens einen niedrigen Evidenzgrad aufweisen. Dies soll dargestellt werden. Es war umfassend zu überprüfen, welche Nahrungsbestandteile, Lebensmittel oder Getränke oder Diätweisen beschrieben werden, die spezifisch die Inzidenz von viszeralen Karzinomen beeinflussen könnten. Dies schließt auch Empfehlungen zur Konsummengen ein. In einer systematischen Literaturrecherche sollten die Auswirkungen von Nahrungsbestandteilen und Nährstoffen, wie Lipiden und Cholesterin, Kohlenhydraten, Ballaststoffen sowie Nahrungsmitteln (pflanzliche Lebensmittel, Fisch, Fleisch und Milchprodukten) und Getränken (Heißgetränke, zucker- oder süßstoffhaltige Getränke und Alkohol) sowie verschiedenen Ernährungsmustern auf eine mögliche Beeinflussung der Karzinominzidenz untersucht werden.

2 Methodik

Die Grundlage zur Erstellung dieser Dissertation bildete eine Literaturrecherche nach geeigneten Studien im Zeitraum der Jahre 2010 – 2020.

Begrenzt wurde die Recherche auf Arbeiten in Form von Metaanalysen und gepoolten Studien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien. Beim kolorektalen Karzinom beschränkte sich die Suche auf Metaanalysen, gepoolte Studien und Übersichtsarbeiten. Die PubMed-Datenbank wurde mit verschiedenen Suchtermen entsprechend den zu untersuchenden Karzinomen durchsucht. Die verwendeten Suchterme sind im Anhang dargestellt.

Es wurden Publikationen in diese Arbeit eingeschlossen, die die Zusammenhänge zwischen der Karzinominzidenz und den folgenden Nährstoffen und Lebensmitteln/Getränken untersuchten: Lipide, Kohlenhydrate, Ballaststoffe (inklusive Getreideprodukte), Mengen- und Spurenelemente, Vitamine (auch in Form von Nahrungsergänzungsmitteln), Salz, pflanzliche Lebensmittel (Obst, Gemüse sowie Untergruppen wie Hülsenfrüchten, Lauchgemüse, Soja etc. und Nüssen), Milchprodukte, Fisch, Fleisch, Tee, Kaffee, Softgetränke und alkoholische Getränke. Weiterhin wurden Studien eingeschlossen, die die Temperatur von Speisen/Getränken sowie verschiedene Ernährungsmuster oder -indizes hinsichtlich der Karzinominzidenz untersuchten. Es wurden sowohl regionale Arbeiten aus Hochinzidenzgebieten als auch überregionale und internationale Arbeiten eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren: Fehlende Angaben zur Inzidenz, gemeinsame Untersuchung mehrerer Tumorentitäten ohne Differenzierung (eine Ausnahme bildeten primäre Lebertumore), bereits in Metaanalysen eingeschlossene Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien ohne relevante Ergebnisse, Artikel in Fremdsprachen (außer Englisch). Insgesamt ergaben sich bei Anwendung der Suchterme und Suchfilter 685 Ergebnisse für das Ösophaguskarzinom, 1.117 Ergebnisse für das Magenkarzinom, 2.084 Ergebnisse für das hepatozelluläre Karzinom (HCC), 301 Ergebnisse für cholangiozelluläre Karzinome (CCA), 851 Ergebnisse für das Pankreaskarzinom und 992 Ergebnisse für das kolorektale Karzinom (hierbei mit Anwendung der Filter für Metaanalysen, gepoolte Arbeiten und Übersichtsarbeiten).

Nach dem Screening der Titel und Abstracts erfolgte die Durchsicht der Volltexte. Für die verschiedenen Karzinome erfüllten die folgenden Anzahlen an Arbeiten die Einschlusskriterien:

- Ösophaguskarzinom: 2 Leitlinien aus Fachgesellschaften, 1 Empfehlung anderer Institutionen, 24 Metaanalysen, 5 Kohortenstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie
- Magenkarzinom: 2 Leitlinien aus Fachgesellschaften, 1 Empfehlung anderer Institutionen, 28 Metaanalysen, 2 gepoolte Studien, 3 Kohortenstudien, 1 Fall-Kontroll-Studie
- Hepatobiliäre Tumore: 3 Leitlinien aus Fachgesellschaften, 2 Empfehlungen anderer Institutionen, 15 Metaanalysen, 2 gepoolte Studien, 25 Kohortenstudien, 3 Fall-Kontroll-Studien
- Pankreaskarzinom: 2 Leitlinien aus Fachgesellschaften, 1 Empfehlung anderer Institutionen, 37 Metaanalysen, 4 gepoolte Studien, 11 Kohortenstudien
- Kolorektales Karzinom: 3 Leitlinien aus Fachgesellschaften, 1 Empfehlung anderer Institutionen, 35 Metaanalysen, 2 gepoolte Studien, 1 Querschnittstudie

Insgesamt wurden somit 196 Studien geprüft und eingeschlossen.

Die Angaben zur Epidemiologie in Deutschland stammen vom Robert Koch-Institut (RKI). Die weltweiten Angaben wurden der Internetpräsenz der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entnommen. Die Graphiken wurden mit dem Internettool „Datawrapper“ erstellt und basieren ebenfalls auf den Angaben der WHO.

Den nationalen und internationalen Leitlinien wurden in Form einer Internetrecherche auf den Web-Präsenzen der entsprechenden Fachgesellschaften nachgegangen (Deutschland: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF], USA: National Comprehensive Cancer Network [NCCN], Europa: European Association for the Study of the Liver [EASL], UK: Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland [ACGIBI]); in derselben Form wurden auch die Empfehlungen des World Cancer Research Fund (WCRF) gefunden.

Die zum Vergleich angegebenen Ernährungsempfehlungen für Deutschland entstammen von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE). Um den Gehalt

von Nährstoffen in verschiedenen Lebensmitteln zu ermitteln, wurden der Bundeslebensmittelschlüssel des Deutschen Ernährungsberatungs- & -informationsnetzes (DEBInet) oder Nährstofftabellen aus einschlägiger Literatur genutzt.

3 Ergebnisse

3.1. Allgemeine Ernährungsempfehlungen

In diesem Kapitel sind zwei allgemeingültige Publikationen zur Ernährung zusammengefasst. Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) veröffentlichte hierzu 2014 eine Broschüre, die eine gesunde Ernährung widerspiegeln sollte.

Zum anderen sind in diesem Abschnitt die Empfehlungen des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN) für Krebsüberlebende zusammengefasst. Die spezifischen Leitlinien des NCCN bezüglich der einzelnen Tumorentitäten verweisen in der Regel zur Nachsorge auf diese Leitlinie.

Beide Empfehlungen sind nicht tumorspezifisch, sondern allgemeingültig.

Lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen in Deutschland (DGE)

In der Broschüre „Lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen in Deutschland“ (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2014) wurden wesentliche Empfehlungen zu einer vollwertigen, gesunden Ernährung beschrieben. Ziel war es, das Auftreten von Krankheiten durch diätetische Maßnahmen zu verringern. In der Leitlinie wurde die Ernährung in sieben Gruppen eingeteilt, woraus ein „gesunder“ Ernährungsplan abgeleitet wurde. Eine Übersicht dessen findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1 – Empfehlungen zur täglichen Aufnahme verschiedener Lebensmittelgruppen entsprechend des „Ernährungskreises der DGE“; Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2014)

Lebensmittel	Orientierungswerte für Erwachsene
Gruppe 1: Getreide, Getreideprodukte, Kartoffeln	täglich <ul style="list-style-type: none"> • 4-6 Scheiben (200-300 g) Brot oder 3-5 Scheiben (150-250 g) Brot und 50-60g Getreideflocken und • 1 Portion (200-250 g) Kartoffeln (gegart) oder 1 Portion (200-250 g) Nudeln (gegart) oder 1 Portion (150-180 g) Reis (gegart) Produkte aus Vollkorn bevorzugen
Gruppe 2: Gemüse und Salat	täglich <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 3 Portionen (400 g) Gemüse 300 g gegartes Gemüse und 100 g Rohkost/Salat oder 200 g gegartes Gemüse und 200 g Rohkost/Salat
Gruppe 3: Obst	täglich <ul style="list-style-type: none"> • mindestens 2 Portionen (250 g) Obst
Gruppe 4: Milch und Milchprodukte	täglich <ul style="list-style-type: none"> • 200-250 g fettarme Milch und Milchprodukte und • 2 Scheiben (50-60 g) fettarmen Käse
Gruppe 5: Fleisch, Wurst, Fisch und Eier	wöchentlich <ul style="list-style-type: none"> • 300-600 g fettarmes Fleisch (zubereitet) und fettarme Wurst und • 1 Portion (80-150 g) fettarmen Seefisch (zubereitet) und • 1 Portion (70 g) fettreichen Seefisch (zubereitet) und • bis zu 3 Eier (inkl. verarbeitetes Ei)
Gruppe 6: Öle und Fett	täglich <ul style="list-style-type: none"> • 10-15 g Öl (z.B. Raps-, Walnuss- oder Sojaöl) und • 15-30 g Margarine oder Butter
Gruppe 7: Getränke	täglich <ul style="list-style-type: none"> • rund 1,5 Liter bevorzugt energiefreie/-arme Getränke

Wesentliche Empfehlungen der DGE sind:

- Bevorzugt sollen Speisen verzehrt werden, die bezogen auf den Energiegehalt einen hohen Anteil essenzieller Nährstoffe aufweisen und pro Gewichtseinheit (in mg) wenig Energie (in kJ) liefern.
- Die Zufuhr von Ballaststoffen soll mindestens 30 g/d betragen, vorwiegend aus Vollkornprodukten sowie Kartoffeln. Die Zubereitung von Getreideprodukten sowie Kartoffeln soll möglichst fettarm erfolgen.
 - *Anmerkung: Der Ballaststoffgehalt verschiedener Lebensmittel ist auch im spezifischen Ergebnisteil in Tabellenform (Tab. 32 und Tab. 58) dargestellt.*
- Zufuhr von mindestens fünf Portionen Obst und Gemüse am Tag (entspricht zirka 650 g). Aufteilung in 3 Portionen (400 g) Gemüse und 2 Portionen (250 g) Obst.
- Tägliche Zufuhr von Milch und Milchprodukten.
- Fisch soll ein- bis zweimal in der Woche gegessen werden.
- In Maßen sollen Fleisch, Wurstwaren und Eier gegessen werden (obere Grenze zirka 300-600 g pro Woche, weißes Fleisch ist rotem Fleisch vorzuziehen).
- Geringe Zufuhr von Fett und fettreichen Lebensmitteln. Vornehmliche Verwendung pflanzlicher Öle und Fette (zum Beispiel Raps- oder Sojaöl; 60-80 g/d als obere Grenze).
- Eine Speisesalzmenge von 6 g pro Tag (zirka 1 gehäufte Teelöffel) sollte nicht überschritten werden.
- Die Flüssigkeitszufuhr pro Tag sollte rund 1,5 Liter betragen. Vornehmlich sollte es sich dabei um Wasser sowie Kräuter- oder Früchtetees handeln.
- Richtwerte für den Alkoholkonsum: 10 g pro Tag für gesunde Frauen sowie 20 g pro Tag für gesunde Männer als Maximum.

USA: NCCN Guidelines for Survivorship (1.2019)

In dieser amerikanischen Leitlinie wurden Empfehlungen zur Tumornachsorge beschrieben (National Comprehensive Cancer Network 2019f). Es werden hier keine Empfehlungen zu definierten Tumorentitäten beschrieben; spezifische Ernährungsempfehlungen für die jeweiligen Krebsarten sind den folgenden Kapiteln zu entnehmen. Da allerdings die amerikanischen NCCN-Leitlinien insbesondere zur Nachsorge auf diese „Survivorship“-Empfehlungen verweisen, sind sie hier aufgeführt. Die folgenden Empfehlungen haben, wenn nicht anders erwähnt, den Empfehlungsgrad 2a:

- Eine pflanzliche Ernährung mehrheitlich aus Obst, Gemüse und Vollkornprodukten wird empfohlen. Bezogen auf einen Teller, sollte Obst einen Anteil von circa 30% und Gemüse einen Anteil von circa 20% ausmachen. Auf Vollkornprodukte entfallen 30% und Proteine werden mit einem Anteil von 20% empfohlen.
- Der Anteil an Raffinaden oder Feinzuckern und rotem Fleisch sollte dabei geringgehalten werden. Verarbeitetes Fleisch sollte bestenfalls gänzlich gemieden werden.
- Empfohlene fetthaltige Lebensmittel: Oliven- oder Rapsöl, Avocados, Nüsse und Fisch.
- Empfohlene Kohlenhydratquellen: Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte und Vollkornprodukte.
- Empfohlene Eiweißquellen: Geflügel, Fisch, Hülsenfrüchte, fettreduzierte Milchprodukte und Nüsse.
- Bis zu drei sojahaltige Mahlzeiten pro Tag gelten als unbedenklich.
- Der BMI sollte sich idealerweise im Bereich von 18,5 - 24,9 kg/m² befinden. Bei Patienten mit mehr Muskelmasse sollte als zusätzliches Maß der Taillenumfang bestimmt werden. Dieser gibt Auskunft über das allgemeine Krankheitsrisiko im Hinblick auf Diabetes mellitus, arterielle Hypertension und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Einhalten der BMI-Grenzwerte soll über diätetische Maßnahmen, aber auch über körperliche Betätigung erreicht werden.
- Nahrungsergänzungsmittel werden nur bei nachgewiesenem Mangel empfohlen und ersetzen eine ausgewogene Ernährung nicht. Die Aufnahme von

Spurenelementen aus der Nahrung steht im Vordergrund und ist das primäre Ziel.

- *Anmerkung: Der Anteil von Spurenelementen in verschiedenen Lebensmitteln ist auch im spezifischen Ergebnisteil in Tabellenform dargestellt:*
 - *Vitamin A: Tab. 2 und Tab. 19*
 - *Vitamin B₆: Tab. 4*
 - *Folsäure: Tab. 49*
 - *Vitamin C: Tab. 19 und Tab. 51*
 - *Vitamin E: Tab. 5 und Tab. 19*
 - *Zink: Tab. 43*
 - *Magnesium: Tab. 45*
 - *Kalzium: Tab. 61*

3.2 Empfehlungen zur Vermeidung der spezifischen Tumore

3.2.1 Ösophaguskarzinom

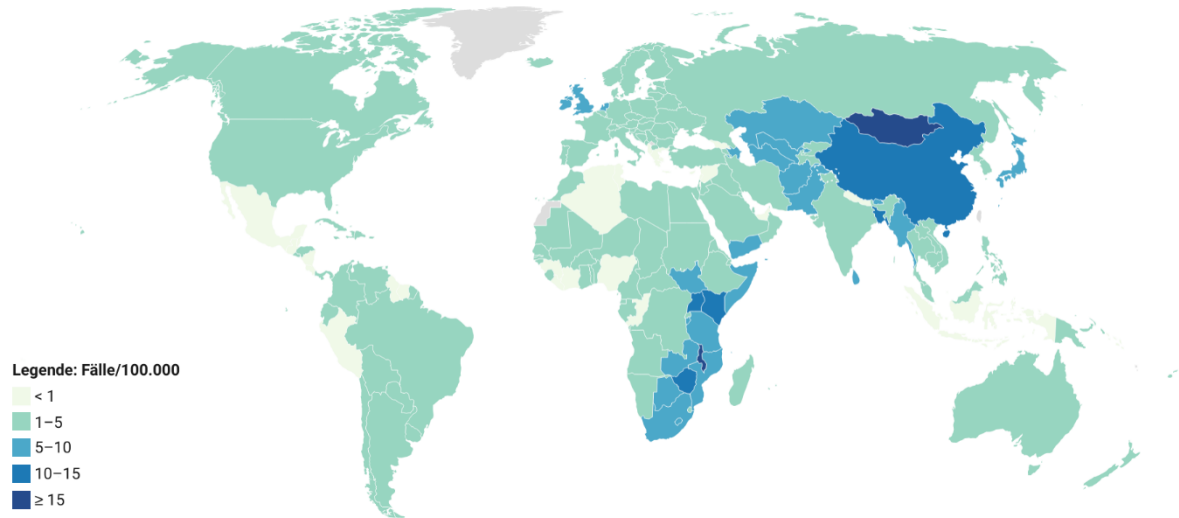
Epidemiologie

Laut Zahlen des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2020 war das Ösophaguskarzinom mit einer Anzahl von zirka 5.660 männlichen und 1.720 weiblichen Neuerkrankungen pro Jahr ein eher seltener Tumor. Die Inzidenzrate betrug zirka 2,2/100.000 für Frauen und 9,0/100.000 für Männer. Die Karzinome werden in oral gelegene Plattenepithelkarzinome (ESCC) und aboral gelegene Adenokarzinome (EAC) beziehungsweise AEG-Tumore unterteilt. Die Trennung zwischen „Adenokarzinom“ und „AEG-Tumor“ ist in der Literatur teilweise unscharf, sodass in dieser Arbeit der Einfachheit halber keine Unterscheidung stattfindet. Die Plattenepithelkarzinome machten in Deutschland zirka 40% der Ösophaguskarzinome aus. Der Anteil der Adenokarzinome ist zuletzt angestiegen auf zirka 47% mit insgesamt steigender Tendenz, sodass die Plattenepithelkarzinome eher seltener und die Adenokarzinome tendenziell häufiger werden (Robert Koch Institut 2023).

Weltweit betrachtet wurde die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) mit 6,3/100.000 beschrieben und liegt damit an elfter Stelle der neoplastischen Erkrankungen (IARC 2018). Die weltweiten Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms sind in Abbildung 1 dargestellt. Es wurde dabei nicht zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen differenziert. Aus der Abbildung wird deutlich, dass das Ösophaguskarzinom im südostafrikanischen Raum und in Asien eine höhere Inzidenz aufweist als beispielsweise auf dem amerikanischen Kontinent.

Altersstandardisierte Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms

Stand: 2018, geschlechterunabhängig



Grafik: Florian Grunert • Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC) • Erstellt mit Datawrapper

Abbildung 1 - Altersstandardisierte Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms (2018), geschlechtsunabhängig

In dem folgenden Kapitel sind Ernährungsempfehlungen der internationalen Leitlinien sowie anschließend Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien dargestellt und zusammengefasst.

3.2.1.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2018)

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus (Leitlinienprogramm Onkologie 2022b) wurde 2018 unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) aktualisiert veröffentlicht. Hinsichtlich der Ernährung fand sich eine begrenzte Menge an Empfehlungen zur Risikoreduktion der asymptomatischen Bevölkerung sowie zur Prävention. Weiterhin waren Maßnahmen zur ernährungsmedizinischen Unterstützung von Ösophaguskarzinompatienten beschrieben sowie Empfehlungen zur Nachsorge.

Risikoreduktion in der asymptomatischen Bevölkerung:

- Alkohol erhöht das Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. (*Evidenzstufe 2b*)
- Übergewicht erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. (*Evidenzstufe 2a*)
- Eine Empfehlung zur medikamentösen Prävention der Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms kann nicht gegeben werden. (*konsensbasiert*) Auch für Antioxidantien als Nahrungsergänzungsmittel [Anmerkung: Betakarotin, Vitamin A, C, E und Selen] kann keine Empfehlung ausgesprochen werden.
- Eine hohe Aufnahme von Obst und Gemüse kann zu einer Risikosenkung des Ösophaguskarzinoms beitragen. (*konsensbasiert*)

Perioperative Ernährung:

- Im Rahmen der präoperativen Risikostratifizierung soll ein Screening auf Mangelernährung erfolgen. (*konsensbasiert*)
- Patienten mit schwerer Mangelernährung, d.h. hohem metabolischen Risiko, sollen schon vor der Operation eine Ernährungstherapie erhalten, selbst wenn

die Operation verschoben werden muss. (*Evidenzstufe 1a bzw. Empfehlungsgrad A*)

- Nach Ösophagusresektion sollte aufgrund des metabolischen Risikos innerhalb von 24 Stunden mit einer enteralen Ernährung begonnen werden. Eine parenterale Supplementierung kann empfohlen werden, wenn weniger als 60-75% der Energiemenge auf enteralem Weg zugeführt werden können. (*konsensbasiert*)

Ernährung im Rahmen der Nachsorge:

- In den ersten 6 Monaten sollen regelmäßige Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus einschließlich Diätberatung erfolgen. Die Supplementierung der oralen Energiezufuhr mit Trinklösung oder sogar Sondenernährung über eine zunächst belassene Feinnadelkatheterjejunostomie (FKJ) kann empfohlen werden. (*konsensbasiert*)

Auch Patienten, die einen insgesamt unkomplizierten Verlauf haben, sind einem starken postoperativen Gewichtsverlust ausgesetzt. Um das Outcome zu verbessern, ist es somit sinnvoll, gegebenenfalls weitere Energie über die FKJ zuzuführen.

USA: NCCN Guidelines: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2019)

Das US-amerikanische National Comprehensive Cancer Network (NCCN) veröffentlichte 2019 eine überarbeitete Version der Leitlinien zu Ösophaguskarzinomen und Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (National Comprehensive Cancer Network 2019b). Im Folgenden sind die ernährungsbezogenen Empfehlungen dargestellt, die zum Zeitpunkt der bereits aufgetretenen Erkrankung gelten. Sie gliedern sich, je nach Therapiezeitpunkt, in Staging, nicht-operative Therapie und Nachsorge der Ösophaguskarzinompatienten. Es wird an dieser Stelle auf die Guidelines for Survivorship des NCCN (vgl. Kapitel 1.2) verwiesen. Dort wurden allgemeingültige Empfehlungen für die Ernährung eines Karzinompatienten beschrieben. Die folgenden Statements haben, soweit nicht anders beschrieben, mindestens den Empfehlungsgrad 2a und gelten für das Ösophaguskarzinom im Speziellen.

Ernährung im Rahmen der Diagnostik und nicht-operativen Therapie:

- Eine langfristige Beschwerdelinderung von Anorexie, Dysphagie oder einer Mangelernährung kann durch die endoskopische oder radiologisch-unterstützte Anlage eines Gastrostomas oder eines Jejunostomas erreicht werden.
- Sobald die erwartete Kalorienzufuhr <1500 kcal/d beträgt, sollte eine zusätzliche orale und/oder eine enterale Ernährung in Erwägung gezogen werden. Bei der Indikation zur Ernährungsunterstützung, können eine perkutane endoskopische Jejunostomie (PEJ) oder eine Magensonde zur adäquaten Kalorienzufuhr sinnvoll sein. Im Rahmen der operativen Versorgung kann eine PEJ platziert werden, um eine postoperative Ernährungsunterstützung gewährleisten zu können.

Ernährung im Rahmen der Nachsorge:

- Unterernährung/Malabsorption:
 - Das Gewicht ist nach einer Ösophagektomie regelmäßig zu kontrollieren, um einen konstanten Verlauf sicherzustellen, da ein progressiver Gewichtsverlust in den ersten 6 Monaten postoperativ zu erwarten ist.

- Auf eine Unterernährung ist vor allem in den ersten 6 Monaten postoperativ zu achten.
 - Vitamin B-, Folsäure-, Vitamin D- und Kalziumkontrollen können dazu in Erwägung gezogen werden.
- Verzögerte Magenentleerung:
 - Die Nahrungsaufnahme sollte eher aus kleinen Portionen bestehen und häufiger erfolgen (beispielsweise 5 kleine Mahlzeiten pro Tag).
 - Große Anteile an Fett und Ballaststoffen in der Nahrung sollten minimiert werden.
- Dumping Syndrom:
 - Die Nahrungsaufnahme sollte über den Tag verteilt erfolgen (beispielsweise 5 kleine Mahlzeiten pro Tag).
 - Der Anteil an Proteinen und Ballaststoffen sollte möglichst hoch sein. Der Anteil an einfachen Kohlenhydraten und konzentrierten Süßstoffen sollte gering sein.
 - Die Flüssigkeitsaufnahme während des Essens sollte vermieden werden.
- Ein gesundes Körpergewicht soll für den Rest des Lebens gehalten werden.
- Die Ernährung soll eine pflanzliche Basis aufweisen, allerdings unter Berücksichtigung möglicher Modifikationen hinsichtlich der Behandlungsfolgen (Dumping Syndrom, Magenentleerungsstörungen, Unterernährung).
- Der Alkoholkonsum soll beschränkt werden.

Im Hintergrundtext dieser Leitlinie wurden ebenfalls Risikofaktoren beschrieben, die sich weitestgehend mit der S3-Leitlinie decken. Sie sind nun aufgelistet, gehören allerdings nicht zu den Empfehlungen.

- Tabak- und Alkoholkonsum sind Hauptrisikofaktoren für Plattenepithelkarzinome, wobei Tabakkonsum ebenfalls ein moderater Risikofaktor für Adenokarzinome ist.
- Fettleibigkeit und ein hoher BMI sind die größten Risikofaktoren für Adenokarzinome des Ösophagus.

3.2.1.2 Empfehlungen anderer Institutionen

World Cancer Research Fund – Diet, nutrition, physical activity and oesophageal cancer (2016, überarbeitet 2018)

Die Empfehlungen des World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2018c) beschreiben vor allem exogene Faktoren, die das Auftreten von Ösophaguskarzinomen begünstigen oder verringern und wurden 2018 überarbeitet veröffentlicht. Der Übersichtlichkeit halber sind nun die Empfehlungen des continuous update project (CUP)-Panels angegeben, was eine Art des Expertenkonsens beschreibt:

- Adipositas: ein hoher Körperfettanteil (gemessen anhand des Body-Mass-Index (BMI), des Hüftumfangs und des Taillen-Hüften-Verhältnisses) ist eine überzeugende Ursache für Adenokarzinome des Ösophagus.
- Alkohol: der Konsum an alkoholischen Getränken ist eine überzeugende Ursache für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.
- Mate: ein regelmäßiger Konsum von Mate-Tee (z.B. in Süd-Amerika) ist eine mögliche Ursache für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.
- Obst: es besteht nur eine begrenzte Evidenz, dass ein höherer Obstkonsum das Risiko Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zu entwickeln senkt.
- Gemüse: es besteht nur eine begrenzte Evidenz, dass ein höherer Gemüsekonsum das Risiko Adeno- und Plattenepithelkarzinome des Ösophagus zu entwickeln senkt.
- Verarbeitetes Fleisch: es besteht nur eine begrenzte Evidenz, dass ein höherer Konsum an verarbeitetem Fleisch das Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus steigert.

3.2.1.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Um die Einflüsse von ernährungsassoziierten Risiko- oder Einflussfaktoren auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Insgesamt fanden sich hierzu 24 Metaanalysen, fünf Kohortenstudien und eine Fall-Kontroll-Studie.

Nahrungsbestandteile

Kohlenhydrate

Hinsichtlich des Einflusses von Kohlenhydraten auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen wurde eine Metaanalyse (Xuan et al. 2020) aus 13 Fall-Kontroll-Studien gefunden.

In den gepoolten Ergebnissen zeigte sich ein inverser Zusammenhang (OR = 0,63; 95% KI: 0,51-0,78; P < 0,001) zwischen einer nicht näher definierten hohen Kohlenhydrataufnahme und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (unabhängig vom histologischen Typ). In der Subgruppenanalyse nach histologischem Typ bestätigten sich die Zusammenhänge sowohl für das EAC (OR = 0,57; 95% KI: 0,42-0,78; P < 0,001) als auch für das ESCC (OR = 0,67; 95% KI: 0,45-0,98; P = 0,037). Diese Zusammenhänge waren statistisch signifikant. Es bestand eine hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Ein etwaiger Aufnahmebereich der höchsten oder niedrigsten Zufuhr kann nur unsicher beschrieben werden, da nicht in allen eingeschlossenen Studien die höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmemengen klar definiert wurden. Soweit angegeben lag die höchste Zufuhr im Bereich von ≥ 340 g/d oder > 256 g/d und die niedrigste Aufnahme wurde mit < 264 g/d und in einer anderen eingeschlossenen Arbeit mit < 212 g/d angegeben.

Anhand des Ergebnisses dieser Metaanalyse retrospektiver Arbeiten kann lediglich geschlussfolgert werden, dass möglicherweise eine unklar hohe Kohlenhydrataufnahme die relative Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms verringert. Der Evidenzgehalt ist gering und prospektive Arbeiten mit der gleichen Fragestellung stehen aus.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass eine hohe Kohlenhydrataufnahme das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (unabhängig vom histologischen Subtyp) verringern könnte. Die Ergebnisse basieren auf Fall-Kontroll-Studien. Prospektive Arbeiten stehen aus.

Ballaststoffe

Zum Einfluss der Aufnahme von Ballaststoffen auf die Entwicklung von Ösophaguskarzinomen wurde eine Metaanalyse gefunden. Sun et al. (2017) untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Ballaststoffen sowie der Barrett-Ösophagus- und der Ösophaguskarzinominzidenz. Das Auftreten eines Barrett-Ösophagus und die Karzinominzidenz (unabhängig der Histologie) waren hierbei die gemeinsame Zielgröße der Metaanalyse. Die Autoren schlossen insgesamt 15 Fall-Kontroll-Studien ein.

Es ergab sich eine Odds Ratio von 0,52 (95% KI: 0,43-0,64) im Vergleich der höchsten versus der niedrigsten Aufnahmekategorie für das Auftreten eines Barrett-Ösophagus und eines Ösophaguskarzinoms. Die Aufnahmekategorien wurden nicht näher definiert und es bestand eine hohe Heterogenität der eingeschlossenen Arbeiten in der Gesamtauswertung.

Das Auftreten eines Barrett-Ösophagus und das Ösophaguskarzinomrisiko unabhängig von der Histologie gemeinsam zu untersuchen, war eigentlich nicht zielführend, da sich die (darin ebenfalls eingeschlossenen) ESCCs nicht auf dem Boden einer Barrett-Metaplasie entwickeln, sondern die EACs. Das Ergebnis der Gesamtauswertung ist somit nicht vernünftig zu verwerten und die Heterogenität zwischen den Arbeiten kann qualitativ erklärt werden.

In der Subgruppenanalyse wurden die inversen Korrelationen für beide Tumoruntergruppen (EAC: OR = 0,50; 95% KI: 0,37-0,67; ESCC: OR = 0,53; 95% KI: 0,31-0,90) sowie für das Auftreten des Barrett-Ösophagus (OR = 0,42; 95% KI: 0,29-0,61) bei unklar hoher Ballaststoffzufuhr bestätigt. Das Maß der Heterogenität bei den Tumorsubtypen blieb jedoch weiterhin hoch.

Es erfolgte daraufhin die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Hier zeigte sich vor allem, dass die Aufnahmemengen teilweise gar nicht oder aber mit großen Unterschieden angegeben wurden. Die höchste Aufnahme lag im Bereich von 21,3 g/d bis >36 g/d und die niedrigste wurde mit <25 g/d bis 8 g/d angegeben.

Wenn man dies nun in Bezug zur täglichen Aufnahmeempfehlung der DGE setzt (>30 g/d an Ballaststoffen), wird deutlich, dass die 30 g/d teilweise gar nicht erreicht wurden.

Für den Nachweis eindeutiger protektiver Effekte wäre eine höhere Aufnahme in den eingeschlossenen Studien wünschenswert gewesen. Die inversen Korrelationen der Metaanalyse dürfen nicht mit gesicherten protektiven Effekten gleichgesetzt werden. Aktuelle prospektive Studien waren zu diesem Thema ebenfalls nicht zu finden.

Merke: Es bestehen Hinweis aus Fall-Kontroll-Studien, dass eine hochnormale Ballaststoffzufuhr das Auftreten eines EAC und eines ESCC verringern könnte. Prospektive Arbeiten stehen aus.

Lipide und Cholesterin

Zum Einfluss der Lipid- und Cholesterinaufnahme auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen fand sich je eine Metaanalyse (He et al. 2017a; Jin et al. 2019a).

- Lipide

He et al. (2017) untersuchten die Auswirkungen der mit der Nahrung zugeführten Fettsäuren hinsichtlich des Risikos der histologischen Subtypen des Ösophaguskarzinoms. Sie schlossen insgesamt 17 Fall-Kontroll-Studien ein sowie zwei prospektive Kohortenstudien.

Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der ESCC-Inzidenz und der Fettsäurezufuhr.

Das relative Auftreten eines EAC hingegen wurde durch eine nicht klar definierte hohe Gesamtfettsäurezufuhr erhöht (RR = 1,96; 95% KI: 1,14-2,50). Hierbei spielten vor allem die hohe Zufuhr gesättigter Fettsäuren (RR = 1,88; 95% KI: 1,28-2,77) und in geringem Maße auch die hohe Aufnahme einfach-ungesättigter Fettsäuren (RR = 1,70; 95% KI: 1,01-2,84) eine Rolle. Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren korrelierten nicht signifikant mit dem EAC-Auftreten. Es bestand eine hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Da sich auch keine klaren Mengenangaben zur höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmekategorie fanden, erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. In wenigen der eingeschlossenen Studien wurden vernünftige Angaben zu den verglichenen Aufnahmen gemacht. Diese betragen für die Gesamtfettzufuhr 160 g/d bis 106 g/d in der höchsten und 27 g/d bis 95 g/d in der niedrigsten Kategorie. Die Spannweite ist entsprechend groß und kann die Heterogenität zumindest zum Teil erklären.

Aufgrund der beschriebenen Mängel, wie der großen Aufnahmespanne sowie dem geringen Anteil an prospektiven Arbeiten und der insgesamt heterogenen Studienlage, wäre eine Evidenz als gering zu bewerten. Weitere Studien werden für fundierte Aussagen benötigt.

Merke: Der Einfluss der Lipidaufnahme auf das Risiko eines Adenokarzinoms des Ösophagus ist bei heterogener Datenlage unklar.

Ein Einfluss auf die Inzidenz eines Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus wurde nicht nachgewiesen.

- Cholesterin

In der Metaanalyse von Jin et al. (2019) wurde der Einfluss der Cholesterinzufuhr auf das Auftreten von Ösophaguskarzinomen untersucht. Es wurden zwölf Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen.

In den gepoolten Ergebnissen korrelierte eine nicht näher definierte hohe Cholesterinaufnahme umgekehrt (OR = 1,42; 95% KI: 1,19-1,70; P < 0,001) mit dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (unabhängig des histologischen Subtyps). Die Subgruppenanalyse nach EAC oder ESCC bestätigte für beide histologischen Typen die beschriebenen inversen Korrelationen (EAC: OR = 1,53; 95% KI: 1,08-2,16; P = 0,018 und ESCC: OR = 1,39; 95% KI: 1,16-1,68; P < 0,001). Zur Ermittlung der Aufnahmebereiche „hoch“ und „niedrig“ erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. In nur zwei der Einzelstudien wurden Angaben hierzu getätigt und die höchste Aufnahme lag im Bereich von >420 mg/d bis 490 mg/d, während die niedrige Aufnahmekategorie mit dem Bereich von <250 mg/d bis 260 mg/d angegeben wurde.

Da es sich bei den eingeschlossenen Arbeiten lediglich um Fall-Kontroll-Studien handelte, werden zur Bestätigung und zur Interpretation des Ergebnisses prospektive Arbeiten benötigt, die bis dato nicht zu finden waren. Einen relativ hohen Cholesteringehalt (300 – 3000 mg pro 100 g des Lebensmittels) weisen zum Beispiel Innereien oder Kaviar auf. Einen etwas geringeren Cholesterinanteil (50 – 150 mg pro 100 g des Lebensmittels) haben zum Beispiel Schweinefleisch, Gouda oder Austern (Senser und Souci 2004).

Merke: In einer Metaanalyse aus Fall-Kontroll-Studien wurde gezeigt, dass eine hohe Cholesterinzufuhr das Auftreten eines Ösophaguskarzinoms unabhängig vom histologischen Subtyp erhöhen kann. Prospektive Arbeiten stehen aus.

Vitamine

Zum Einfluss verschiedener Vitamine auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms fanden sich vier Metaanalysen (Bo et al. 2016; Cui et al. 2018; Li und Zhang 2020; Qiang et al. 2018).

- Vitamin A

Li und Zhang (2020) untersuchten mittels einer Metaanalyse die Zusammenhänge zwischen der Vitamin A-Aufnahme und der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms. Es wurden 13 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Die höchste Aufnahme von Vitamin A korrelierte im Vergleich zu einer niedrigen Zufuhr invers mit dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (OR = 0,79; 95% KI: 0,63-0,99) mit einer hohen Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Es fanden sich keine Angaben zu den aufgenommenen Mengen.

In der Subgruppenanalyse nach histologischem Typ bestand ein umgekehrter Zusammenhang bei hoher Zufuhr nur für die EAC-Inzidenz (OR = 0,58; 95% KI: 0,47-0,73). Das ESCC-Auftreten wurde nicht signifikant beeinflusst.

Es ergeben sich somit Hinweise, dass eine (nicht näher definierte) hohe Vitamin A-Zufuhr speziell das EAC-Auftreten verringern könnte. Prospektive Arbeiten sollten dies jedoch reproduzieren.

Höhere Mengen an Vitamin A (vergleiche Tabelle 2) sind vor allem in tierischen Lebensmitteln enthalten (Leber, Wurstwaren, Fisch oder Käse. Vorstufen des Vitamins (β -Carotine) sind ebenfalls in pflanzlichen Produkten (wie Paprika, Kürbis oder Karotten) enthalten. Es handelt sich um ein fettlösliches Vitamin, sodass bei pflanzlichen Quellen zur Aufnahme eine geringe Menge von zum Beispiel 1 Teelöffel Öl notwendig ist. Tierische Quellen hingegen enthalten von Natur aus genug Fett. Ein gängiger Faktor für die Umwandlung von pflanzlichem β -Carotin in Vitamin A beträgt in etwa 6:1 – 12:1 (6-12 μ g β -Carotin = 1 μ g Retinol/Vitamin A). Es würden somit entsprechend höhere Mengen an pflanzlichen Produkten benötigt. (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021).

Merke: Es besteht eine geringe Evidenz aus Fall-Kontroll-Studien, dass eine unklar hohe Zufuhr von Vitamin A die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms (speziell eines EAC) verringern kann.

Ein Einfluss auf das Auftreten eines ESCC wurde nicht nachgewiesen.

Tab. 2 – Vitamin A-Gehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)

Lebensmittel	Menge an Vitamin A/100 g des Lebensmittels
Kalbsleber, gebraten	24,8 mg (Vitamin A)
Bauernleberwurst	8,1 mg (Vitamin A)
Gemüsepaprika, rot	2,1 mg (β -Carotin)
Kürbis, gegrillt	0,6 mg (β -Carotin)

- B-Vitamine und Folsäure

Qiang et al. (2018) untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse die Zusammenhänge der diätetischen Zufuhr von Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure und der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen. Sie schlossen insgesamt 21 Arbeiten in die Auswertung ein.

- Vitamin B₆

In der Untersuchung von Qiang et al. zum Vitamin B₆ aus zwölf Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien war eine hohe Zufuhr (versus eine niedrige Zufuhr) von Vitamin B₆ mit einer verringerten Ösophaguskarzinominzidenz verbunden (OR = 0,59; 95% KI: 0,52-0,66). Sowohl für das Auftreten eines EAC als auch für die ESCC-Inzidenz wurde dies mittels Subgruppenanalyse bestätigt (EAC: OR = 0,58; 95% KI: 0,49-0,68 und ESCC: OR = 0,47; 95% KI: 0,33-0,67). In der getrennten Auswertung der eingeschlossenen Fall-Kontroll- beziehungsweise Kohortenstudien ergaben sich ebenfalls inverse Korrelationen bei beiden Studiendesigns. Die Autoren beschrieben in einer nicht-linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung

(Referenzkategorie 0,7 mg/d; vgl. Tab. 3) eine signifikante Reduktion ($P < 0,05$) der Karzinominzidenz ab einer Zufuhr von $\geq 2,0$ mg/d mit weiteren Abnahmen der Auftretenswahrscheinlichkeit bei höheren Aufnahmen.

Tab. 3 – Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Vitamin B₆-Aufnahme und der Ösophaguskarzinominzidenz; entnommen und angepasst nach Qiang et al. (2018)

Vitamin B ₆ -Aufnahme	OR (95% KI)
0,7 mg/d	1,00 (Referenz)
1,2 mg/d	0,96 (0,97-1,00)
1,4 mg/d	0,93 (0,88-0,99)
2,0 mg/d	0,82 (0,76-0,88)
2,4 mg/d	0,67(0,59-0,75)
3,0 mg/d	0,55 (0,44-0,67)
pro 1 mg/d	0,84 (0,80-0,89)
P-Wert	0,015

Da die Anzahl der eingeschlossenen Kohortenstudien gering war, besteht eine geringe Evidenz, dass eine hohe Aufnahme von Vitamin B₆ das Risiko eines Ösophaguskarzinoms unabhängig vom histologischen Subtyp senken kann. Für eine fundierte Empfehlung wird eine größere Menge an prospektiven Arbeiten benötigt.

Merke: Es besteht möglicherweise ein umgekehrter Zusammenhang zwischen der Vitamin B₆-Aufnahme und der Ösophaguskarzinominzidenz. Die Evidenz basiert vornehmlich auf Fall-Kontroll-Studien.

Die DGE empfiehlt für Erwachsene eine Zufuhr von 1,6 mg/d. Zur Verringerung der Ösophaguskarzinominzidenz würden - sollten weitere Arbeiten bestätigen, dass sich bei zirka 2 mg/d die Inzidenz verringert - knapp höhere Mengen als von der DGE vorgeschlagen benötigt. Vollkorngetreide, Haselnüsse, rote Paprika, Makrelen sowie Schweinefleisch seien laut der DGE gute Vitamin B₆-Lieferanten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Tabelle 4 zeigt, wieviel Vitamin B₆ in den entsprechenden Lebensmitteln enthalten ist.

Tab. 4 – Vitamin B₆-Gehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Vitamin B₆/100 g des Lebensmittels
Vollkornbrötchen	0,24 mg
Haselnuss	0,66 mg
Gemüsepaprika, rot	0,45 mg
Makrele, geräuchert	0,31 mg
Schweinefleisch	0,27 mg

○ Vitamin B₁₂

Anhand von acht Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien untersuchten Qiang et al. (2018) ebenfalls die Zusammenhänge zwischen der Vitamin B₁₂-Aufnahme und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms. Im Vergleich der höchsten Aufnahmekategorie versus der niedrigsten zeigte sich eine gesteigerte Odds Ratio für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms ungeachtet des histologischen Typs (OR = 1,30; 95% KI: 1,05-1,62), wobei eine hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien bestand. In der Subgruppenanalyse nach histologischem Typ bestand ebenfalls eine positive Korrelation beim EAC (OR = 1,47; 95% KI: 1,02-2,11), nicht jedoch beim ESCC. Die Korrelationen konnten in den eingeschlossenen Kohortenstudien nicht bestätigt werden. Eine Referenzgruppe wurde nicht angegeben. In den eingeschlossenen Studien lag, soweit diese

Angaben tätigten, die höchste Aufnahme im Bereich von 4,95 µg/d bis >10 µg/d und die Niedrigste wurde mit ≤6,4 µg/d und an anderer Stelle mit 0,55 µg/d beschrieben. Es wird hier ein deutlicher Unterschied mit Überschneidungen zwischen den höchsten und niedrigsten angegebenen Konsummengen deutlich, der wahrscheinlich zur Heterogenität beigetragen hat. Es ist nicht möglich eine sinnvolle mengenbezogene Empfehlung zur Vitamin B₁₂-Aufnahme zu geben.

Merke: Es bestehen Hinweise aus Fall-Kontroll-Studien, dass eine unklar hohe Vitamin B₁₂-Aufnahme möglicherweise die Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (vor allem das Auftreten eines EAC) erhöht.

○ Folsäure

Um die Zusammenhänge der Folsäurezufuhr und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms zu untersuchen, schlossen Qiang et al. (2018) insgesamt 21 Arbeiten (19 Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) in ihre Metaanalyse ein.

Sie zeigten, dass eine hohe Zufuhr von Folsäure invers mit der Ösophaguskarzinominzidenz (OR = 0,62; 95% KI: 0,56-0,68) verbunden war. In der Subgruppenanalyse bestätigten sich die Zusammenhänge sowohl in den jeweils unterschiedlichen Studiendesigns als auch für die beiden histologischen Karzinomtypen (EAC: OR = 0,60; 95 % KI: 0,51-0,69 und ESCC: OR = 0,61; 95% KI: 0,61; 95% KI: 0,51-0,73). Es bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien.

Die Vergleichsgruppen wurden nicht angegeben. In den eingeschlossenen Studien betrug die höchste Aufnahme je nach Einzelarbeit >164 µg/d bis 566 µg/d und die niedrigste Zufuhr lag im Bereich von <104,5 µg/d bis ≤318 µg/d. Hieraus ergibt sich eine große Spannweite. Da teilweise die höchste Aufnahmekategorie in der einen Arbeit geringer ist als die niedrigste Zufuhr in einer anderen Arbeit, lässt sich auch an dieser Stelle nur schlussfolgern, dass eine unklar hohe Zufuhr möglicherweise die Karzinominzidenz verringert. Der Verzehr folsäurehaltiger Nahrung könnte empfohlen werden. Die DGE beschreibt, dass gute Folatlieferanten unter anderem

grünes Blattgemüse, Tomaten, Hülsenfrüchte, Nüsse und Vollkornprodukte sowie Kartoffeln und Leber seien.

Für die Zukunft wäre es interessant zu ermitteln, ab welcher Menge an Folsäure die Karzinominzidenz wirklich beeinflusst wird. Bestenfalls sollte dies anhand prospektiver Arbeiten geschehen.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass eine unklar hohe Folsäurezufuhr möglicherweise die Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (unabhängig der Histologie) verringert.

- Vitamin C

Bo et al. (2015) untersuchten im Rahmen ihrer Metaanalyse die Zusammenhänge zwischen der Vitamin C-Aufnahme und der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms. Sie schlossen die Ergebnisse von 19 Fall-Kontroll-Studien und einer Kohortenstudie ein.

Eine hohe Aufnahme von Vitamin C korrelierte im Vergleich zu einer niedrigen mit einem geringeren Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (OR = 0,58; 95% KI: 0,49-0,68). Es wurde eine moderate Heterogenität der eingeschlossenen Studien beschrieben. In der Subgruppenanalyse bestätigten sich diese Ergebnisse sowohl für die ESCC- als auch für die EAC-Inzidenz (ESCC: OR = 0,62; 95% KI: 0,48-0,72 und EAC: OR = 0,60; 95% KI: 0,45-0,79). Aufgrund der beschriebenen Heterogenität erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Speziell bei den verglichenen höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmemengen fiel eine große Spannweite auf, die qualitativ die heterogenen Ergebnisse erklären kann. Die höchste Aufnahme wurde mit 88 mg/d oder >310 mg/d angegeben und die niedrigste lag im Bereich von 29 mg/d bis <168 mg/d. Ein Referenzbereich lässt sich aus den sich überschneidenden Aufnahmebereichen nicht bilden. Somit kann, wie im vorherigen Abschnitt auch, lediglich geschlussfolgert werden, dass eine unklar hohe Aufnahme von Vitamin C möglicherweise die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms verringern kann.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass eine unklar hohe Aufnahme von Vitamin C möglicherweise die Inzidenz von Ösophaguskarzinomen (unabhängig der Histologie) verringert. Die Zusammenhänge basieren weitestgehend auf Fall-Kontroll-Studien.

- Vitamin E

Cui et al. (2018) untersuchten in einer Metaanalyse die Zusammenhänge zwischen der Vitamin E-Aufnahme und der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen. Sie schlossen zwölf Arbeiten (eine Kohortenstudie und elf Fall-Kontroll-Studien) in ihre Untersuchung ein.

In der Gesamtanalyse zeigten die Autoren, dass eine (unklar hohe) diätetische Vitamin E-Aufnahme umgekehrt mit dem Ösophaguskarzinomaufreten korrelierte (OR = 0,47; 95% KI: 0,36-0,60; P < 0,001). In der Subgruppenanalyse wurde zwischen den beiden histologischen Typen EAC und ESCC differenziert. Auch hier waren die inversen Zusammenhänge bei einer hohen Vitamin E-Aufnahme jeweils signifikant (EAC: OR = 0,66; 95% KI: 0,49-0,88; P = 0,005 sowie ESCC: OR = 0,29; 95% KI: 0,18-0,44; P < 0,001). Es bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Im Rahmen der Durchsicht dieser Arbeiten fiel auf, dass in lediglich vier der eingeschlossenen Studien Vergleichs- beziehungsweise Referenzgruppen beschrieben wurden. Hier lag der höchste Aufnahmebereich zwischen 9,6 mg/d bis >16 mg/d an Vitamin E und der Niedrigste betrug 4,9 mg/d bis <8 mg/d.

Anhand dieser Daten könnte allenfalls spekuliert werden, ob sich eine Reduktion der Karzinominzidenz ab einer Aufnahme von >10-16 mg/d an Vitamin E einstellt, wobei diese Mengenangaben maßgeblich auf den unvollständigen Angaben der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien beruhen.

Die DGE empfiehlt eine tägliche Zufuhr von zirka 14 mg/d an Vitamin E für Erwachsene, die in Deutschland auch weitestgehend eingehalten würde. Es wäre somit spannend zu untersuchen (sollten die Aufnahmebereiche der übrigen Einzelstudien ähnlich gewesen sein), inwieweit sich eine höhere Vitamin E-Zufuhr auf das Karzinomaufreten auswirkt und ob daraus ein größerer protektiver Effekt entstehen würde. Ein prospektives Studiendesign wäre hierfür wünschenswert.

Merke: Aus einer Metaanalyse (weitestgehend Fall-Kontroll-Studien) ergaben sich Hinweise, dass eine hohe Vitamin E-Aufnahme die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms verringern könnte.

Vitamin E ist vermehrt in Nüssen (Haselnüssen oder Mandeln) und Samen (Sonnenblumenkerne oder Leinsamen) und daraus hergestellten Ölen enthalten. Tierische Lebensmittel hingegen enthalten im Vergleich dazu wenig Vitamin E. Tabelle 5 spiegelt den Vitamin E-Gehalt ausgewählter Lebensmittel wider.

Tab. 5 – Vitamin E-Gehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Vitamin E/100 g des Lebensmittels
Haselnuss	24,5 mg
Leinsamen	16 mg
Sonnenblumenöl	62,2 mg
Lachs	2,4 mg

Nahrungsmittel und Getränke

In diesem Kapitel sind Einflüsse von Nahrungsmitteln und Getränken auf Ösophaguskarzinome zusammengefasst. Auch die Auswirkungen der Temperatur von Speisen und Getränken wurden untersucht.

Pflanzliche Lebensmittel

Zum Einfluss von Obst und Gemüse auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms wurden zwei Metaanalysen (Li et al. 2014; Liu et al. 2013) gefunden. Weiterhin fanden sich drei Kohortenstudien (Hashemian et al. 2017; Hashemian et al. 2018; Nieuwenhuis und van den Brandt 2018b) zum Einfluss von Nüssen und eine Fall-Kontroll-Studie (Jin et al. 2019b) zum Einfluss von rohem Knoblauch.

- Obst und Gemüse

Die Zusammenhänge zwischen der Obst- und Gemüsezufuhr und der Inzidenz von Ösophaguskarzinomen wurden von Li et al. (2014) und Liu et al. (2013) im Rahmen von Metaanalysen untersucht.

Li et al. untersuchten speziell die Zusammenhänge für EACs und schlossen insgesamt zwölf Arbeiten (neun Fall-Kontroll-Studien und drei Kohortenstudien) ein. Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse dieser Arbeit.

Tab. 6 – Zusammenhänge zwischen der Obst- und Gemüsezufuhr und dem Auftreten eines EAC; nach Li et al. (2014)	
Hohe versus niedrige Aufnahme	RR (95% KI)
Obst und Gemüse (kombiniert)	0,68 (0,49-0,93)
Gemüse (einzeln)	0,76 (0,59-0,96)
Obst (einzeln)	0,73 (0,55-0,98)

Wie in der Tabelle dargestellt, ergaben sich umgekehrte Korrelationen zwischen dem EAC-Auftreten und der hohen (versus niedrigen) Obst- beziehungsweise Gemüseaufnahme. Es bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Genaue Referenzkategorien wurden nicht angegeben, sodass die einzelnen eingeschlossenen Arbeiten dahingehend geprüft wurden. Es zeigte sich, dass die Einzelstudien oft verschiedene Einheiten zur Aufnahmemenge nutzten. Auch mögliche Confounder (wie zum Beispiel dem Vorliegen einer Refluxerkrankung, die einen Risikofaktor für das EAC darstellt) wurden nicht durchweg berücksichtigt. Somit ist es nicht sinnvoll, einen etwaigen Aufnahmebereich zur höchsten beziehungsweise niedrigsten Zufuhr anzugeben, da dieser nicht repräsentativ wäre. In zukünftigen Arbeiten sollten auch die Risikofaktoren für das Auftreten eines EAC besser berücksichtigt werden. Bei geringer Evidenz, die maßgeblich auf den eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien beruht, wird dennoch der Konsum von Obst und Gemüse empfohlen – ob dies jedoch wirklich direkt mit der Ösophaguskarzinominzidenz korreliert, oder ob ein indirekter Effekt durch eine gesündere Lebensweise bei hohen Aufnahmen von pflanzlichen Produkten („wer viel Obst und Gemüse isst, lebt auch gesünder“) besteht, kann spekuliert werden.

Merke: Möglicherweise verringert ein unklar hoher Konsum von Obst und Gemüse das Risiko eines EAC. Die Zusammenhänge basieren weitestgehend auf Fall-Kontroll-Studien.

In der zweiten Metaanalyse wurden von Liu et al. speziell die Zusammenhänge zwischen der Obst- und Gemüsezufuhr und dem Auftreten eines ESCC untersucht. Sie schlossen dazu insgesamt 32 Arbeiten (fünf Kohortenstudien und 27 Fall-Kontroll-Studien) ein.

In den gepoolten Ergebnissen zeigte sich, dass sowohl der hohe Konsum von Gemüse als auch eine hohe Obstaufnahme mit einer geringeren relativen Inzidenz des ESCC zusammenhängen (Gemüse: RR = 0,56; 95% KI: 0,45-0,69 und Obst: RR = 0,53; 95% KI: 0,44-0,64). In der Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass die Zusammenhänge beim Obst sowohl für Fall-Kontroll- als auch für

Kohortenstudien bestanden. Beim Gemüse war dies nur für die Subgruppe der Fall-Kontroll-Studien und nicht für Kohortenstudien der Fall.

Da auch in dieser Arbeit keine Referenzgruppen beschrieben wurden, erfolgte die Durchsicht der Arbeiten mit der Prüfung nach Angaben in „Gramm pro Tag“, um etwaige Aufnahmebereiche festzulegen. Beim Obst betrug die höchste angegebene Zufuhr 180 g/d bis 326 g/d und die niedrigste lag im Bereich von 0 bis 100 g/d. Die hohe Menge an Gemüse wurde mit >200 g/d bis >400 g/d angegeben. Der niedrige Aufnahmebereich betrug 0 bis 76 g/d.

Zur Reduktion der ESCC-Inzidenz wird somit eine Aufnahme von >180 g/d an Obst und >200 g/d an Gemüse vorgeschlagen. Dies entspricht etwa einem Apfel (zirka 150-200 g) oder knapp zwei Orangen (zirka 130-180 g pro Frucht). Eine Gurke (Gemüse) wiegt zirka 300-400 g, sodass in etwa eine halbe Gurke pro Tag dem Vorschlag entspräche.

Merke: Möglicherweise verringert ein hoher Konsum von Obst und Gemüse das Risiko eines ESCC. Eine Zufuhr von >180 g/d an Obst und >200 g/d an Gemüse kann vorgeschlagen werden.

Im konsensbasierten Statement der deutschen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2022b) wird ebenfalls der Konsum von Obst und Gemüse empfohlen. Eine Angabe zur Aufnahmemenge war auch hier nicht zu finden:

S3-Leitlinie: Eine hohe Aufnahme von Obst und Gemüse kann zu einer Risikosenkung des Ösophaguskarzinoms beitragen. (*konsensbasiert*)

Wie oben dargestellt, scheinen die Zusammenhänge für das ESCC stärker zu sein als beim EAC. Der allgemeingehaltene Leitlinienempfehlung wird sich mit den beschriebenen Hinweisen angeschlossen.

- Nüsse

Der Zusammenhang zwischen dem Nusskonsum und dem Auftreten von Ösophaguskarzinomen wurde in drei Kohortenstudien (Hashemian et al. 2017; Hashemian et al. 2018; Nieuwenhuis und van den Brandt 2018b) untersucht. In Kurzform sind die Ergebnisse auch in der Tabelle 7 am Ende des Abschnitts zu finden.

Nieuwenhuis und van den Brandt untersuchten diese Zusammenhänge prospektiv im Rahmen der Netherlands Cohort Study mit einer Teilnehmerzahl von 120.852 über einen Zeitraum von 20,3 Jahren. Es wurden 133 ESCC-Patienten und 200 EAC-Patienten identifiziert. Ein hoher Gesamtkonsum von Nüssen (>10 g/d) war im Vergleich zu Nicht-Konsumenten mit einem signifikant verringerten ESCC-Auftreten verbunden (HR = 0,54; 95% KI: 0,30-0,96; P = 0,05). In den Nuss-Untergruppen wurde dieser Zusammenhang für die Zufuhr von Baumnüssen (zum Beispiel Mandeln, Haselnüsse oder Walnüsse) bestätigt. Die Hazard Ratio betrug im Vergleich der „Zufuhr versus keine Zufuhr“ 0,56 (95% KI: 0,35-0,90). Der Erdnuss- oder Erdnussbutterkonsum beeinflusste die ESCC-Inzidenz nicht. In dieser Arbeit ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen jeglichem Nusskonsum und dem EAC-Auftreten (Nieuwenhuis und van den Brandt 2018b).

Hashemian et al. untersuchten dieselbe Fragestellung in der prospektiven amerikanischen NIH-AARP Diet and Health Study (566.407 Teilnehmer; 323 ESCC-Patienten; 966 EAC-Patienten; Follow-up: 15,5 Jahre). Sie beschrieben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmekategorie von Nüssen oder Erdnussbutter und der EAC-beziehungsweise ESCC-Inzidenz (Hashemian et al. 2017).

Dieselbe Arbeitsgruppe um Hashemian et al. führte eine weitere Kohortenstudie in einem ESCC-Hochinzidenzgebiet im nordöstlichen Iran durch. In die Golestan Cohort Study wurden insgesamt 50.045 Teilnehmer eingeschlossen. Im Follow-up von 6,7 Jahren wurden 280 ESCC-Patienten identifiziert. Es wurden keine EAC-Patienten eingeschlossen. Die Referenzkategorie wurde aus Nicht-Konsumenten gebildet und mit einer hohen Zufuhr von $3,84 \pm 3,23$ g/1000 kcal/d verglichen. In dieser kategorisierten Untersuchung korrelierte die hohe Aufnahme mit einer verringerten relativen ESCC-Inzidenz (HR = 0,60; 95% KI: 0,39-0,93; P = 0,02). Dieser Zusammenhang war signifikant (Hashemian et al. 2018).

Letztlich muss bei der Mengenangabe „pro 1000 kcal“ bedacht werden, dass dabei die Menge repräsentiert wird, die in einem 1000-kcal-Anteil der Nahrung enthalten ist. Zwar lassen sich so standardisierte Vergleiche ziehen, allerdings ist die Angabe nicht wirklich praktikabel, da der Energiegehalt der Nahrung erst zurückgerechnet werden muss. Weiterhin können die Ergebnisse aus dem iranischen Hochinzidenzgebiet nicht zur globalen Betrachtung herangezogen werden.

Merke: Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen dem Nusskonsum und dem ESCC-Auftreten der Kohortenstudien stimmen nicht überein und werden somit als „unklar“ bewertet.

Ein Einfluss des Nusskonsums auf die EAC-Inzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Tab. 7 – Einfluss der Aufnahme von Nüssen und Nussprodukten auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms

(hohe versus niedrige Aufnahme):

Autor (Jahr); Art d. Arbeit n = Anzahl der Karzinom- patienten	Nüsse:
Nieuwenhuis, van den Brandt (2018); KS n (EAC) = 200 n (ESCC) = 133	EAC: — ESCC: ▼
Hashemian et al. (2017); KS n (EAC) = 966 n (ESCC) = 323	EAC: — ESCC: —
Hashemian et al. (2018); KS n (ESCC) = 280	ESCC: ▼
<i>Legende: KS = Kohortenstudie; EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</i>	
<i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i>	

- Roher Knoblauch

Jin et al. (2019) untersuchten mittels einer Fall-Kontroll-Studie in einer chinesischen Population retrospektiv die Zusammenhänge des Konsums von rohem Knoblauch und der Ösophaguskarzinominzidenz. Es wurde nicht nach histologischen Subtypen getrennt.

Sie schlossen 8.019 gesunde Kontrollpersonen und 2.969 Ösophaguskarzinompatienten ein. Im Vergleich zu Nicht-Konsumenten (Referenzkategorie) entwickelten Personen, die ≥ 2 Mal/Woche rohen Knoblauch zu sich nahmen, seltener ein Ösophaguskarzinom (OR = 0,68; 95% KI: 0,57-0,80; P <0,001). Die genaue Aufnahmemenge wurde in dieser Arbeit nicht definiert. Für eine evidenzbasierte Empfehlung ist das Vorliegen von nur einer Arbeit aus China trotz der vergleichsweise großen Teilnehmer- und Fallzahl nicht ausreichend. Die Ergebnisse weiterer Arbeiten sind abzuwarten.

Merke: Die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rohem Knoblauch und der Inzidenz des Ösophaguskarzinoms sind bei dem Vorliegen von nur einer retrospektiven Arbeit nicht abschließend geklärt.

Fisch

Zum Einfluss der Fischzufuhr auf die Entwicklung von Ösophaguskarzinomen und den histologischen Subtypen fanden sich vier Metaanalysen (Han et al. 2013; Jiang et al. 2016; Salehi et al. 2013; Zhu et al. 2014b). Tabelle 8 fasst die Charakteristika und Ergebnisse zusammen.

Tab. 8 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Fischkonsums auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Jiang et al. (2016)	3 KS 17 FKS	Inverse Korrelation zwischen einem hohen Fischkonsum und der Ösophaguskarzinominzidenz (unabhängig der Histologie): RR = 0,69 (0,57-0,85) Inverse Korrelation für das ESCC-Auftreten: RR = 0,73 (0,58-0,92) Keine signifikanten Zusammenhänge für das EAC-Auftreten.
Zhu et al. (2014)	7 KS 28 FKS	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms ungeachtet des histologischen Typs.
Han et al. (2013)	3 KS 21 FKS	Inverse Korrelation zwischen einem hohen Fischkonsum und der ESCC-Inzidenz: RR = 0,81 (0,66-0,99) Keine signifikanten Zusammenhänge für das EAC-Auftreten.
Salehi et al. (2013)	1 KS 16 FKS	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms ungeachtet des histologischen Typs.

Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Wie die Tabelle zeigt, sind die Ergebnisse der Metaanalysen nicht eindeutig. In den Arbeiten von Jiang et al. und Han et al. wurde jeweils ein umgekehrter Zusammenhang zwischen einem nicht näher definierten hohen Fischkonsum und dem Ösophaguskarzinomaufreten beschrieben. In der Analyse nach histologischem Subtyp zeigte sich dies vor allem für die Inzidenz der ESCCs. Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurde ebenfalls deutlich, dass die inversen Korrelationen vor allem auf den Ergebnissen der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien basierten (Daten in der Tabelle nicht dargestellt). Für die eingeschlossenen Kohortenstudien ergaben sich keine durchweg signifikanten Zusammenhänge. In Anbetracht der Tatsache, dass die Ergebnisse der Metaanalysen nicht übereinstimmen und etwaige Korrelationen weitestgehend auf retrospektiven Arbeiten beruhen, wurde auf eine Durchsicht der Arbeiten (zum Beispiel zur Darstellung von Aufnahmespannweiten) verzichtet. Ein maßgeblicher Einfluss auf die ESCC-Inzidenz durch die Zufuhr von Fisch wird somit nicht angenommen.

Das EAC-Auftreten korrelierte in keiner der hier angeführten Metaanalysen mit dem Fischkonsum.

Merke: Aufgrund nicht eindeutiger Ergebnisse ist eine Risikoreduktion des Ösophaguskarzinoms durch Fisch bei der jetzigen Datenlage nicht zu bestätigen.

Fleisch

Dieses Kapitel ist aufgeteilt in den Einfluss von nicht-verarbeitetem Fleisch (zum Beispiel rotes Fleisch und Geflügel) und den des Konsums von verarbeitetem Fleisch (zum Beispiel Wurst- oder Schinkenprodukte) auf die Entstehung des Ösophaguskarzinoms. Da jeweils nur die Ergebnisse aus Metaanalysen vorgestellt werden, muss (zur Vermeidung einer Überinterpretation) bedacht werden, dass teils identische Studien in mehrere Metaanalysen eingeschlossen wurden.

- Rotes Fleisch

Zum Einfluss von nicht-verarbeitetem rotem Fleisch auf die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms wurden vier Metaanalysen (Choi et al. 2013; Salehi et al. 2013; Zhao et al. 2019; Zhu et al. 2014b) gefunden. Die Tabelle 9 gibt Aufschluss über die Charakteristika und Ergebnisse der entsprechenden Arbeiten:

Tab. 9 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von rotem Fleisch auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Zhao et al. (2019)	3 KS 22 FKS	<p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie) <i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien.</i></p> <p style="text-align: center;">RR = 1,44 (1,20-1,72); P < 0,0001</p> <p>Positive Korrelation sowohl für das EAC- als auch für das ESCC-Auftreten <i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien.</i></p> <p style="text-align: center;">EAC: RR = 1,66 (1,12-2,46); P = 0,01</p> <p style="text-align: center;">ESCC: RR = 1,74 (1,12-2,69); P = 0,01</p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge in Kohortenstudien.</p>

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Zhu et al. (2014)	3 KS 12 FKS	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie). RR = 1,55 (1,22-1,96) Positive Korrelation für das ESCC-Auftreten. RR = 1,86 (1,31-2,66) Keine signifikanten Zusammenhänge für das EAC-Auftreten.
Salehi et al. (2013)	2 KS 12 FKS	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie). RR = 1,40 (1,09-1,81) Positive Korrelation für das ESCC-Auftreten. RR = 1,63 (1,00-2,63) Keine signifikanten Zusammenhänge für das EAC-Auftreten.
Choi et al. (2013)	4 KS 23 FKS	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie). RR = 1,38 (1,17-1,64) Positive Korrelation für das ESCC-Auftreten. RR = 1,55 (1,10-2,17) Positive Korrelation für das EAC-Auftreten. RR = 1,42 (1,02-1,98)
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</i></p>		

Wie in der Tabelle dargestellt, ergibt sich die Tendenz, dass eine hohe Zufuhr von rotem Fleisch (also zum Beispiel Rind- oder Schweinefleisch) mit einem erhöhten Auftreten von Ösophaguskarzinomen zusammenhängt. Beim ESCC waren die

Zusammenhänge stärker als beim EAC, da die Metaanalysen übereinstimmend eine positive Korrelation zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und der ESCC-Inzidenz beschrieben. Für das EAC war dies in nicht allen Metaanalysen der Fall. Ebenfalls fiel auf, dass die Zusammenhänge vor allem auf eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien basierten und nicht in allen Subgruppenanalysen für Kohortenstudien bestätigt werden konnten. Genaue Angaben zu den Vergleichsgruppen wurden seitens der Autoren nicht getätigt. Exemplarisch erfolgte die Durchsicht der von Zhao et al. eingeschlossenen Arbeiten. Hier fiel auf, dass häufig verschiedene Einheiten miteinander verglichen wurden. Es wurden beispielsweise Arbeiten eingeschlossen, in denen die niedrigste Aufnahmekategorie „monatlich“ bis ≤ 2 Mahlzeiten pro Woche betrug und der höchste Konsum mit ≥ 1 Mahlzeit pro Woche oder an anderer Stelle mit >7 Mahlzeiten pro Woche angegeben wurde. Eine Angabe zur Standardmenge einer Mahlzeit war nicht zu finden. In lediglich vier der eingeschlossenen Arbeiten war eine greifbare Beschreibung in „g/d“ zu finden. Der höchste Aufnahmebereich betrug >157 bis >269 g/d und der niedrigste ≤ 74 oder <107 g/d (Zhao et al. 2019). In den anderen Metaanalysen, worin teils die gleichen Einzelstudien eingeschlossen wurden, ergab sich ein ähnliches nicht-einheitliches Bild der zugeführten Mengen. Eine klare Empfehlung hieraus abzuleiten, wäre nicht sinnvoll. Zusammengefasst zeigte sich eine mögliche Steigerung des Ösophaguskarzinomrisikos durch eine hohe Zufuhr von rotem Fleisch. Vor allem die Inzidenz des ESCC wurde beeinflusst und die Zusammenhänge beruhten überwiegend auf den Daten der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien. Aufgrund der vergleichsweise geringen Anzahl an prospektiven Arbeiten sollten zukünftig Studien im prospektiven Ansatz durchgeführt werden – bestenfalls würden auch vergleichbare Einheiten des Konsums genutzt.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass ein unklar hoher Konsum von rotem Fleisch mit einem erhöhtem Ösophaguskarzinomaufreten zusammenhängt. Die Zusammenhänge waren stärker für das ESCC als für das EAC und basierten weitestgehend auf eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien.

- Geflügel

In drei Metaanalysen (Jiang et al. 2016; Salehi et al. 2013; Zhu et al. 2014b) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Geflügelprodukten und der Ösophaguskarzinominzidenz untersucht.

Jiang et al. schlossen insgesamt elf Arbeiten (neun Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) in ihre Metaanalyse ein. Salehi et al. identifizierten insgesamt neun Arbeiten (acht Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie). In beiden Arbeiten ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Geflügelkonsum und der Ösophaguskarzinominzidenz unabhängig des histologischen Subtyps (Jiang et al. 2016; Salehi et al. 2013).

In die Metaanalyse von Zhu et al. wurden insgesamt zwölf Arbeiten (zehn Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) eingeschlossen. Die Autoren beschrieben, dass eine hohe Zufuhr von Geflügel invers mit der relativen Inzidenz des Ösophaguskarzinoms (unabhängig vom histologischen Subtyp) zusammenhing (RR = 0,83; 95% KI: 0,72-0,96). Eine genaue Definition der Vergleichsgruppen war nicht zu finden. In der Subgruppenanalyse nach ESCC beziehungsweise EAC bestätigte sich der umgekehrte Zusammenhang nur beim ESCC (RR = 0,73; 95% KI: 0,60-0,89) und nicht beim EAC-Auftreten. Die Zusammenhänge basierten vor allem auf Fall-Kontroll-Studien, während sich der Auswertung der Kohortenstudien keine signifikanten Ergebnisse einstellten (Zhu et al. 2014b).

Aufgrund der nicht eindeutigen Ergebnisse der drei Metaanalysen sind die Zusammenhänge als „unklar“ zu werten. Ein hoher Geflügelkonsum steigerte das Karzinomrisiko nicht, ein protektiver Einfluss ist allerdings ebenso wenig belegt.

Merke: Eine eindeutige Reduktion der Ösophaguskarzinominzidenz durch einen hohen Geflügelkonsum wurde nicht nachgewiesen.

- Verarbeitetes Fleisch

In den vier Metaanalysen (Choi et al. 2013; Salehi et al. 2013; Zhao et al. 2019; Zhu et al. 2014b), die bereits im Abschnitt „rotes Fleisch“ angeführt wurden, wurden ebenfalls die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von verarbeitetem Fleisch (also zum Beispiel Wurst oder Schinkenprodukte) und dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms untersucht. Die Tabelle 10 stellt die Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen dar.

Tab. 10 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Zhao et al. (2019)	3 KS 19 FKS	<p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie) <i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien.</i></p> <p style="text-align: center;">RR = 1,50 (1,22-1,85); P < 0,001</p> <p>Positive Korrelation für das ESCC-Auftreten <i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien.</i></p> <p style="text-align: center;">ESCC: RR = 1,42 (1,03-1,97); P = 0,03</p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge für die EAC-Inzidenz sowie in der Auswertung der Kohortenstudien.</p>
Zhu et al. (2014)	3 KS 12 FKS	<p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie).</p> <p style="text-align: center;">RR = 1,33 (1,04-1,69)</p> <p>Positive Korrelation für das EAC-Auftreten.</p> <p style="text-align: center;">RR = 1,23 (1,01-1,50)</p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge für das ESCC-Auftreten.</p>

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Salehi et al. (2013)	2 KS 15 FKS	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie). RR = 1,41 (1,13-1,76) Positive Korrelation für das EAC-Auftreten. RR = 1,37 (1,05-1,78) Keine signifikanten Zusammenhänge für das ESCC-Auftreten.
Choi et al. (2013)	4 KS 23 FKS	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Ösophaguskarzinom-inzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie). RR = 1,32 (1,08-1,62) Positive Korrelation für das EAC-Auftreten. RR = 1,38 (1,07-1,78) Keine signifikanten Zusammenhänge für das ESCC-Auftreten.
<i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</i>		

Es wurden ähnliche Ergebnisse publiziert, wie beim roten Fleisch. Auch hier ergab sich die Tendenz einer gesteigerten Ösophaguskarzinominzidenz bei nicht näher definiertem hohen versus niedrigen Konsum von verarbeitetem Fleisch. In der Subgruppenanalyse nach Studiendesign wurde gezeigt, dass dieser Zusammenhang nur für Fall-Kontroll-Studien galt, während ein hoher Konsum in Kohortenstudien das relative Risiko nicht signifikant beeinflusste. Anders als beim roten Fleisch zeigte sich hier allerdings kein eindeutiges Bild bei den histologischen Typen. In drei der vier Metaanalysen (Choi et al., Salehi et al. und Zhu et al.) wurde beschrieben, dass die relative EAC-Inzidenz gesteigert würde, während das ESCC-Auftreten nicht signifikant beeinflusst wurde. In der vierten Arbeit (Zhao et al.) trat genau das Umgekehrte ein – es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der

relativen ESCC-Inzidenz bei einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch, während sich für das EAC-Auftreten keine signifikanten Zusammenhänge ergaben.

Aufgrund der erneut nicht eindeutigen Zusammenhänge der Subgruppenanalysen und den bereits im Abschnitt „rotes Fleisch“ aufgefallenen unterschiedlichen Einheiten zu Mengenangaben, wurde auf eine Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten bezüglich der zugeführten Mengen in den Einzelstudien verzichtet.

In diesem Abschnitt wurde eine mögliche Steigerung des Ösophaguskarzinomrisikos durch einen erhöhten Konsum von verarbeitetem Fleisch beschrieben. Wie im vorherigen Abschnitt basieren die Angaben auf Fall-Kontroll-Studien, was wiederum den Evidenzgehalt mindert. Ob die Risikosteigerung eher das Adenokarzinom als das Plattenepithelkarzinom betrifft, wird spekuliert.

Merke: Möglicherweise wird die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms durch einen unklar hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch erhöht. Die Zusammenhänge basieren auf retrospektiven Arbeiten. Die spezifischen Auswirkungen auf die histologischen Typen des Ösophaguskarzinoms können bei nicht eindeutigen Ergebnissen der Metaanalysen nur spekuliert werden.

Milchprodukte

Die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Milchprodukten und der Ösophaguskarzinominzidenz wurden in zwei Metaanalysen (Li et al. 2016; Zhang et al. 2019) untersucht.

Zhang et al. (2019) untersuchten die Auswirkungen der Aufnahme fermentierter Milchprodukte auf das Karzinomrisiko. Zu den fermentierten Milchprodukten zählen zum Beispiel Butter, Käse, Joghurt und Sauermilchprodukte – also Erzeugnisse, denen (im Rahmen der Fermentation) Bakterien oder Enzyme unter anderem zur Haltbarkeitserhöhung hinzugefügt werden. Zum Ösophaguskarzinom schlossen sie insgesamt vier retrospektive Studien ein und es fand keine getrennte Untersuchung nach ESCC oder EAC statt. Die (nicht näher definierte) „Zufuhr“ von fermentierten Milchprodukten (im Vergleich zu „keiner Zufuhr“) korrelierte invers mit dem Auftreten eines Ösophaguskarzinoms (OR = 0,64; 95% KI: 0,54-0,77).

In der anderen Metaanalyse wurden von Li et al. (2016) spezifisch die Zusammenhänge zwischen der ESCC-Inzidenz und der Aufnahme von Milchprodukten (hierzu zählten in dieser Arbeit: Milch, Käse, Joghurt und Butter) untersucht. Sie schlossen zwei prospektive Kohortenstudien und 17 Fall-Kontroll-Studien ein. Weder die hohe noch die niedrige Zufuhr der beschriebenen Produkte korrelierte mit dem ESCC-Auftreten. Die Inzidenz der EACs wurde in dieser Arbeit nicht spezifisch betrachtet (Li et al. 2016).

Aufgrund verschiedener untersuchter Parameter (fermentierte Milchprodukte bei Zhang et al. und verschiedene andere Milchprodukte bei Li et al.) und Zielgrößen (Ösophaguskarzinome im Gesamten bei Li et al. und ESCCs im Speziellen bei Zhang et al.) sind die Arbeiten nicht miteinander vergleichbar. Eine Empfehlung anhand dieser undurchsichtigen Daten geben zu wollen, wäre allenfalls vage.

Merke: Aufgrund einer nicht eindeutigen Datenlage ist der Einfluss von Milchprodukten auf die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms nicht abschließend geklärt.

Es besteht die Möglichkeit, dass der regelmäßige Konsum von fermentierten Milchprodukten eine Rolle bei der Verringerung der Karzinominzidenz spielen könnte.

Getränke (Alkohol und Heißgetränke)

Die Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluss verschiedener Getränke auf die Inzidenz des Ösophaguskarzinoms erfolgt der Übersicht halber in mehreren Abschnitten.

- Alkohol

Die Zusammenhänge zwischen dem Konsum alkoholischer Getränke und der Ösophaguskarzinominzidenz wurden in einer groß angelegten Metaanalyse (Yu et al. 2020) untersucht. In diese Arbeit wurde eine große Menge an Arbeiten eingeschlossen, woraus sich eine Gesamtzahl von >30.000 Ösophaguskarzinompatienten ergab. Die Ergebnisse und Charakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tab. 11 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von alkoholischen Getränken auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI) <i>(hohe versus niedrige Zufuhr)</i>
Yu et al. (2020)	<p>EC: 12 KS 27 FKS</p> <p>ESCC: 7 KS 37 FKS</p> <p>EAC: 4 KS 9 FKS</p>	<p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Alkoholkonsum und der Ösophaguskarzinominzidenz (Gesamtauswertung, unabhängig von der Histologie):</p> <p style="text-align: center;">RR = 3,67 (2,89-4,67)</p> <p>Positive Korrelationen ebenfalls für die Subgruppen Bier, Wein und Spirituosen.</p> <p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Alkoholkonsum und der ESCC-Inzidenz:</p> <p style="text-align: center;">RR = 5,11 (3,60-7,25)</p> <p>Positive Korrelationen ebenfalls für die Subgruppen Bier, Wein und Spirituosen.</p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge für die EAC-Inzidenz.</p>
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; EC = Ösophaguskarzinom (unabhängig des histologischen Typs); EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</i></p>		

Wie anhand der Ergebnisse deutlich wird, steigerte ein hoher Alkoholkonsum im Vergleich zu einem niedrigen die relative Ösophaguskarzinominzidenz. Speziell für das ESCC ergaben sich positive Zusammenhänge bei der hohen Zufuhr, während das EAC-Auftreten nicht signifikant beeinflusst wurde. In der Subgruppenanalyse, getrennt nach Studiendesign, bestätigten sich die positiven Korrelationen beim hohen Alkoholkonsum sowohl für Fall-Kontroll- als auch für Kohortenstudien (hier nicht dargestellt). Das ESCC-Auftreten wurde durch einen hohen Spirituosenkonsum stärker erhöht als durch eine hohe Zufuhr von Bier oder Wein,

wobei alle drei Alkoholika mit einer relativen Inzidenzerhöhung korrelierten. Ein Getränk wurde unabhängig von der Art des Alkohols mit einer Alkoholmenge von 12,5 g/d definiert. Eine Referenzgruppe wurde nicht angegeben. Im Rahmen der Durchsicht der eingeschlossenen Kohortenstudien zeigte sich, dass die niedrigste Aufnahmekategorie in den Einzelstudien stets mit 0 g/d angegeben wurde, sodass „keine Zufuhr“ in diesem Fall als (niedrige) Referenzkategorie angenommen wird. Die Angaben der eingeschlossenen Arbeiten zur höchsten Zufuhr lagen im Bereich von 75 g/d bis 220 g/d für Ösophaguskarzinome unabhängig des histologischen Typs und im Bereich von 40 g/d bis 65 g/d beim ESCC.

Es wird somit angenommen, dass speziell das Risiko eines ESCC durch übermäßigen Alkoholkonsum ansteigt. Eine Menge von 40 bis 65 g/d entspräche zirka 3-4 alkoholischen Getränken pro Tag. In der deutschen Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2022b) wurde beschrieben, dass eine Steigerung auch bei geringeren Mengen wahrscheinlich sei.

S3-Leitlinie: Alkohol erhöht das Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. (Evidenzstufe 2b)

Im Hintergrundtext der Leitlinie wurde auf eine Metaanalyse von Islami et al. (2011) verwiesen. Hieraus ging hervor, dass bereits ein leichter Alkoholkonsum von <12,5 g/d im Vergleich zu keinem Konsum mit einer gesteigerten ESCC-Inzidenz verbunden war (RR = 1,31; 95% KI: 1,10-1,57) und ein schwerer Konsum von ≥50 g/d das relative Risiko weiter erhöhte (RR = 4,89; 95% KI: 3,84-6,23).

In Zusammenschau der Ergebnisse der Metaanalyse von Yu et al. sowie der Studie aus der Leitlinie wird sich der Empfehlung der Leitlinie angeschlossen – der Alkoholkonsum kann somit als gesicherter Risikofaktor eines ESCC angesehen werden. Unter den alkoholischen Getränken zeigte sich, dass sowohl Bier als auch Wein und Spirituosen die Inzidenz steigerten, wobei die Zusammenhänge für Spirituosen am stärksten waren.

Merke: Ein hoher Alkoholkonsum steigert die ESCC-Inzidenz. Zur Minimierung des Risikos der Karzinomentwicklung sollte ein täglicher Konsum, insbesondere von Spirituosen, vermieden werden.

Ein überzeugender Einfluss auf das EAC-Auftreten durch Alkohol wurde nicht nachgewiesen.

- Tee und Kaffee

Es wurden zwei Metaanalysen (Zhang et al. 2018; Zheng et al. 2012) und eine Kohortenstudie (Zamora-Ros et al. 2014) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Tee- beziehungsweise Kaffeekonsum und der Ösophaguskarzinominzidenz untersucht wurden.

Zheng et al. (2012) untersuchten grünen Tee im Speziellen und schlossen in ihre Metaanalyse zwei Kohortenstudien und acht Fall-Kontroll-Studien ein. Zhang et al. (2018) untersuchten die Zusammenhänge des Kaffeekonsums und der Karzinominzidenz. Sie schlossen elf Studien (zwei Kohortenstudien und neun Fall-Kontroll-Studien) in die Auswertung ein. In beiden Arbeiten konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Tee- oder Kaffeekonsum und der Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms ermittelt werden (Zhang et al. 2018; Zheng et al. 2012).

Auch in der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Studie fanden Zamora-Ros et al. (2014) keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Tee oder Kaffee und der Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms. Sie untersuchten die Daten von insgesamt 442.143 Teilnehmern, woraus sich im Follow-up von 11,1 Jahren eine Anzahl von 339 Ösophaguskarzinompatienten ergab.

Merke: Ein Einfluss auf die Ösophaguskarzinominzidenz durch den vermehrten Konsum von Tee oder Kaffee wurde nicht nachgewiesen.

Ernährungsmuster & Einflüsse der Zubereitungsart

Um nicht nur einzelne Lebensmittel oder Nährstoffe zu betrachten, wurde ebenfalls geprüft, inwiefern sich bestimmte Diätmuster oder Ernährungsweisen auf die Ösophaguskarzinominzidenz auswirken.

Westliches/Gesundes Diätmuster und das Auftreten eines ESCC

Liu et al. (2014) untersuchten im Rahmen einer Metaanalyse die Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an ein „westliches“ und an ein „gesundes“ Ernährungsmuster und dem ESCC-Auftreten. Das westliche Muster stellt dabei eine tendenziell ungesunde Ernährungsweise dar. Sie schlossen insgesamt neun Fall-Kontroll-Studien ein. Die nachfolgende Tabelle 12 fasst die Charakteristika der Ernährungsweisen und die Ergebnisse der Metaanalyse zusammen.

Tab. 12 – Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Ernährung und der Inzidenz eines ESCC; entnommen und angepasst nach Liu et al. (2014)	
Gesundes Muster	Westliches Muster
(+) Frisches Gemüse	(+) hochfetthaltige Lebensmittel
(+) Obst	(+) rotes Fleisch
(+) Ballaststoffe	(+) verarbeitete Lebensmittel
(+) Antioxidantien (zum Beispiel Vitamin C, Vitamin E, Phytosterole)	(+) Vermehrter Anteil an proinflammatorischen Fettsäuren
(-) hochfetthaltige Milchprodukte	(-) Obst
(-) verarbeitete Lebensmittel	(-) Gemüse
(-) rotes Fleisch	(-) Ballaststoffe
Höchste versus niedrigste Adhärenz an das entsprechende Muster:	
Inverse Korrelation zwischen einer hohen Adhärenz an das gesunde Muster und der ESCC-Inzidenz. OR = 0,29; 95% KI: 0,22-0,36	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer „westlichen“ Ernährungsweise und der ESCC-Inzidenz
<i>Legende: (+) = hohe Zufuhr des entsprechenden Lebensmittels; (-) = niedrige Zufuhr des entsprechenden Lebensmittels</i>	

Anhand der Ergebnisse lässt sich ableiten, dass eine gesunde Ernährungsweise die Inzidenz des ESCC verringern könnte. Die eingeschlossenen Arbeiten wiesen eine moderate Heterogenität auf. Die Ergebnisse der Einzelstudien waren weitestgehend übereinstimmend und unterstützen diese Korrelation. Qualitativ kann die Heterogenität auf methodische Unterschiede der eingeschlossenen Arbeiten (zum Beispiel keine einheitliche Definition des gesunden Musters) zurückzuführen sein. Letztlich wird auch nicht gänzlich auszuschließen sein, dass es sich um

indirekte Effekte (zum Beispiel eine gesunde Diät als Indikator eines gesunden Lebensstils) handelt, die bereits beim Obst- und Gemüsekonsum spekuliert wurden.

Merke: Eine „gesunde Ernährungsweise“ mit einem hohen Anteil an Obst, Gemüse und Ballaststoffen verringert möglicherweise das ESCC-Auftreten.

Ein wesentlicher Einfluss einer „westlichen Diät“ (mit hohen Anteilen an Fleisch, verarbeiteten Produkten und fetthaltigen Lebensmitteln) auf die ESCC-Inzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Mediterrane Diät

Im Rahmen der amerikanischen NIH–AARP Diet and Health Study untersuchten Li et al. (2013b) die Zusammenhänge zwischen der Adhärenz an eine mediterrane Diät und der Ösophaguskarzinominzidenz. In dieser Studie gab es insgesamt 494.968 Teilnehmer. Nach einem Follow-up von zirka elf Jahren wurden 215 ESCC-Patienten und 633 EAC-Patienten identifiziert.

Die mediterrane Diät wurde anhand des alternate Mediterranean Diet Score (aMED) gemessen und ist gekennzeichnet durch eine hohe Aufnahme von Obst und Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen, Vollkornprodukten und Fisch sowie einem niedrigen Konsum von rotem oder verarbeitetem Fleisch. Ein moderater Alkoholkonsum (zirka 1-2 Getränke pro Tag; 5-25 g/d) wirkt sich in diesem Score nicht negativ aus.

Es ergab sich eine umgekehrte Korrelation zwischen einem hohen aMED-Score und dem ESCC-Auftreten. Im Vergleich von 7-9 Punkten versus 0-2 Punkten im aMED betrug die Hazard Ratio für die Entwicklung eines ESCC 0,44 (95% KI: 0,22-0,88; P = 0,03). Die EAC-Inzidenz wurde nicht signifikant beeinflusst. Ein protektiver Einfluss einer mediterranen Diät zur Verringerung der ESCC-Inzidenz scheint somit möglich. Bei dem Vorliegen nur einer Arbeit gilt es, dieses Ergebnis jedoch zunächst zu reproduzieren.

Merke: Eine hohe Adhärenz an eine mediterrane Diät kann möglicherweise die ESCC-Inzidenz verringern. Ein Einfluss auf das EAC-Auftreten wurde nicht nachgewiesen.

Bei dem Vorliegen von nur einer Arbeit sollte das Ergebnis zunächst reproduziert werden.

Temperatur von Speisen und Getränken

Die Zusammenhänge zwischen der Temperatur verschiedener Speisen und Getränke und der Ösophaguskarzinominzidenz untersuchten Andrici und Eslick (2015) sowie Chen et al. (2015b) jeweils im Rahmen einer Metaanalyse. Tabelle 13 veranschaulicht die Ergebnisse.

Andrici und Eslick identifizierten 23 Arbeiten, die die Einschlusskriterien erfüllten und Chen et al. fassten die Ergebnisse aus 39 Arbeiten zusammen.

In beiden Arbeiten wurde in den gepoolten Ergebnissen jeweils ein positiver Zusammenhang zwischen dem Konsum heißer Speisen und Getränke und der Ösophaguskarzinominzidenz beschrieben (Andrici und Eslick: OR = 1,90; 95% KI: 1,46-2,48; $P < 0,01$ und Chen et al: OR = 1,82; 95% KI: 1,53-2,17). Übereinstimmend zeigten beide Publikationen auch, dass die Zusammenhänge lediglich beim ESCC bestanden. Für die EAC-Inzidenz bestanden keine signifikanten Korrelationen. Beide Arbeiten wiesen eine moderate bis hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien auf. Diese lässt sich relativ einfach qualitativ begründen. Zum einen wurden Speisen und Getränke gemeinsam untersucht. Weiterhin wurden teilweise „warm versus kalt“ oder aber eine nicht näher definierte hohe Zufuhr heißer Lebensmittel einer niedrigen Zufuhr heißer Lebensmittel gegenübergestellt. Rückschlüsse auf die Menge beziehungsweise auf eine bestimmte Temperatur, ab der das Karzinomrisiko ansteigt, lassen sich hieraus nicht ableiten.

Als mechanische Grundlage dieser Ergebnisse verwiesen Chen et al. auf Arbeiten, aus denen hervorging, dass durch die thermische Verletzung der ösophagealen Schleimhaut die Barrierefunktion gestört wird. Somit würde Karzinogenen der Übertritt in das umliegende Gewebe erleichtert (Tobey et al. 1999). Auch der inflammatorische Prozess durch die thermische Schleimhautschädigung an sich könne die Tumorentstehung begünstigen (Mirvish 1995).

Die These, dass eine hohe Temperatur insbesondere die Schleimhaut der oberen Abschnitte des Ösophagus schädigen kann, erscheint schlüssig und stellt einen möglichen Pathomechanismus zur Entwicklung eines ESCC dar.

Merke: Möglicherweise erhöht ein hoher Konsum heißer Speisen und Getränke die Ösophaguskarzinominzidenz, speziell die des ESCC.

Tab. 13 – Einfluss der Temperatur von Speisen/Getränken auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	
<i>(hohe versus niedrige Aufnahme):</i>	
Autor (Jahr); Art d. Arbeit	Heiße Speisen/Getränke
Andrici, Eslick (2015); MA	EC: ▲ EAC: — ESCC: ▲
Chen et al. (2015); MA	EC: ▲ EAC: — ESCC: ▲
<p><i>Legende: MA = Metaanalyse; EC = Ösophaguskarzinom (ungeachtet des histologischen Typs); EAC = Adenokarzinom des Ösophagus; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus</i></p>	
<p><i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i></p>	

3.2.1.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Zur Reduktion der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus sollte ein täglicher Alkoholkonsum vermieden werden. Ein hoher Konsum von Spirituosen beeinflusst die Inzidenz stärker als der Konsum von Bier oder Wein.
- Zu nicht-ernährungsbedingten Risikofaktoren für das Adenokarzinom des Ösophagus zählen Übergewicht, gastroösophagealer Reflux sowie das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus.
- Bei den Angaben zu Nahrungsbestandteilen und Nährstoffen handelte es sich vor allem um (gepoolte) Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien. Die Anzahl an prospektiven Arbeiten war gering. Es ließen sich folgende Tendenzen ableiten:
 - Mögliche Verringerung der Inzidenz durch eine hohe Zufuhr von Ballaststoffen, Vitamin A, Vitamin B₆, Vitamin C, Vitamin E und Folsäure
 - Unklare Zusammenhänge für Lipide und Kohlenhydrate
- Ein hoher Obst- und Gemüsekonsum kann das Risiko eines Ösophaguskarzinoms potenziell senken. Die Zusammenhänge waren stärker für das Plattenepithelkarzinom als für das Adenokarzinom. Eine Zufuhr von mindestens 180 g/d an Obst und mindestens 200 g/d an Gemüse wird vorgeschlagen.
- Tendenziell kann ein erhöhter Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch das Risiko von Ösophaguskarzinomen erhöhen. Für die histologischen Subtypen waren die Ergebnisse inkonstant. Ein eindeutig protektiver Einfluss von Geflügel wurde nicht gezeigt.
- Mechanische oder chemische Schleimhautschädigungen (zum Beispiel durch einen hohen Konsum hochprozentiger alkoholischer Getränke oder den Konsum sehr heißer Lebensmittel) sind ein möglicher Pathomechanismus bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus.

3.2.2 Magenkarzinom

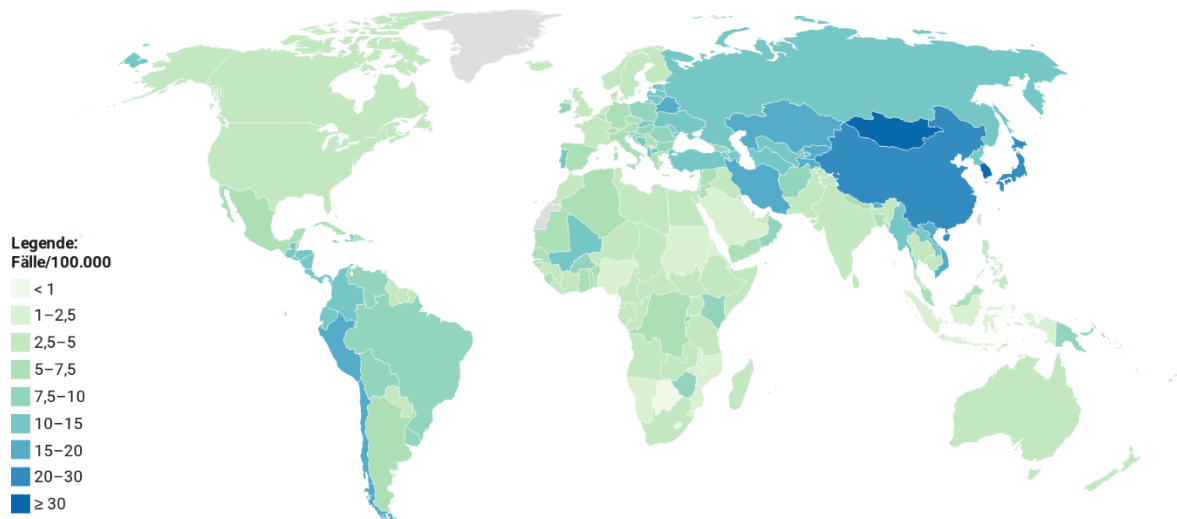
Epidemiologie

Das Magenkarzinom war laut Zahlen des Robert Koch-Instituts im Jahr 2020 mit 9.120 männlichen und 5.370 weiblichen Neuerkrankungen die zehnthäufigste männliche und weibliche Tumorentität. Es ergab sich daraus eine altersstandardisierte Inzidenzrate von 6,7/100.000 für Frauen und 13,8/100.000 für Männer. Über die letzten Jahre und Jahrzehnte ging die Inzidenz stetig zurück, was positiv zu erwähnen ist (Robert Koch Institut 2023).

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) beschrieb für das Jahr 2018 eine weltweite altersstandardisierte Inzidenzrate von 11,1/100.000 für Magenkarzinome. Damit liegt dieser Tumor geschlechterübergreifend an elfter Stelle, was grob zur Häufigkeit in Deutschland passt. Anhand der Abbildung 2 wird deutlich, dass es sich im asiatischen und südamerikanischen Raum um Endemiegebiete handelt (IARC 2018).

Altersstandardisierte Inzidenzraten des Magenkarzinoms

Stand: 2018, geschlechterunabhängig



Grafik: Florian Grunert • Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC) • Erstellt mit Datawrapper

Abbildung 2 - Altersstandardisierte Inzidenzraten des Magenkarzinoms (2018), geschlechtsunabhängig

Ein bekannter und gesicherter Risikofaktor ist zum Beispiel die *Helicobacter Pylori*- (HP) Infektion. Dies lässt sich auch auf Abbildung 2 übertragen. Die HP-Prävalenz

in Asien (Ostasien: 54%; Südasien: 62%; China, Japan, Korea: jeweils über 50%) oder Südamerika (Südamerika gesamt: 69%; Brasilien: 71%; Chile: 75%) ist im Vergleich zu Westeuropa (Westeuropa gesamt: 34%, Deutschland: 35%) oder Nordamerika (USA: 36%, Kanada: 38%) deutlich erhöht (Hooi et al. 2017).

In diversen afrikanischen Staaten findet sich jedoch ebenfalls eine erhöhte HP-Prävalenz (auf dem afrikanischen Kontinent: 79%), die sogar teilweise höher als in asiatischen oder südamerikanischen Endemiegebieten ist. Hier ist das Auftreten von Magenkarzinomen allerdings, zumindest gemessen an den dargestellten Inzidenzraten, weniger wahrscheinlich.

Die HP-Infektion bleibt zwar ein Risikofaktor des Magenkarzinoms, allerdings ist eine multifaktorielle Genese, möglicherweise durch Ernährungseinflüsse, anzunehmen.

Es werden zunächst ernährungsbezogene Empfehlungen internationaler Leitlinien zusammengefasst. Danach folgt eine Darstellung der Ergebnisse von Metaanalysen und weiteren Einzelstudien der letzten zehn Jahre. In diesen wurden die Zusammenhänge zwischen der Zufuhr verschiedener Nährstoffe, Nahrungsmittel oder Diäten mit dem Magenkarzinom untersucht.

3.2.2.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Wie im folgenden Abschnitt deutlich wird, enthalten die angeführten Leitlinien aus Deutschland und den USA nur wenige ernährungsbezogene Empfehlungen zur Primärprävention von Magenkarzinomen. Im Kern gleichen sich diese Empfehlungen. Relevant sind in diesem Abschnitt jedoch auch die Empfehlungen zum Umgang mit den Patienten in den verschiedenen prä-, peri- und postoperativen Phasen sowie auch im palliativen Setting.

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2019)

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs wurde 2019 überarbeitet veröffentlicht (Leitlinienprogramm Onkologie 2019b). Sie wurde federführend von der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) verfasst. Die im Folgenden aufgeführten Empfehlungen beziehen sich auf die Ernährung in den verschiedenen Phasen der Erkrankung. Statements zu einzelnen Nährstoffen oder Lebensmitteln, die möglicherweise die Inzidenz des Magenkarzinoms beeinflussen können, waren allerdings nicht zu finden.

Empfehlungen zu ernährungsassoziierten Risikofaktoren:

- Wichtige Risikofaktoren für das Nicht-Kardiakarzinom sind Alter, niedriger sozioökonomischer Status, Tabakrauchen, Alkoholkonsum, familiäre Belastung, vorangegangene Magenoperationen, perniziöse Anämie, Leben in einer Hochrisikopopulation sowie Ernährungs- und Umweltfaktoren. (*Evidenzstufe 2*)
- Die Assoziation zwischen einer gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) und der Entstehung eines Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs ist wahrscheinlich. (*Evidenzstufe 2b*)

Empfehlungen zur Ernährung prä-, peri- und postoperativ:

- Patienten sollen eine Ernährungstherapie erhalten, wenn der Ernährungszustand so weit kompromittiert ist, dass ein hohes Risiko für Komplikationen besteht oder eine geplante onkologische Therapie deshalb nicht durchgeführt werden kann. *(konsensbasiert)*
- Der Ernährungsstatus soll bei allen Tumorpatienten beginnend mit der Diagnosestellung bei jeder stationären Aufnahme und ambulanten Patientenkontakt beurteilt werden, um Interventionen frühzeitig einleiten zu können. *(konsensbasiert)*
- Zur Begleitung während einer multimodalen Therapie und zur Vorbereitung auf die funktionellen Auswirkungen einer Ösophagektomie oder Gastrektomie sollte bereits präoperativ eine Ernährungsfachkraft hinzugezogen werden. *(konsensbasiert)*
- Patienten sollen auch ohne Zeichen einer Mangelernährung präoperativ für 5-7 Tage zur Einnahme balanzierter Trinklösungen zusätzlich zur normalen Ernährung motiviert werden. *(Empfehlungsgrad A bzw. Evidenzstufe 1b)*
- Mangelernährte Patienten mit hohem ernährungsmedizinischem Risiko sollten für eine Dauer von 10-14 Tagen präoperativ eine gezielte Ernährungstherapie erhalten, auch wenn dafür die Operation verschoben werden muss. *(Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 1a)*
- Schwer mangelernährte Patienten, die sich nicht ausreichend oral oder enteral ernähren, sollten präoperativ parenteral ernährt werden. *(Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 1b)*

- Nach Ösophagektomie oder Gastrektomie kann die enterale Substratzufuhr frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) begonnen werden. *(Empfehlungsgrad 0 bzw. Evidenzstufe 1a)*
- Ernährungsmedizinische Verlaufskontrollen ggf. mit Wiederholung der Ernährungsberatung sollten regelmäßig erfolgen. *(konsensbasiert)*

Ernährung in der Sterbephase:

- In der Sterbephase soll sich die Betreuung auf die Linderung der Symptome Hunger und Durst konzentrieren, da der Erhalt des Ernährungszustandes nicht relevant ist und eine künstliche Ernährung den Zustand eines sterbenden Patienten verschlechtern kann. (*konsensbasiert*)

Substitutionen nach Gastrektomie:

- Nach einer Gastrektomie soll eine regelmäßige parenterale Vitamin B₁₂-Substitution lebenslang durchgeführt werden. (*konsensbasiert*)
- Eine Substitution mit Pankreasenzymen soll bei Patienten mit Fettstühlen erfolgen. (*konsensbasiert*)

USA: NCCN Guidelines: Gastric Cancer (Version 3.2019)

Das amerikanische National Comprehensive Cancer Network veröffentlichte 2019 Leitlinien für die Therapie des Magenkarzinoms (National Comprehensive Cancer Network 2019c). In den Empfehlungen wurden keine ernährungsassoziierten Risikofaktoren beschrieben. Im Folgenden sind daher die Ernährungsempfehlungen während der nicht-operativen Therapie aufgeführt. Ferner wird auf das Management von Langzeitfolgeschäden und möglichen Folgesyndromen nach chirurgischen Eingriffen eingegangen und wie diesen ernährungstechnisch entgegengewirkt werden kann. Weitere Empfehlungen hinsichtlich der Nachsorge von Krebsüberlebenden finden sich in den NCCN Guidelines for Survivorship im allgemeinen Kapitel unter dem Punkt 1.2. Soweit nicht anders beschrieben, handelt es sich bei den folgenden Empfehlungen mindestens um den Empfehlungsgrad 2a.

Ernährung im Rahmen der nicht-operativen Therapie:

- Wenn die zu erwartende Kalorienaufnahme <1500 kcal/d liegt, sollten zusätzliche orale und/oder enterale Ernährungsmixturen in Erwägung gezogen werden. Wenn indiziert, können Jejunostomien oder nasogastrische Ernährungssonden platziert werden, um eine adäquate Kalorienzufuhr zu gewährleisten. Intraoperativ kann eine Jejunalsonde für die postoperative Ernährungsunterstützung angelegt werden.

Diätetische Interventionen und Supplementation nach magenchirurgischen Eingriffen:

- Umgang mit postoperativem Gewichtsverlust:
 - Es wurde empfohlen, das Gewicht regelmäßig zu kontrollieren.
 - Es wurden häufigere Nahrungsaufnahmen und das Vermeiden der Flüssigkeitszufuhr mit der Nahrung empfohlen.

- Auswirkungen nach subtotaler Gastrektomie:
 - Verdauungsstörung:
 - Es wurde empfohlen, Nahrungsmittel, die die Säureproduktion steigern (dazu zählen Zitrus-säfte, Tomatensäfte und scharfe Speisen) oder den gastroösophagealen Sphinktertonus reduzieren (dazu zählen Koffeine, Pfefferminz und Schokolade), zu vermeiden.
 - Vitamin B₁₂-Mangel (nur bei distaler Gastrektomie):
 - Kontrollen des Blutbildes und des B₁₂-Spiegels für 3 Jahre alle 3 Monate, danach für 5 Jahre alle 6 Monate, danach jährlich.
 - Empfehlung zur B₁₂-Supplementation bei klinischer Indikation.
 - Eisenmangel (nur bei distaler Gastrektomie):
 - Kontrollen des Blutbildes und des Eisenspiegels mindestens jährlich.
 - Empfehlung zur Eisensupplementierung bei klinischer Indikation.

- Auswirkungen nach totaler Gastrektomie:
 - Postprandiales Völlegefühl oder Dyspepsie:
 - Es wurde empfohlen, kleinere Portionen und häufigere Mahlzeiten zu sich zu nehmen.
 - Es wurde empfohlen, die Flüssigkeitszufuhr während der Nahrungsaufnahme zu vermeiden.
 - Dumping-Syndrome (Früh- und Spätdumping):
 - Das Einhalten fester Essenzeiten wurde empfohlen.
 - Diätetisch wurden hohe Anteile an Proteinen und Ballaststoffen und niedrige Anteile an einfachen Kohlenhydraten oder konzentrierten Süßstoffen empfohlen.
 - Es wurde empfohlen, die Flüssigkeitszufuhr während der Nahrungsaufnahme zu vermeiden.
 - Vitamin B₁₂-Mangel:
 - Kontrollen des Blutbildes und des B₁₂-Spiegels für 3 Jahre alle 3 Monate, danach für 5 Jahre alle 6 Monate, danach jährlich.
 - Empfehlung zur B₁₂-Supplementation bei klinischer Indikation.

- Eisenmangel:
 - Kontrollen des Blutbildes und des Eisenspiegels mindestens jährlich.
 - Empfehlung zur Eisensupplementierung bei klinischer Indikation. Dabei sind eine anhaltende Freisetzung oder magensaftresistente Präparate wenn möglich zu vermeiden.
- Syndrom der blinden Schlinge (bakterielle Fehlbesiedlung):
 - Eine proteinreiche und kohlenhydratarme Diät wurde empfohlen.

Hinweise bezüglich des Gesundheitsverhaltens in der Nachbehandlung:

- Es wurde empfohlen, ein gesundes Körpergewicht lebenslang zu halten.
- Eine gesunde Diät, vornehmlich aus pflanzlichen Quellen, die bei Therapiefolgezuständen (zum Beispiel Verdauungsstörungen oder Dumping-Syndromen) modifiziert werden kann, wurde empfohlen.
- Es wurde empfohlen, den Alkoholkonsum zu limitieren.

3.2.2.2 Empfehlungen anderer Institutionen

World Cancer Research Fund – Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer (2016, überarbeitet 2018)

Die Empfehlungen des World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2018e) beziehen sich auf exogene und somit beeinflussbare Faktoren, die das Risiko des Auftretens von Magenkarzinomen erhöhen oder verringern können. Es folgen die Empfehlungen des continuous update project (CUP)-Panels. Die getroffenen Aussagen können als Expertenkonsens angesehen werden.

- Alkoholische Getränke: Der Konsum alkoholischer Getränke ist eine mögliche Ursache von Magenkarzinomen. Die Evidenz basiert auf einer Zufuhr von >45 g/d (entspricht zirka drei alkoholischen Getränken pro Tag).
- Nahrungsmittel, die mit Salz konserviert wurden: Der Konsum von Nahrungsmitteln, die mit Salz konserviert wurden, ist eine mögliche Ursache von Magenkarzinomen.
- Körpergewicht: Ein höheres Körpergewicht (gemessen anhand des BMI) ist eine mögliche Ursache von Magenkarzinomen der Cardia.
- Gegrilltes Fleisch und gegrillter Fisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von gegrilltem Fleisch und Fisch das Risiko eines Magenkarzinoms steigert, ist limitiert.
- Verarbeitetes Fleisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von verarbeitetem Fleisch das Risiko eines nicht-Cardia-Karzinoms des Magens steigert, ist limitiert.
- Geringer Obstkonsum: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass ein geringer Obstkonsum das Risiko eines Magenkarzinoms steigert, ist limitiert.
- Zitrusfrüchte: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Zitrusfrüchten das Risiko eines Magenkarzinoms der Cardia senkt, ist limitiert.

3.2.2.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Um den Einfluss von Nahrungsbestandteilen, Nährstoffen, Lebensmittelgruppen sowie bestimmten Diäten auf das Magenkarzinom zu untersuchen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Es fanden sich insgesamt 28 Metaanalysen, zwei gepoolte Studien, drei Kohortenstudien und eine Fall-Kontroll-Studie, in denen diese Zusammenhänge analysiert wurden. Am Ende einzelner Kapitel findet sich eine tabellarische Übersicht einzelner Publikationen, sodass deren Ergebnisse auch dort zu finden sind.

Nahrungsbestandteile

Kohlenhydrate

Es wurden zwei Arbeiten gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Kohlenhydraten und der Inzidenz des Magenkarzinoms untersucht wurden.

Ye et al. (2017) führten eine Metaanalyse aus 26 Arbeiten durch und in einer kanadischen Fall-Kontroll-Studie von Hu et al. (2015) wurden die Zusammenhänge auf der Basis von 1.181 Magenkarzinompatienten und 5.039 Kontrollpersonen untersucht. Beide Studien konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der Aufnahme von Kohlenhydraten und der Karzinominzidenz herstellen.

Merke: Ein Einfluss der Kohlenhydrataufnahme auf die Magenkarzinominzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Ballaststoffe

Die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Ballaststoffen und der Magenkarzinominzidenz wurden in einer Metaanalyse von Zhang et al. (2013) untersucht. Die Autoren schlossen 21 Arbeiten (19 Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) ein.

In der Gesamtauswertung zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen einer nicht klar definierten hohen Aufnahme von Ballaststoffen und dem Auftreten von Magenkarzinomen (OR = 0,58; 95% KI: 0,49-0,67). In der Subgruppenanalyse konnte diese Korrelation nur in Fall-Kontroll-Studien bestätigt werden, während sich in den zwei Kohortenstudien keine signifikanten Zusammenhänge zeigten.

Die hohe Aufnahme wurde verglichen mit einer niedrigen Zufuhr, wobei für beide Kategorien in der Metaanalyse keine genaueren Angaben zu finden waren. Es erfolgte daraufhin die Durchsicht der eingeschlossenen Einzelarbeiten. Für die höchste Aufnahmekategorien der eingeschlossenen Studien wurden Mengen beschrieben, die zwischen 18,2 g/d und 50 g/d lagen. Der niedrigste Bereich wurde je nach Studie mit 7,5 g/d bis 23 g/d angegeben. Es wird hierbei deutlich, dass sich die Angaben zur höchsten und niedrigsten Aufnahmekategorie zwischen einigen Arbeiten überschneiden. Eine sinnvolle Empfehlung zur täglichen Aufnahmemenge hieraus ableiten zu wollen, wäre nicht sinnvoll.

Merke: Eine hohe Zufuhr an Ballaststoffen kann das Risiko eines Magenkarzinoms möglicherweise senken. Die Zusammenhänge basieren vor allem auf den Ergebnissen aus Fall-Kontroll-Studien.

Lipide und Cholesterin

- Lipide

Die Zusammenhänge zwischen der Lipidaufnahme und der Entstehung von Magenkarzinomen wurden in einer Metaanalyse von Han et al. (2015) untersucht und es wurden insgesamt 22 Arbeiten (21 Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie) eingeschlossen. Die folgende Tabelle 14 fasst die Ergebnisse dieser Metaanalyse zusammen:

Tab. 14 – Einfluss der Lipidzufuhr auf die Magenkarzinominzidenz, Ergebnisse aus der Metaanalyse von Han et al. (2015)	
Nährstoff	Ergebnisse (95% KI)
Gesamt-Lipidzufuhr	Keine Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Lipidzufuhr und der Magenkarzinominzidenz.
Gesättigte Fettsäuren	Positiver Zusammenhang zwischen einer hohen Aufnahme gesättigter Fettsäuren und der Magenkarzinominzidenz. RR = 1,31 (1,09-1,58)
Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren	Inverser Zusammenhang zwischen einer hohen Aufnahme mehrfach-ungesättigter Fettsäuren und der Magenkarzinominzidenz. RR = 0,77 (0,65-0,92)
Einfach-ungesättigte Fettsäuren	Keine Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Lipidzufuhr und der Magenkarzinominzidenz.

Wie sich zeigte, könnte ein positiver Zusammenhang zwischen einer hohen Aufnahme gesättigter Fettsäuren und der Inzidenz eines Magenkarzinoms bestehen. Die hohe Zufuhr mehrfach-ungesättigter Fettsäuren hingegen korrelierte invers mit dem Karzinomaufreten. Es wurden in dieser Metaanalyse keine Vergleichsgruppen hinsichtlich der Menge der zugeführten Fettsäuren angegeben.

Gesättigte Fettsäuren kommen vor allem in tierischen Lebensmitteln vor (wie zum Beispiel in Fleisch oder Milchprodukten). Einen besonders hohen Anteil weisen Butter und Schmalz auf. Generell werden die gesättigten Fettsäuren als „ungesund“ beschrieben. Mehrfach-ungesättigte Fettsäuren hingegen gelten als „gesunde“ Lipide. Die DGE empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Fettzufuhr von 2015 den Austausch gesättigter Fettsäuren durch mehrfach-ungesättigte Fettsäuren. Besonders könne dies gelingen durch den vermehrten Verzehr von pflanzlichen Lipiden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2015).

Tabelle 15 gibt einen kurzen Überblick über die verschiedenen Mengen der Fettsäuren bei einzelnen Lebensmitteln.

Tab. 15 – Gehalt von gesättigten (SFA)- und mehrfach-ungesättigten (PUFA) Fettsäuren verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)		
Lebensmittel	Menge an SFA/100 g des Lebensmittels	Menge an PUFA/100 g des Lebensmittels
Butter	53,8 g	1,8 g
Margarine	30,4 g	19,7 g
Sesamöl	13,0 g	42,7 g
Schweinebraten	6,5 g	1,4 g
Lachsfilet	4,0 g	5,4 g
Schokolade	18,9 g	1,0 g
Walnüsse	6,6 g	52,2 g

Legende: SFA = gesättigte Fettsäuren; PUFA = mehrfach-ungesättigte Fettsäuren

Der Empfehlung der DGE, Produkte mit einem hohen Anteil gesättigter Fettsäuren weniger zu konsumieren und dafür vermehrte Mengen an Lebensmitteln mit vielen mehrfach-ungesättigten Fettsäuren zuzuführen, wird sich angeschlossen. Ob sich

hieraus ein direkter Effekt auf das Magenkarzinomrisiko ableiten lässt, bleibt bei dem Ergebnis der Metaanalyse, das weitestgehend auf retrospektiven Arbeiten basiert, allerdings fraglich.

Merke: Möglicherweise verringert sich die Magenkarzinominzidenz durch eine (unklar) hohe Zufuhr von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren, während eine (unklar) hohe Aufnahme gesättigter Fettsäuren das Auftreten erhöht.

- Cholesterin

Die Zusammenhänge zwischen der Cholesterinaufnahme und dem Auftreten eines Magenkarzinoms wurden in zwei Fall-Kontroll-Studien (Hu et al. 2015; Zhu et al. 2019) untersucht.

Die Arbeit von Hu et al. wurde bereits im Abschnitt der Kohlenhydrate angeführt. Sie teilten die Aufnahme in Quartile ein, wobei die einzelnen Kategorien in der Studie nicht näher definiert wurden. Im Vergleich zur niedrigen Aufnahme (Quartil I; Referenz) wurde bei hoher Zufuhr (Quartil IV) ein positiver Zusammenhang mit dem Auftreten eines Magenkarzinoms beschrieben (OR = 1,75; 95% KI: 1,36-2,25; $P < 0,0001$).

In der zweiten Fall-Kontroll-Studie untersuchten Zhu et al. eine chinesische Bevölkerung in der Jiangsu-Provinz im Osten des Landes. Es gab 1.900 Magenkarzinompatienten und 6.532 Kontrollpersonen. In der Referenzgruppe wurden $<107,24$ mg/d und in der höchsten Aufnahmekategorie wurden $>352,1$ mg/d an Cholesterin zugeführt. Es ergab sich auch in dieser Arbeit ein positiver Zusammenhang zwischen einer hohen Zufuhr und dem Magenkarzinomauftreten mit einer OR von 1,56 (95% KI: 1,27-1,93; $P < 0,001$).

Es besteht somit die Möglichkeit, dass eine hohe Cholesterinzufuhr mit einer erhöhten Magenkarzinominzidenz einhergeht. Bei nur zwei Arbeiten lässt sich allerdings keine wirkliche Evidenz ableiten. Weitere prospektive Arbeiten oder Metaanalysen stehen zum jetzigen Zeitpunkt aus.

Die DGE hat empfohlen, die Zufuhr des Nahrungscholesterins auf 300 mg am Tag zu begrenzen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Diese Menge liegt

unterhalb des Wertes der höchsten Zufuhr von Zhu et al. (> 352,1 mg/d) und sollte als Anhalt für eine Zufuhrbegrenzung gelten. Hohe Mengen an Cholesterin sind vor allem in Lebensmitteln tierischer Herkunft zu finden. Die Tabelle 16 gibt exemplarisch den Cholesteringehalt verschiedener Lebensmittel an.

Tab. 16 – Cholesteringehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Cholesterin/100 g des Lebensmittels
Butter	221 mg
Rindfleisch	50-70 mg
Schweinefleisch	30-80 mg
Rotbarsch	20-50 mg

Merke: Möglicherweise wird Magenkarzinominzidenz durch eine hohe Zufuhr von Cholesterin erhöht. Die Zusammenhänge basieren auf zwei Fall-Kontroll-Studien und sollten im prospektiven Ansatz reproduziert werden.

Salz, Mineralstoffe und Vitamine

Im folgenden Kapitel sind die Einflüsse der Aufnahmen von Salz, Kalzium und Magnesium sowie Vitaminen im Hinblick auf das Risiko eines Magenkarzinoms dargestellt. Dazu wurden insgesamt vier Metaanalysen (D'Elia et al. 2012; Ge et al. 2012; Khayatzadeh et al. 2015; Kong et al. 2014) und eine Kohortenstudie (Shah et al. 2020) gefunden.

- Salz

Die Zusammenhänge zwischen der Salzzufuhr und dem Magenkarzinomaufreten wurden in zwei Metaanalysen (D'Elia et al. 2012; Ge et al. 2012) untersucht. Die Ergebnisse und Charakteristika der Arbeiten sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tab. 17 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Salzzufuhr auf die Magenkarzinominzidenz		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Ge et al. (2012)	4 KS 7 FKS	Positive Korrelation zwischen einer hohen Salzaufnahme und der Magenkarzinominzidenz: OR = 1,22 (1,17-1,27); P < 0,001
D'Elia et al. (2012)	7 KS	Positive Korrelation zwischen einer hohen Salzaufnahme und der Magenkarzinominzidenz: OR = 1,68 (1,17-2,41); P = 0,005

Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie

Aus den gepoolten Ergebnissen beider Metaanalysen ging hervor, dass ein erhöhter Konsum von Salz (verglichen mit einem niedrigen) signifikant mit einer Steigerung der relativen Magenkarzinominzidenz verbunden war. Genaue Vergleichsgruppen wurden in beiden Arbeiten nicht angegeben.

Es erfolgte bei hoher Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien die Durchsicht der Einzelarbeiten. Hier zeigte sich, dass verschiedene Messgrößen zur Adressierung der Zufuhr herangezogen wurden: Teilweise waren es Angaben in „Mahlzeiten pro Woche“ (an salziger Nahrung), teilweise wurden Mengenangaben in „g/d“ (an Salz) angegeben und teilweise wurde auch die „Salzpräferenz“ gemessen (also zum Beispiel, ob der Teilnehmer lieber salzig isst oder nicht). Der Bereich der höchsten Zufuhr (soweit in g/d angegeben) aus den eingeschlossenen Studien betrug 8 g/d bis ≥ 16 g/d und die niedrigsten Aufnahmekategorien wurden mit 3 g/d oder auch ≤ 10 g/d beschrieben.

Zu Beginn dieses Kapitels wurde erklärt, dass die weltweite Verteilung der Magenkarzinome mit der Prävalenz einer *H. pylori*-Infektion in vielen Fällen konform geht. Der afrikanische Kontinent bildete hier eine Ausnahme. Dort war eine vergleichbar hohe HP-Prävalenz wie in Asien, allerdings eine relativ geringere Magenkarzinominzidenz auffällig (Hooi et al. 2017; IARC 2018). Eine Schlussfolgerung in der Einleitung war, dass die Tumorzinzidenz durch weitere Faktoren, wie zum Beispiel die Ernährung, begünstigt werden könnte.

Ein hoher Salzkonsum könnte eine wesentliche Rolle bei der Magenkarzinomentwicklung spielen. Vergleicht man die durchschnittliche Aufnahme von Salz oder Natrium in verschiedenen Regionen der Welt mit der Inzidenz des Magenkarzinoms, so zeigt sich, dass der Salzkonsum im zentral-/ostasiatischen Raum deutlich höher war als zum Beispiel in Afrika (Powles et al. 2013). In Asien wurden 4,8 g/d bis 5,5 g/d an Natrium beziehungsweise 12,2 g/d bis 14,0 g/d an Salz durchschnittlich zugeführt. In Afrika war die Zufuhr vergleichsweise gering (< 3 g/d an Natrium beziehungsweise $< 7-8$ g/d an Salz). Abbildung 3 gibt hier eine Übersicht.

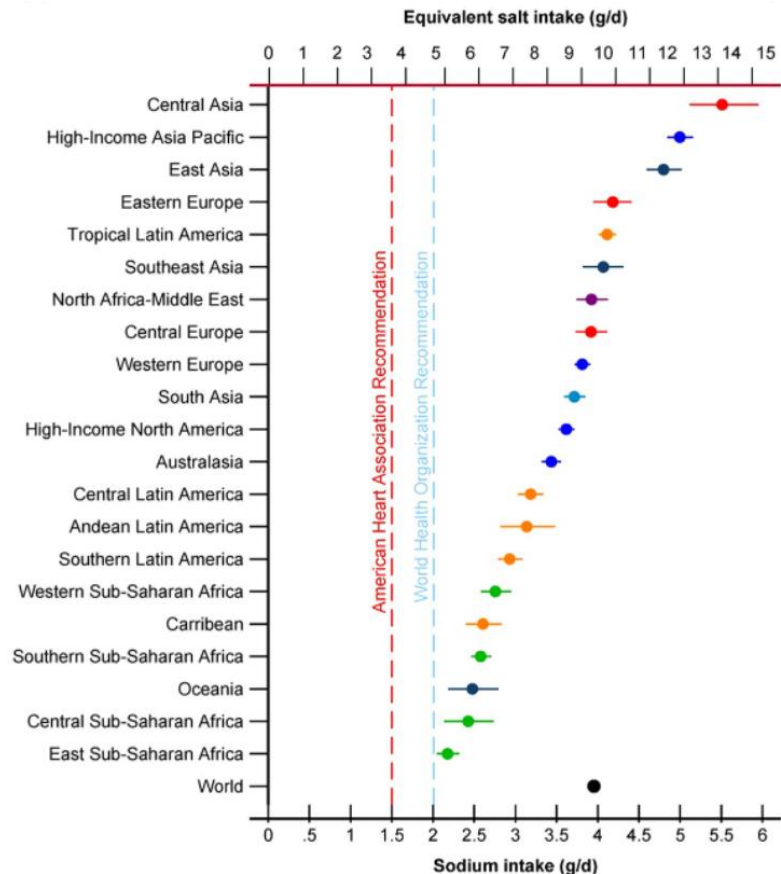


Abbildung 3: Mittlere Salz- (obere X-Achse) und Natriumzufuhr (untere X-Achse) in verschiedenen Regionen der Welt. Deutlich werden die Unterschiede zwischen dem Salzkonsum in Asien und Afrika. In allen Regionen der Welt lag der durchschnittliche Salzkonsum jedoch über den Empfehlungen.

Entnommen aus: Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003733.

Interessant wäre eine Untersuchung über sich möglicherweise potenzierende Einflüsse – zum Beispiel zwischen der Salzzufuhr und dem HP-Status im Hinblick auf die Magenkarzinominzidenz (insbesondere in Afrika, da dort eine relativ hohe HP-Prävalenz bei einer vergleichsweise niedrigen Karzinominzidenz vorliegt).

Eine Empfehlung zur Limitation der Zufuhr von Salz oder Natrium auf eine bestimmte Menge ist anhand der vorliegenden Daten schwierig, da keine klaren Vergleichsgruppen in den Metaanalysen angegeben waren und die eingeschlossenen Studien auch nur teilweise Angaben zur höchsten beziehungsweise niedrigsten Zufuhr tätigten.

Die WHO zum Beispiel empfiehlt die Aufnahme von maximal 5 g/d an Salz (2g/d Natrium). Die deutsche Gesellschaft für Ernährung gibt diesbezüglich <6 g/d an Salz

(2,4 g/d Natrium) an (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021; World Health Organization 2012).

Die meisten Länder liegen allerdings oberhalb dieser Mengen (vergleiche Abb. 3), sodass die Empfehlungen von WHO und DGE zwar sinnvoll sind, aber flächendeckend nicht umgesetzt werden. Bezogen auf das Magenkarzinom könnte eine Reduktion der Inzidenz bereits beim Einhalten der empfohlenen Salzmengen spekuliert werden. Im Rahmen der Leitlinienaktualisierung in Deutschland sollte dies berücksichtigt werden.

Merke: Eine hohe Salzzufuhr (nicht genau definiert) steigert wahrscheinlich das Risiko eines Magenkarzinoms. Die Empfehlungen zur täglichen Aufnahme der WHO oder der DGE (<5-6 g/d an Salz beziehungsweise <2-2,4 g/d an Natrium) sollten eingehalten werden.

- Kalzium und Magnesium

Die Zusammenhänge zwischen der Kalzium- und Magnesiumzufuhr sowie dem Magenkarzinomrisiko analysierten Shah et al. (2020) im Rahmen der amerikanischen NIH-AARP-Diet and Health-Kohortenstudie. Insgesamt wurde von >500.000 Teilnehmern im Follow-up von knapp 18 Jahren eine Anzahl von 1.518 Magenkarzinompatienten ermittelt. Zwischen einer hohen oder niedrigen Kalzium- oder Magnesiumzufuhr und dem Karzinomaufreten bestanden keine signifikanten Assoziationen.

Merke: Ein Einfluss der Magnesium- oder Kalziumaufnahme auf die Inzidenz des Magenkarzinoms wurde in einer großen amerikanischen Kohortenstudie nicht nachgewiesen.

- Vitamine

Es fanden sich zwei Metaanalysen (Khayatzadeh et al. 2015; Kong et al. 2014) in denen die Zusammenhänge zwischen der Vitamin-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz untersucht wurden.

In die Metaanalyse von Kong et al. wurden insgesamt 47 Arbeiten eingeschlossen und sie untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Karzinominzidenz und der hohen oder niedrigen Aufnahme der folgenden Vitamine: Vitamin A, B-Vitamine (B₁, B₂ und Vitamin B₆), Vitamin C, Vitamin D und Vitamin E. Khayatzadeh et al. schlossen sieben Arbeiten ein und untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Vitamin D-Zufuhr und dem Magenkarzinomaufreten. Die Ergebnisse beider Metaanalysen sind in der folgenden Tabelle 18 dargestellt.

Tab. 18 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Vitaminaufnahme auf die Magenkarzinominzidenz

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Kong et al. (2014)	47	<p><u>Vitamin-Gesamtaufnahme:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitaminaufnahme und der Magenkarzinominzidenz: RR = 0,77 (0,71-0,83); P < 0,0001</p> <p><u>Vitamin A:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin A-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz: RR = 0,83 (0,74-0,92); P = 0,0006</p> <p><u>B-Vitamine (Vitamin B₁, B₂ und B₆):</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von B-Vitaminen und der Magenkarzinom-inzidenz</p> <p><u>Vitamin C:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin C-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz: RR = 0,66 (0,59-0,73); P < 0,0001</p> <p><u>Vitamin D:</u> Positive Korrelation zwischen einer hohen Vitamin D-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz: RR = 1,20 (1,04-1,40); P = 0,01</p> <p><u>Vitamin E:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin E-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz: RR = 0,75 (0,67-0,85); P < 0,0001</p>
Khayat-zadeh et al. (2015)	7	<p><u>Vitamin D:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Vitamin D-Aufnahme und der Magenkarzinominzidenz</p>

Zusammengefasst zeigten Kong et al., dass eine unklar hohe Aufnahme von Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E mit einer geringeren relativen Inzidenz des Magenkarzinoms zusammenhing. Verglichen wurde dies jeweils mit einer nicht näher definierten niedrigen Aufnahme. Zur Ermittlung etwaiger Referenzbereiche erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Einzelarbeiten, wobei deutliche Unterschiede zwischen den Angaben der eingeschlossenen Studien auffielen:

In einer eingeschlossenen Arbeit wurde zum Beispiel eine Zufuhr von 10,5 mg/d versus 3,2 mg/d an Vitamin A, 157 mg/d versus 79 mg/d an Vitamin C und 6,26 mg/d versus 3,87 mg/d an Vitamin E untersucht. In einer anderen Studie waren Aufnahmen für Vitamin A, C und E mit $\geq 1,1$ mg/d versus $\leq 0,5$ mg/d (Vitamin A), ≥ 392 mg/d versus ≤ 186 mg/d (Vitamin C) und ≥ 13 mg/d versus $\leq 8,4$ mg/d (Vitamin E) angegeben. Eine Empfehlung zur täglichen Zufuhrmenge ist bei derartigen Spannweiten nicht möglich. Dieselben Autoren ermittelten weiterhin, dass eine hohe Aufnahme von Vitamin D mit einer erhöhten Karzinominzidenz einherginge. Eine plausible Begründung fand sich in der Arbeit allerdings nicht. Auch die eingeschlossenen Einzelstudien der Metaanalyse zum Vitamin D beschrieben allesamt keine statistisch signifikanten Zusammenhänge und Kong et al. konnten eine zufällige Korrelation nicht ausschließen. Die zweite Metaanalyse von Khayatzadeh et al. konnte keine signifikanten Zusammenhänge beim Vitamin D ermitteln. Ein Einfluss von Vitamin D auf die Inzidenz des Magenkarzinoms ist somit unwahrscheinlich.

Merke: Eine unklar hohe Aufnahme von Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E verringert möglicherweise die Magenkarzinominzidenz.

Ein Einfluss auf die Karzinominzidenz durch B-Vitamine (B₁, B₂ und B₆) wurde nicht nachgewiesen. Es ergaben sich keine überzeugenden Zusammenhänge zwischen der Vitamin D-Zufuhr und der Magenkarzinominzidenz.

Da sich anhand der Arbeiten keine Empfehlungen zur täglichen Aufnahmemenge ableiten ließen, folgt eine Übersicht zu Lebensmitteln (vgl. Tabelle 19), die als entsprechende „Vitaminlieferanten“ dienen könnten.

Tab. 19 – Lebensmittel mit hohen Mengen an Vitamin A, C und E (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)

Vitamin	Empfohlene Vitaminlieferanten:
Vitamin A	<p>Natürliches Vorkommen von Vitamin A in tierischen Lebensmitteln: Leber, Wurstwaren, Fisch, Käse</p> <p>Provitamin A (benötigt geringe Mengen Fett zur Umwandlung, z.B. 1 TL Öl): Paprika, Kürbis, Aprikosen, grünes Blattgemüse</p>
Vitamin C	<p>Hohes Vorkommen vor allem in Gemüse und Obst: Paprika, Petersilie, Zitrusfrüchte, Kartoffeln, Spinat, Tomaten</p>
Vitamin E	<p>Natürliches Vorkommen vor allem in pflanzlichen Lebensmitteln: Sonnenblumenkerne, Leinsamen, Haselnüsse, Mandeln, Kichererbsen</p> <p>Tierische Quellen (abhängig von der Ernährung der Tiere): Aal, Lachs, Meeresfrüchte</p>

Nahrungsmittel und Getränke

In diesem Abschnitt werden die Einflüsse verschiedener Nahrungsmittel und Getränke im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf die Magenkarzinominzidenz beschrieben. Auch spezielle Verarbeitungsarten werden in diesem Kapitel angeschnitten.

Pflanzliche Lebensmittel

Zu den Zusammenhängen des Obst-, Gemüse- und Nusskonsums und der Magenkarzinominzidenz fanden sich insgesamt vier Arbeiten (Hashemian et al. 2017; Nieuwenhuis und van den Brandt 2018b; Wang et al. 2014; Wang et al. 2017).

- **Obst und Gemüse**

Es wurden zwei Arbeiten (Wang et al. 2014; Wang et al. 2017) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Obst- und Gemüsekonsum und dem Auftreten von Magenkarzinomen untersucht wurden.

Wang Q et al. (2014) führten eine Metaanalyse aus 17 Kohortenstudien durch und Wang T et al. (2017) poolten die Daten aus fünf ostasiatischen prospektiven Kohortenstudien (mit zusammengefasst 810 Magenkarzinompatienten) des Helicobacter pylori Biomarker Cohort Consortium (HpBCC).

Die Tabelle 20 fasst die Ergebnisse beider Arbeiten zusammen.

Tab. 20 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Obst- und Gemüsekonsums auf die Magenkarzinominzidenz

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Wang Q et al. (2014)	Metaanalyse aus 17 Kohortenstudien	<p><u>Obst:</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Obstkonsum und der Magenkarzinominzidenz. RR = 0,90 (0,83-0,98)</p> <p><u>Gemüse:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Gemüsekonsum und der Magenkarzinominzidenz.</p>
Wang T et al. (2017)	Gepoolte Analyse aus 5 Kohorten- studien mit insge- samt 810 Magen- karzinompatienten (China, Japan, Korea)	<p><u>Obst:</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Obstkonsum und der Magenkarzinominzidenz: RR = 0,71 (0,52-0,95); P = 0,02</p> <p><u>Gemüse:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Gemüsekonsum und der Magenkarzinominzidenz.</p>

Die Ergebnisse zeigten, dass ein Einfluss des Gemüsekonsums auf die Magenkarzinominzidenz nicht nachgewiesen wurde. Beim Obstkonsum wurden in beiden Arbeiten inverse Korrelationen ermittelt, die darauf schließen lassen, dass ein hoher Obstkonsum, verglichen mit einer niedrigen Zufuhr, möglicherweise die Inzidenz des Magenkarzinoms verringern könnte. In der Metaanalyse bestand nur eine niedrige Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Kohortenstudien, was dies stützt. In beiden Arbeiten wurde die hohe beziehungsweise niedrige Zufuhr nicht näher definiert. Bei der Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten zeigten sich vor allem Unterschiede in der Messung der Zufuhr. Es wurden Angaben in g/d oder

in Mahlzeiten pro Woche beziehungsweise Mahlzeiten pro Jahr getätigt. Da die Einheiten sich zu stark unterschieden und die Menge einer Mahlzeit nicht einheitlich definiert wurde, ist eine repräsentative Angabe der Aufnahmebereiche nicht möglich.

Eine Begründung, warum Obst die Inzidenz verringern könnte und dies für Gemüse nicht der Fall war, wurde von Wang T et al. spekuliert: Da Obst (im Vergleich zum Gemüse) eher ungekocht gegessen wird, könnten die protektiven Bestandteile des Gemüses zum Beispiel während eines Garvorgangs zerstört werden. Dies sei beim Obst nicht der Fall. Eine differenzierte Untersuchung zwischen gekochten und ungekochten Lebensmitteln wäre hier zielführend gewesen, um diesen Verzerrungseffekt zu vermeiden. Eine Arbeit, in der explizit frisches Obst und Gemüse untersucht wurden, war nicht zu finden.

Merke: Ein hoher Obstkonsum verringert möglicherweise die Magenkarzinominzidenz. Für einen hohen Gemüsekonsum konnte dies nicht gezeigt werden.

Eine Begründung könnte sein, dass Gemüse auch gegart zugeführt wird und somit ein Verzerrungseffekt vorliegt. In Zukunft sollte zwischen frischen und verarbeiteten pflanzlichen Produkten differenziert werden.

- Nüsse

In zwei Kohortenstudien (Hashemian et al. 2017; Nieuwenhuis und van den Brandt 2018b) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Nüssen und der Magenkarzinominzidenz untersucht. In beiden Arbeiten wurden die Magenkarzinome in Cardia- und nicht-Cardia-Karzinome unterteilt. Im Rahmen der Literaturrecherche fiel auf, dass die Karzinome der Cardia beziehungsweise die AEG II-Tumore je nach Literatur zum Ösophaguskarzinom, zum Magenkarzinom, oder als eigenständige Tumorentität gezählt wurden. Um Überschneidungen zwischen dem Ösophagus- und dem Magenkarzinom zu vermeiden, wird auf eine Darstellung der Ergebnisse zu diesen Übergangstumoren verzichtet.

Nieuwenhuis und van den Brandt (2018) untersuchten im Rahmen der Netherlands Cohort Study eine Kohorte aus 120.852 Teilnehmern. Im Follow-up von 20,3 Jahren

erkrankten 586 Patienten an einem nicht-Cardia-Karzinom. Die Arbeit von Hashemian et al. (2017) basierte auf Daten der amerikanischen NIH-AARP-Diet and Health-Studie mit insgesamt 566.407 Teilnehmern. Das Follow-up betrug 15,5 Jahre und 719 Teilnehmer erkrankten an einem nicht-Cardia-Karzinom.

In beiden Arbeiten zeigte sich, dass ein hoher Konsum von Nüssen invers mit der Karzinominzidenz korrelierte. Nur in der Arbeit von Hashemian et al. bestand allerdings eine statistische Signifikanz. Es folgt die tabellarische Übersicht der Ergebnisse (vgl. Tabelle 21).

Tab. 21 – Einfluss der Nusszufuhr auf die Inzidenz eines (subcardialen) Magenkarzinoms; Ergebnisse aus den Kohortenstudien von Hashemian et al. (2017) sowie Nieuwenhuis und van den Brandt (2018)			
Arbeit (Jahr)	Karzinompatienten	Follow-up (Jahre)	Ergebnisse (95% KI)
Nieuwenhuis und van den Brandt (2018)	568	20,3	Inverse Korrelation zwischen einem hohen Nusskonsum und der Inzidenz des nicht-Cardia-Karzinoms ohne statistische Signifikanz. HR (>10 g/d versus 0 g/d) = 0,73 (0,55-0,97); P = 0,088
Hashemian et al. (2017)	719	15,5	Inverse Korrelation zwischen einem hohen Nusskonsum und der nicht-Cardia-Karzinominzidenz. HR (2,2 g/1000 kcal/d versus 0 g/1000 kcal/d) = 0,73 (0,57-0,94); P = 0,004

Da nur in einer der beiden Arbeiten die Zusammenhänge zwischen dem Nusskonsum und der Inzidenz eines nicht-Cardia-Karzinoms statistisch signifikant waren, sollte anhand der vorliegenden Ergebnisse von einem unklaren, allerdings nicht schädigenden Einfluss auf die Karzinominzidenz ausgegangen werden. Eine klare Empfehlung ist anhand zweier Arbeiten nicht möglich.

Merke: Die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Nüssen und der Inzidenz eines (subcardialen) Magenkarzinoms sind bei wenigen und nicht übereinstimmenden Ergebnissen unklar.

Fisch

Es fand sich eine Metaanalyse von Wu et al. (2011) zu den Zusammenhängen zwischen dem Fischkonsum und der Magenkarzinominzidenz. Die Autoren schlossen insgesamt 17 Studien (15 Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) ein. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Fischeaufnahme und dem Auftreten des Magenkarzinoms.

Merke: Ein Einfluss des Fischkonsums auf die Inzidenz des Magenkarzinoms wurde nicht nachgewiesen.

Fleisch

Zum Einfluss des Fleischkonsums auf das Magenkarzinomrisiko wurden insgesamt fünf Metaanalysen (Han et al. 2019; Song et al. 2014; Zhao et al. 2017b; Zhu et al. 2013) gefunden. Dieser Abschnitt trennt sich in die Ergebnisse zu nicht-verarbeitetem rotem Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten (zum Beispiel Wurst oder Schinken).

- Nicht-verarbeitetes (rotes) Fleisch

Es wurden drei Metaanalysen (Song et al. 2014; Zhao et al. 2017b; Zhu et al. 2013) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und der Inzidenz eines Magenkarzinoms untersucht wurden. In Tabelle 22 sind die Ergebnisse der Studien zusammengefasst.

Tab. 22 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von rotem Fleisch auf die Magenkarzinominzidenz		
Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Zhao et al. (2017)	Metaanalyse aus 4 Kohortenstudien und 20 Fall-Kontroll-Studien (getrennt untersucht nach Studiendesign)	<u>Gepoolte Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien:</u> Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz: $RR = 1,67 (1,36-2,05); P < 0,0001$ <u>Gepoolte Ergebnisse aus Kohortenstudien:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz in Kohortenstudien.
Song et al. (2014)	Metaanalyse aus 4 Kohortenstudien und 14 Fall-Kontroll-Studien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz: $RR = 1,37 (1,18-1,59)$

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Zhu et al. (2013)	Metaanalyse aus 4 Kohortenstudien und 13 Fall- Kontroll-Studien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz: RR = 1,45 (1,22-1,73)

Die Tabelle zeigt, dass in den gefundenen Arbeiten ein hoher Konsum von nicht verarbeitetem Fleisch (verglichen mit einem niedrigen) mit einer erhöhten Inzidenz des Magenkarzinoms zusammenhing. Diese Zusammenhänge zeigten sich in den drei Metaanalysen allerdings nur für die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien. Die Auswertung der Kohortenstudien ergab keine signifikanten Korrelationen. Vergleichsgruppen hinsichtlich der Konsummengen wurden nicht näher beschrieben. Es erfolgte exemplarisch die Durchsicht der von Zhao et al. eingeschlossenen Arbeiten, wobei sich zeigte, dass in den Einzelstudien verschiedene Einheiten wie zum Beispiel Mahlzeiten pro Woche oder pro Monat, Gramm pro Tag oder aber auch gar keine Angaben zur Konsummenge zu finden waren. Am häufigsten wurde die Zufuhr in Mahlzeiten pro Woche angegeben, wobei die Menge einer „Mahlzeit“ nicht zu eruieren war. Es ergab sich eine relativ große Spannweite der Aufnahme. In einer eingeschlossenen Arbeit wurden zum Beispiel >19 versus <8 Mahlzeiten pro Woche miteinander verglichen und in einer anderen Studie waren es ≥ 5 versus <1 Mahlzeiten pro Woche. Eine sinnvolle Empfehlung zur Aufnahmemenge beziehungsweise zur wöchentlichen Konsumfrequenz lässt sich hieraus nicht ableiten.

Zusammengefasst besteht also die Möglichkeit, dass die Magenkarzinominzidenz durch einen (unklar) hohen Konsum von rotem Fleisch gesteigert wird, allerdings basiert dies auf den Ergebnissen von eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien. Die Datenlage ist für eine klare Empfehlung nicht eindeutig genug.

Merke: Die Möglichkeit, dass ein hoher Konsum von rotem Fleisch das Magenkarzinomrisiko steigert, besteht. Die Zusammenhänge basieren weitestgehend auf Fall-Kontroll-Studien.

- Verarbeitetes Fleisch

In zwei der bereits beim nicht-verarbeiteten Fleisch angeführten Metaanalysen (Zhao et al. 2017b; Zhu et al. 2013) wurden ebenfalls die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von verarbeitetem Fleisch (zum Beispiel Wurst- oder Schinkenwaren) und der Magenkarzinominzidenz untersucht. Zusätzlich fand sich eine Metaanalyse von Han et al. (2019). Sie untersuchten, inwieweit sich die Reduktion des Konsums von verarbeitetem Fleisch (pro drei Mahlzeiten/Woche) auf das Karzinomaufreten auswirkt. Tabelle 23 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 23 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die Magenkarzinominzidenz

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Zhao et al. (2017)	Metaanalyse aus 8 Kohortenstudien und 25 Fall-Kontroll-Studien <i>(getrennt untersucht nach Studiendesign)</i>	<p><u>Gepoolte Ergebnisse aus Fall-Kontroll-Studien:</u></p> <p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz: RR = 1,76 (1,51-2,05); P < 0,0001</p> <p><u>Gepoolte Ergebnisse aus Kohortenstudien:</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz in Kohortenstudien.</p>
Zhu et al. (2013)	Metaanalyse aus 9 Kohortenstudien und 17 Fall-Kontroll-Studien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Magenkarzinominzidenz: RR = 1,44 (1,26-1,65)
Han et al. (2019)	Metaanalyse aus 4 Kohortenstudien	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Reduktion des Konsums von verarbeitetem Fleisch (pro 3 Mahlzeiten/d) und der Magenkarzinominzidenz.

Die Ergebnisse der Metaanalysen von Zhao et al. und Zhu et al. legten nahe, dass die relative Karzinominzidenz durch einen hohen Konsum von verarbeiteten Fleischprodukten im Vergleich zu einer niedrigen Aufnahme erhöht wird. Zhao et al. differenzierten zwischen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien und nur in den Fall-Kontroll-Studien wurde diese positive Korrelation beobachtet. In der Arbeit von Zhu et al. wurden die risikosteigernden Zusammenhänge für beide Studientypen beschrieben (Fall-Kontroll-Studien: RR = 1,64; 95% KI: 1,47-1,83; Kohortenstudien: RR = 1,38; 95% KI: 1,00-1,38). Die Zusammenhänge für verarbeitetes Fleisch könnten somit stärker angesehen werden als beim roten Fleisch, da dort in der gepoolten Auswertung der Kohortenstudien nirgends signifikante Assoziationen bestanden.

In der dritten Metanalyse untersuchen Han et al. speziell, inwiefern eine Reduktion des Konsums von verarbeitetem Fleisch das Karzinomaufreten beeinflusst. Sie konnten keine signifikanten Korrelationen ermitteln und zweifelten relevante Effekte durch eine Reduktion des Konsums auf die Magenkarzinominzidenz an (Han et al. 2019).

Eine Darstellung der zugeführten Mengen ist (wie beim roten Fleisch) nur schwer möglich und nicht wirklich sinnvoll. Die bereits im vorherigen Abschnitt beschriebenen unterschiedlichen Aufnahmekategorien der eingeschlossenen Einzelstudien zeigten sich auch beim verarbeiteten Fleisch und bedingen dies.

Zusammengefasst basierten auch beim verarbeiteten Fleisch die Korrelationen weitestgehend auf den eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien, obgleich in einer Arbeit auch die gepoolte Auswertung der Kohortenstudien positiv mit der Karzinominzidenz assoziiert war. Tendenziell könnte sich also verarbeitetes Fleisch stärker auf das Tumoraufreten auswirken, als es für nicht-verarbeitetes rotes Fleisch der Fall war. Die Angaben zu den aufgenommenen Mengen waren allerdings inkonsistent und lassen eine mengenspezifische Ernährungsempfehlung zur Reduktion der Karzinominzidenz nicht zu.

Merke: Ein (unklar) hoher Konsum von verarbeitetem Fleisch erhöht möglicherweise die Magenkarzinominzidenz. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass das Auftreten durch eine Konsumreduktion verringert wird. Ein maßvoller Konsum wird empfohlen.

Milchprodukte

Es wurden insgesamt drei Metaanalysen (Sun et al. 2014; Tian et al. 2014; Wang et al. 2018a) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Milchprodukten und der Inzidenz des Magenkarzinoms untersucht wurden. Tabelle 24 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zusammen.

Tab. 24 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf die Magenkarzinominzidenz		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Wang et al. (2018)	5 KS 29 FKS	<p><u>Milchprodukte (Gesamt), Milch (Speziell):</u></p> <p>Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milchprodukten im Gesamten und Milch im Speziellen und der Magenkarzinominzidenz:</p> <p style="padding-left: 40px;">Milchprodukte: OR = 1,20 (1,04-1,39)</p> <p style="padding-left: 40px;">Milch: OR = 1,44 (1,15-1,81)</p> <p><u>Käse:</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Käse und der Magenkarzinominzidenz.</p>
Tian et al. (2014)	8 KS 18 FKS	<p><u>Milchprodukte (Gesamt), Milch und Käse (Speziell):</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Milchprodukten im Gesamten sowie Milch oder Käse im Speziellen und der Magenkarzinominzidenz.</p>
Sun et al. (2014)	10 KS 29 FKS	<p><u>Milchprodukte (Gesamt), Milch und Käse (Speziell):</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Milchprodukten im Gesamten sowie Milch oder Käse im Speziellen und der Magenkarzinominzidenz.</p>
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie</i></p>		

Wie die Tabelle zeigt, ergaben die verschiedenen Arbeiten unterschiedliche Ergebnisse. Lediglich in der Metaanalyse von Wang et al. wurde ein erhöhtes Karzinomaufreten bei einem hohen Konsum von Milchprodukten im Allgemeinen und Milch im Speziellen beschrieben. In dieser Arbeit fanden sich keine Angaben zu den Vergleichsgruppen und die Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien war hoch. In der Diskussion erklärten Wang et al., dass die eingeschlossenen Studien keine optimale Methodik aufwiesen. Von den 29 eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien beispielsweise waren nur zwei Arbeiten für den *H. pylori*-Status adjustiert. Wang et al. werteten ihr eigenes Ergebnis als nicht signifikant.

Es wird somit von keinem maßgeblichen Einfluss des Konsums von Milchprodukten, Milch oder Käse auf die Magenkarzinominzidenz ausgegangen.

Merke: Ein Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf das Risiko eines Magenkarzinoms ist unwahrscheinlich.

Getränke (Alkohol und Heißgetränke)

Der Übersicht halber gliedert sich dieser Abschnitt zunächst in den Einfluss alkoholischer Getränke auf die Magenkarzinominzidenz. Daran folgend werden die Ergebnisse aus Arbeiten dargestellt, die sich mit den Zusammenhängen zwischen dem Konsum verschiedener Heißgetränke und dem Karzinomaufreten beschäftigten.

- Alkohol

Es fanden sich zwei aussagekräftige Arbeiten (He et al. 2017b; Rota et al. 2017), in denen die Zusammenhänge zwischen dem Alkoholkonsum und dem Auftreten eines Magenkarzinoms untersucht wurden. Vorab wird auf die Mengendefinition des amerikanischen National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015) verwiesen. Eine Ethanolmenge von 12-14 Gramm entspricht einem Standardgetränk (Drink). Die Menge an Alkohol in zirka 350 ml Bier, 150 ml Wein und 40 ml an Spirituosen ist dabei identisch.

He et al. führten eine Metaanalyse aus insgesamt 22 Kohortenstudien durch. Die Zusammenhänge verschiedener Konsummengen von Alkohol mit der Tumorzinzidenz wurden dabei kategorisiert untersucht. Die Referenzgruppe bestand aus nicht-Konsumenten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tab. 25 – Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse der Metaanalyse von He et al. (2017)	
Untersuchte Kategorien des Alkoholkonsums	Ergebnisse (95% KI)
Konsum versus kein Konsum	Keine signifikanten Zusammenhänge
Leichter Alkoholkonsum (0-12 g/d; <1 Getränk/d) versus kein Konsum	Keine signifikanten Zusammenhänge
Moderater Alkoholkonsum (12-24 g/d; 1-2 Getränke/d) versus kein Konsum	Keine signifikanten Zusammenhänge
Schwerer Alkoholkonsum (≥ 24 g/d; ≥ 2 Getränke/d) versus kein Konsum	Positive Korrelation zwischen einem schweren Alkoholkonsum und der Magenkarzinominzidenz: RR = 1,13 (1,06-1,18); P < 0,001

He et al. schlussfolgerten anhand ihrer Ergebnisse, dass erst ab einem hohen beziehungsweise einem schweren Alkoholkonsum (≥ 24 g/d beziehungsweise ≥ 2 Getränke/d) die Karzinominzidenz erhöht würde. Ein Alkoholkonsum geringerer Mengen korrelierte nicht signifikant mit dem Auftreten des Magenkarzinoms. Hervorzuheben an dieser Arbeit ist vor allem, dass nur Kohortenstudien eingeschlossen wurden. Ebenfalls bestand nur eine geringe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten, was den Evidenzgehalt der Arbeit stärkt. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die Mengenangabe in der hohen Aufnahmekategorie von ≥ 24 g/d nach oben offen war und es denkbar ist, dass höhere Mengen die Karzinominzidenz stärker beeinflussen. Nach dieser Arbeit scheint es allerdings, dass ein mäßiger Alkoholkonsum (bis zwei Getränke pro Tag oder < 24 g/d) das Auftreten des Magenkarzinoms nur geringfügig beeinflusst.

Bei der zweiten Arbeit handelt es sich um eine gepoolte Studie von Rota et al. (2017). Im Rahmen des Stomach cancer Pooling (StoP-) Projects wurden 20 Fall-

Kontroll-Studien aus Europa, Asien und Nordamerika zusammengefasst. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 9.669 Karzinompatienten und 25.336 gesunden Kontrollpersonen. In dieser Arbeit wurden die Aufnahmekategorien differenzierter unterteilt als in der vorherigen Metaanalyse und es fand eine Unterteilung in Bier, Wein und Spirituosen statt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tab. 26 – Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse der gepoolten Analyse von Rota et al. (2017)			
Konsummenge (drinks/d)	Anzahl Karzinompatienten	Anzahl Kontrollpersonen	OR (95% KI)
Abstinent	2.096	6.117	1 (Referenz)
≤ 1 drink/d	2.239	7.816	1,00 (0,86-1,16)
> 1-4 drinks/d	2.632	5.812	1,11 (1,01-1,23)
> 4-6 drinks/d	521	1.075	1,26 (1,08-1,48)
> 6-8 drinks/d	275	455	1,46 (1,18-1,80)
> 8 drinks/d	375	568	1,50 (1,26-1,78)
			P-Wert < 0,01
Art des Alkohols	Ergebnisse (95% KI)		
Wein und Bier	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Wein- oder Bierkonsum und der Magenkarzinominzidenz.		
Spirituosen	Positive Korrelation zwischen einem hohen Spirituosenkonsum (> 1 drink/d versus nicht-Konsumenten) und der Magenkarzinominzidenz ohne statistische Signifikanz. OR = 1,66 (1,23-2,22); P = 0,06		

Rota et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie die Metaanalyse. Auch in dieser Arbeit erhöhte sich dosisabhängig die Karzinominzidenz. Ab einer Menge von >4 Getränken pro Tag wurden die Korrelationen besonders deutlich, während geringere

Mengen einen schwächeren Einfluss auf die Odds Ratio ausübten. Bei den verschiedenen Alkoholika bestand eine positive Korrelation lediglich bei den Spirituosen, allerdings ohne statistische Signifikanz. Rota et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Dauer des Alkoholkonsums in Jahren sowie den Einfluss einer bestehenden Abstinenz nach zuvor stattgehabtem Konsum. Es ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Zusammenhänge (hier nicht dargestellt) mit der Magenkarzinominzidenz.

In Zusammenschau beider Arbeiten kann also geschlussfolgert werden, dass ein schwerer Alkoholkonsum von mehr als zwei bis vier Getränken pro Tag wahrscheinlich die Inzidenz des Magenkarzinoms erhöht. Es kann kein eindeutiger Grenzwert angegeben werden, da sowohl in der Metaanalyse als auch in der gepoolten Analyse die höchsten Aufnahmekategorien keine Begrenzung nach oben hatten. Geringere Konsummengen, wie zum Beispiel eine Zufuhr von 1-2 alkoholischen Getränken pro Tag, scheinen das Auftreten nicht wesentlich zu beeinflussen.

Merke: Die Inzidenz des Magenkarzinoms kann durch einen starken Alkoholkonsum erhöht werden. Ein mäßiger Konsum (zum Beispiel <2 alkoholische Getränke pro Tag oder ≥ 24 g/d) scheint das Auftreten nicht wesentlich zu beeinflussen.

- Tee

Es wurden zwei Metaanalysen (Huang et al. 2017b; Yu et al. 2014) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Teekonsum und der Magenkarzinominzidenz untersucht wurden.

In der Arbeit von Yu et al. (2014) wurde Tee im Allgemeinen (Grüntee und Schwarztee) untersucht. Sie schlossen insgesamt fünf prospektive Arbeiten ein. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Teekonsum und dem Auftreten eines Magenkarzinoms.

Huang et al. (2017b) untersuchten in ihrer Metaanalyse speziell die Zusammenhänge zwischen dem Grüntee-Konsum und dem Magenkarzinomrisiko.

Sie schlossen acht Fall-Kontroll- und fünf Kohortenstudien ein und führten die Auswertung getrennt nach Studiendesign durch. Lediglich in der Auswertung der eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien wurde eine inverse Korrelation zwischen einer nicht näher definierten hohen Grüntee-Zufuhr und der Karzinominzidenz ermittelt. Die Odds Ratio betrug 0,77 (95% KI: 0,63-0,95). Die Auswertung der Kohortenstudien ergab keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von grünem Tee und der Inzidenz des Magenkarzinoms. Zwischen den eingeschlossenen Arbeiten bestand eine moderate Heterogenität, wobei keine Subgruppenanalyse zur Quantifizierung durchgeführt wurde. Im Rahmen der Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten wurden qualitative Unterschiede deutlich. Die Anpassung für Confounder war zum Beispiel nicht einheitlich, sodass lediglich eine der 13 eingeschlossenen Arbeiten den *H. pylori*-Status der Probanden berücksichtigte. Auch die Angaben zu den höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmeextremen waren deutlich verschieden, sodass auf die Darstellung der verglichenen Konsummengen der Einzelstudien verzichtet wird.

Aufgrund der nicht eindeutigen Ergebnisse und der teilweise geringen Qualität der eingeschlossenen Arbeiten wird von keinem maßgeblichen Einfluss des Teekonsums auf die Magenkarzinominzidenz ausgegangen.

Merke: Ein Einfluss des Teekonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms wurde nicht nachgewiesen.

- Kaffee

In fünf Metaanalysen (Li et al. 2015a; Liu et al. 2015; Xie et al. 2014; Xie et al. 2016; Zeng et al. 2015) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Kaffeekonsum und dem Magenkarzinomaufreten untersucht. Die Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tab. 27 – Einfluss des Kaffeekonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse und Charakteristika aus fünf Metaanalysen		
Autor (Jahr)	Eingeschlossene Arbeiten	Ergebnisse
Li et al. (2015)	13 prospektive Kohortenstudien	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Kaffeekonsum und der Inzidenz eines Magenkarzinoms in allen Metaanalysen.
Liu et al. (2015)	9 prospektive Kohortenstudien	
Xie F et al. (2014)	12 prospektive Kohortenstudien	
Xie Y et al. (2016)	9 Kohortenstudien und 13 Fall-Kontroll-Studien	
Zeng et al. (2015)	9 prospektive Kohortenstudien	

Weder die Metaanalysen an sich noch der Großteil der eingeschlossenen Einzelstudien (hier nicht dargestellt) zeigten signifikante Zusammenhänge. Ein relevanter präventiver oder schädigender Effekt des Kaffeekonsums auf die Magenkarzinominzidenz liegt somit nicht vor.

Merke: Ein Einfluss des Kaffeekonsums auf die Magenkarzinominzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Eingelegte Lebensmittel

Zum Einfluss eingelegter Lebensmittel auf das Magenkarzinomrisiko wurden zwei Metaanalysen (Kim et al. 2010b; Ren et al. 2012) gefunden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 dargestellt.

Unter „eingelegten“ Lebensmitteln sind dabei solche Lebensmittel zu verstehen, die zum Beispiel durch das Einlegen in Essig oder Salzlake haltbarer gemacht werden. Klassische Beispiele eingelegter Lebensmittel sind Gurken, Rettich oder Kohl (dann in Form von Sauerkraut). Auch Fleisch- und Fischprodukte zählen hierzu.

Tab. 28 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums eingelegter Lebensmittel auf die Magenkarzinominzidenz		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Ren et al. (2012)	10 KS 50 FKS	<u>Eingelegte Lebensmittel:</u> Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum eingelegter Lebensmittel und der Magenkarzinominzidenz. OR = 1,52 (1,37-1,68)
Kim et al. (2010)	8 KS 6 FKS	<u>Eingelegtes Gemüse (nur japanische/koreanische Publikationen):</u> Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum an eingelegtem Gemüse und der Magenkarzinominzidenz in Japan oder Korea. OR = 1,28 (1,06-1,53)
<i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie</i>		

Wie sich in der Tabelle zeigt, ergab sich in beiden Arbeiten eine positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum an eingelegten Lebensmitteln beziehungsweise eingelegtem Gemüse und der Inzidenz des Magenkarzinoms. Während Kim et al. lediglich Publikationen aus Japan oder Korea einschlossen, ist bei Ren et al. vor allem die große Menge an eingeschlossenen Arbeiten hervorzuheben.

In der Subgruppenanalyse von Ren et al. bestand der positive Zusammenhang zwischen einer hohen Zufuhr der eingelegten Lebensmittel und der Karzinominzidenz sowohl in Fall-Kontroll-Studien als auch in Kohortenstudien (Fall-Kontroll-Studien: OR = 1,56; 95% KI: 1,39-1,75; Kohortenstudien: OR = 1,32; 95% KI: 1,10-1,59) mit einer hohen Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Die Heterogenität kann in der Arbeit von Ren et al. leicht auf qualitative Unterschiede der Einzelstudien zurückgeführt werden. Es wurde zum Beispiel nicht differenziert, auf welche Art die Lebensmittel eingelegt wurden (Salz oder Essig). Genaue Angaben zu den aufgenommenen Mengen wurden nicht getätigt. In der anderen Metaanalyse von Kim et al. wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Sie gaben die Konsumfrequenzen der eingeschlossenen Einzelstudien an. Häufig wurden „täglich“ beziehungsweise ≥ 2 Mahlzeiten pro Tag versus „kein Konsum“ beziehungsweise ≤ 1 Mahlzeit pro Woche miteinander verglichen. Es blieb allerdings unklar, welche Mengen an eingelegten Lebensmitteln täglich gegessen wurden oder was unter einer Mahlzeit zu verstehen war.

In Zusammenschau der beiden Metaanalysen scheint der hohe Konsum eingelegter Lebensmittel mit einer Erhöhung der Magenkarzinominzidenz einherzugehen. Die Plausibilität wurde vor allem durch den hohen Salzgehalt der eingelegten Lebensmittel (durch die Haltbarmachung) begründet (Kim et al. 2010b; Ren et al. 2012).

Merke: Ein hoher Konsum von in Essig oder Salzlake eingelegter Lebensmittel erhöht möglicherweise die Magenkarzinominzidenz.

Ernährungsmuster

In diesem Kapitel werden die Zusammenhänge verschiedener Diäten, Ernährungsmuster sowie Ernährungsindizes mit der Inzidenz des Magenkarzinoms dargestellt. Es wurden hierzu zwei Metaanalysen (Bertuccio et al. 2013; Du et al. 2019) gefunden.

Dietary inflammatory index (DII)

Du et al. (2019) untersuchten in einer Metaanalyse die Zusammenhänge zwischen einem hohen Dietary inflammatory index (DII) und dem Magenkarzinomrisiko. In diesem Index wird zwischen anti- und proinflammatorischen Potenzialen einer Ernährungsweise differenziert. Die verschiedenen Items beeinflussen sich dabei gegenseitig: Mikronährstoffe aus Obst oder Gemüse, Ballaststoffe, Vollkornprodukte und verschiedene Gewürze senken das inflammatorische Potenzial. Eine hohe Aufnahme gesättigter- oder *trans*-Fettsäuren oder auch ein hoher Cholesteringehalt der verschiedenen Lebensmittel erhöhen den DII entsprechend. Ein niedriger DII könnte somit als eher gesunde Lebensweise angesehen werden, während eine hohe Punktzahl für eine eher ungesunde Ernährung spricht.

Die Autoren fassten die Ergebnisse aus drei Fall-Kontroll-Studien zusammen und zeigten, dass Diäten mit hohem DII eine signifikant höhere Odds Ratio zur Entwicklung eines Magenkarzinoms hatten (OR = 2,11; 95% KI: 1,41-3,15; P = 0,02) als Ernährungsmuster mit niedrigem DII. Auch in den drei Einzelstudien (hier nicht dargestellt) waren die Zusammenhänge signifikant.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass ein hoher DII (als Indikator einer ungesunden Ernährung) die Magenkarzinominzidenz erhöhen kann. Die Zusammenhänge sollten in prospektiven Arbeiten bestätigt werden.

„Gesundes“ und „westliches“ Ernährungsmuster

Thematisch passend zum DII als Indikator einer gesunden Ernährung ist die Metaanalyse von Bertuccio et al. (2013). Sie untersuchten sowohl die Zusammenhänge eines „gesunden“ Ernährungsmusters als auch die Korrelationen einer „westlichen“ Diät mit der Inzidenz des Magenkarzinoms. Dazu wurden insgesamt acht Arbeiten (zwei Kohortenstudien und sechs Fall-Kontroll-Studien) eingeschlossen. Vergleicht man die in Tabelle 29 beschriebenen Charakteristika der Muster, kann das „westliche“ Muster als „tendenziell ungesund“ bezeichnet werden. Die Tabelle zeigt ebenfalls die Ergebnisse der Metaanalyse.

Tab. 29 – Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Diät und der Inzidenz eines Magenkarzinoms; entnommen und angepasst nach Bertuccio et al. (2013)	
Gesundes Muster	Westliches Muster
Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von: <ul style="list-style-type: none"> • Obst • Gemüse • Vitaminreichen Lebensmitteln • Fisch • Geflügel • Kartoffeln 	Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von: <ul style="list-style-type: none"> • Fleischprodukten (vor allem verarbeitetes Fleisch) • Brot • Hoch-fetthaltigen Milchprodukten • Eiern • Süßigkeiten
Höchste versus niedrigste Adhärenz an das entsprechende Muster:	
OR = 0,75; 95% KI: 0,63-0,90	OR = 1,51; 95% KI: 1,21-1,89

Es wurde deutlich, dass eine „gesunde“ Lebensweise mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit des Magenkarzinoms assoziiert war und eine „westliche“ beziehungsweise eher ungesunde Diät die relative Karzinominzidenz erhöhte.

In der Subgruppenanalyse wurde beschrieben, dass diese Zusammenhänge nicht für Kohortenstudien, sondern nur für die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien

bestanden. Die Odds Ratios aus Fall-Kontroll-Studien betragen für das „gesunde“ Muster 0,71 (95% KI: 0,58-0,88) und für das „westliche“ Muster 1,67 (95% KI: 1,32-2,10).

Merke: Ein gesunder Lebensstil kann das Risiko eines Magenkarzinoms verringern, während es durch einen (ungesunden) westlichen Lebensstil möglicherweise gesteigert wird.

Mediterrane Diät

In der Metaanalyse von Du et al. (2019) wurden ebenfalls die Zusammenhänge zwischen der Adhärenz an eine mediterrane Diät und der Magenkarzinominzidenz untersucht. Sie schlossen zwei Kohortenstudien und zwei Fall-Kontroll-Studien ein. Die mediterrane Diät wurde anhand des Mediterranean Diet Scores (MDS) gemessen, wobei in den eingeschlossenen Arbeiten verschiedene Versionen des MDS angewendet wurden. Die Versionen unterscheiden sich nur marginal. Die Kernpunkte der mediterranen Diät nach Trichopoulou et al. (1995), auf dessen grundlegender Arbeit der MDS und die entsprechenden Abwandlungen entwickelt wurden, sind in der Tabelle 30 zusammengefasst. Auch die Ergebnisse der Metaanalyse, in der eine nach Studiendesign getrennte Auswertung stattfand, sind in der Tabelle zu finden.

Tab. 30 – Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine mediterrane Diät (gemessen am MDS) und der Inzidenz eines Magenkarzinoms; entnommen und angepasst nach Trichopoulou et al. (1995) und Du et al. (2019)
Beispiele für klassische Lebensmittel und Gerichte der mediterranen Diät nach Trichopoulou et al. (1995):
<ul style="list-style-type: none"> • Vollkornbrot • Salate mit reichlichem Obst- und Gemüseanteil sowie Olivenöl (als Dressing) • Anstelle von Milch: Käse (insbesondere Feta) und Joghurt • Anstelle von Fleischprodukten: Fisch • Wein in moderaten Mengen zu den Mahlzeiten
Ergebnisse der Metaanalyse von Du et al. (2019), getrennt nach Studiendesign:
<p>Inverse Korrelation zwischen einer hohen Adhärenz an eine mediterrane Diät und der Magenkarzinominzidenz in <u>Fall-Kontroll-Studien</u>:</p> <p style="text-align: center;">OR = 0,42 (95% KI: 0,20-0,86); P = 0,02</p>
<p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Adhärenz an die mediterrane Diät und der Magenkarzinominzidenz in <u>Kohortenstudien</u>.</p>

Wie sich zeigte, korrelierte in den Fall-Kontroll-Studien die hohe Adhärenz an die mediterrane Diät (verglichen mit einer niedrigen) signifikant mit einer geringeren Magenkarzinominzidenz. Dies wurde in der gepoolten Auswertung der Kohortenstudien nicht bestätigt.

Es bestand eine hohe Heterogenität zwischen den Studien, die vor allem darin begründet sein kann, dass verschiedene Versionen des MDS in den Arbeiten angewendet wurden. Aufgrund der geringen Menge an Arbeiten (jeweils zwei Fall-Kontroll-Studien und zwei Kohortenstudien) führten die Autoren keine Subgruppenanalyse durch.

Vergleicht man die Inzidenzraten des Magenkarzinoms mediterraner Länder (zum Beispiel Griechenland: 6,1/100.000 Einwohner, Italien: 7,8/100.000 oder Spanien: 5,8/100.000) mit Ländern, in denen in geringerem Maße mediterran gegessen wird (zum Beispiel Deutschland: 7,0/100.000 Einwohner, USA: 4,2/100.000 oder

Österreich: 5,7/100.000), offenbaren sich keine wesentlichen Unterschiede der Karzinominzidenz.

Ein eindeutig protektiver Nutzen der mediterranen Diät zur Verringerung der Magenkarzinominzidenz ist somit fraglich, schädigende Einflüsse wurden allerdings ebenfalls nicht nachgewiesen.

Merke: Ein Vorteil einer hohen Adhärenz an die mediterrane Diät zur Verringerung der Magenkarzinominzidenz zeigte sich in Fall-Kontroll-Studien und konnte in Kohortenstudien nicht bestätigt werden. Von einem schädigenden Einfluss wird nicht ausgegangen.

3.2.2.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Aus der Mehrzahl der Studien ergaben sich nur unsichere Zusammenhänge ohne eindeutige Schlüsse zwischen der Ernährung und der Magenkarzinominzidenz. Inwieweit die regionale Verteilung des Magenkarzinoms mit der Ernährung zusammenhängt, kann nur gemutmaßt werden (am ehesten zeigten sich plausible Zusammenhänge bei der Salzzufuhr).
 - Das Risiko der Entwicklung eines Magenkarzinoms kann durch die erhöhte Zufuhr von Salz (auch im Rahmen von Konservierungsprozessen) gesteigert werden. Es wird empfohlen, die von der WHO oder der DGE vorgeschlagenen Mengen (<5-6 g/d an Salz) nicht zu überschreiten.
- Ein hoher Alkoholkonsum kann die Inzidenz des Magenkarzinoms erhöhen. Ein langfristiger Konsum von mehr als zwei alkoholischen Getränken am Tag beziehungsweise eine Menge ≥ 24 g/d sollte nicht überschritten werden.
- Eine hohe Zufuhr von frischem Obst wirkt sich tendenziell protektiv auf die Inzidenz des Magenkarzinoms aus. Die Zusammenhänge für Gemüse sind nicht abschließend geklärt.
- Der Einfluss von Fleisch auf das Risiko des Magenkarzinoms ist unklar. In der Tendenz ist der Konsum von verarbeitetem Fleisch als schädlich zu bewerten. Ein maßvoller Konsum scheint sich allerdings gering auszuwirken.
- Zu einzelnen Nährstoffen oder Nahrungsbestandteilen konnten bei der unsicheren Datenlage (weitestgehend aus Fall-Kontroll-Studien) keine überzeugenden Schlüsse generiert werden.
 - Tendenziell günstig könnte eine hohe Zufuhr von Vitamin A, Vitamin C und Vitamin E sein.
 - Für B-Vitamine und Vitamin D wurden keine aussagekräftigen Zusammenhänge beschrieben.

3.2.3 Hepatobiliäre Tumore

3.2.3.1 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Epidemiologie

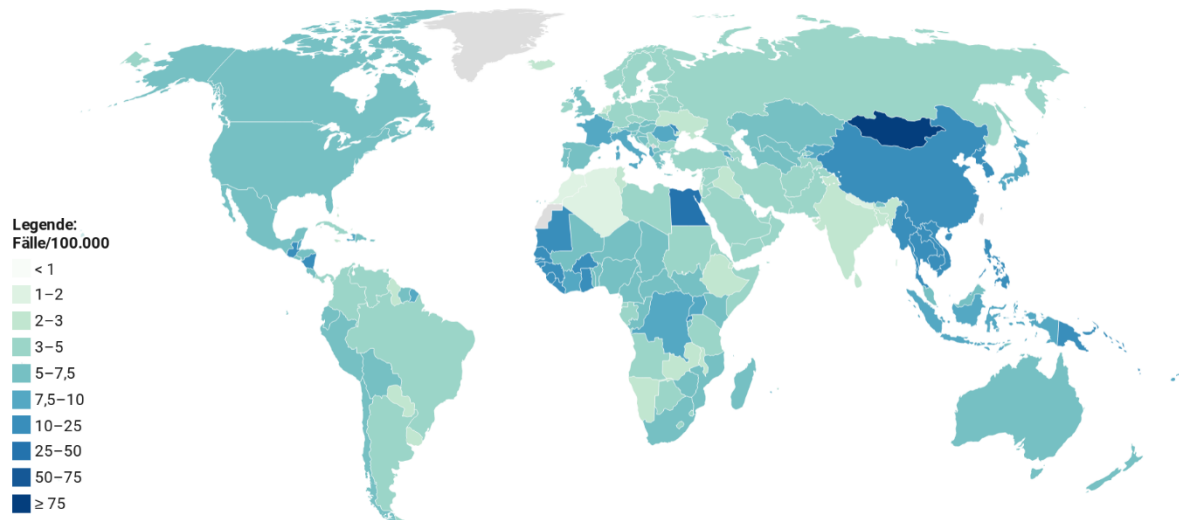
Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist eine relativ seltene Tumorerkrankung des Menschen. In Deutschland wies es 2020 eine Inzidenz von 6.740 männlichen und 3.030 weiblichen Neuerkrankungen auf (Robert Koch Institut 2023).

Nach Angaben der WHO betrug im Jahr 2018 die altersstandardisierte Inzidenzrate in Deutschland geschlechterunabhängig 9,2/100.000. Weltweit betrachtet lag sie im selben Jahr bei 9,3/100.000, sodass Deutschland hier zirka im Durchschnitt liegt (IARC 2018).

Die weltweite Verteilung (vergleiche: Abb. 4) macht deutlich, dass vor allem im asiatischen Raum eine hohe Inzidenz vorliegt. Eine Begründung hierfür liegt in der vergleichsweise hohen Prävalenz chronischer Lebererkrankungen in Asien (Gower et al. 2014; Schweitzer et al. 2015). Die Prävalenz einer chronisch bestehenden Hepatitis B in Asien (China: zirka 5,5%; Mongolei: zirka 9,1%) oder einer Hepatitis C (China: zirka 1,3%; Mongolei: zirka 10,8%) ist im Vergleich zu Deutschland (1,3% für Hepatitis B und 0,6% für Hepatitis C) deutlich erhöht.

Altersstandardisierte Inzidenzraten des hepatozellulären Karzinoms

Stand: 2018, geschlechterunabhängig



Grafik: Florian Grunert • Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC) • Erstellt mit Datawrapper

Abbildung 4 - Altersstandardisierte Inzidenzraten des HCC (2018), geschlechtsunabhängig

Das Vorliegen einer chronischen Lebererkrankung geht häufig einher mit einem zirrhotischen Umbau der Leber, der wiederum die Tumorentstehung beeinflusst. Bei den Virushepatitiden wurde beschrieben, dass allein beim Vorliegen einer Hepatitis B-Infektion auch ohne Leberzirrhose das HCC-Auftreten begünstigt wird (Robert Koch Institut 2023).

Ziel dieses Kapitels ist es nun zu prüfen, ob es über ernährungsbezogene Faktoren möglich ist, die HCC-Inzidenz zu verringern. Die Empfehlungen internationaler Leitlinien sowie eine Übersicht von Ergebnissen aus Publikationen der letzten zehn Jahre wurden dazu im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche untersucht und sind im Folgenden dargestellt.

3.2.3.1.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2022)

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome wurde 2022 unter Federführung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten aktualisiert veröffentlicht und beinhaltet nun im Vergleich zur 2013 veröffentlichten Leitlinie auch Empfehlungen zu biliären Tumoren. Es fanden sich keine Empfehlungen zur Primärprävention des HCCs, die die Ernährung betreffen. Hinsichtlich der Ernährung fanden sich lediglich konsensbasierte Statements zur Sekundärprävention und zur Supportivtherapie (Leitlinienprogramm Onkologie 2022a).

Empfehlungen zur Sekundärprävention:

- Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden. (*konsensbasiert*)
- Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollen keinen Alkohol trinken. (*konsensbasiert*)

Empfehlungen zur Supportivtherapie:

- Beeinflussung der Therapie durch Ernährungsfaktoren:
 - Mangelernährung beeinträchtigt die Lebensqualität und Therapietoleranz. Eine Mangelernährung sollte erfasst und behandelt werden. (*konsensbasiert*)
- Beeinflussung der Prognose durch Ernährungsfaktoren:
 - Mangelernährung ist mit einer eingeschränkten Lebensqualität und Erkrankungsprognose assoziiert. Eine Mangelernährung sollte deshalb verhindert oder behandelt werden. (*konsensbasiert*)

USA: NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancers (Version 3.2019)

Das amerikanische National Comprehensive Cancer Network veröffentlichte 2019 eine überarbeitete Version der Leitlinien für hepatobiliäre Tumore. In den Handlungsempfehlungen wurden keine klaren Aussagen zu ernährungsassoziierten Risikofaktoren im Rahmen der Primärprävention eines HCCs beschrieben. Lediglich wurde die risikosteigernde Wirkung von Alkohol genannt, der wiederum das Auftreten einer Leberzirrhose begünstigt. Gemäß dieser Leitlinie scheinen, wie auch in der Einleitung zu diesem Kapitel beschrieben, Virushepatitiden und chronische Lebererkrankungen eine übergeordnete Rolle bei der Karzinomentwicklung zu spielen (National Comprehensive Cancer Network 2019d).

3.2.3.1.2 Empfehlungen anderer Institutionen

World Cancer Research Fund: Diet, nutrition, physical activity and liver cancer (2015, überarbeitet 2018)

Die Empfehlungen des World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2018b) beziehen sich vorwiegend auf äußere und beeinflussbare Risikofaktoren. In dem veröffentlichten Report zum HCC fand sich eine Einschätzung zu schützenden oder schädigenden Einflüssen der unten aufgeführten Noxen und Lebensmittel. Dargestellt sind dabei die Entscheidungen des continuous update project (CUP)-Panels. Die getroffenen Aussagen sind als Expertenkonsens zu verstehen.

Entscheidungen des CUP-Panels:

- Alkoholische Getränke: Der Konsum alkoholischer Getränke ist eine überzeugende Ursache von HCCs. Dies basiert auf Evidenz für eine Zufuhr von >45 g/d (entspricht zirka drei alkoholischen Getränken pro Tag).
- Körpergewicht: Ein höheres Körpergewicht (gemessen anhand des BMI) ist eine überzeugende Ursache von HCCs.
- Kaffee: Ein höherer Kaffeekonsum kann möglicherweise vor der Entwicklung eines HCCs schützen.
- Fisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Fisch das Risiko eines HCCs senkt, ist limitiert.

3.2.3.1.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Mittels einer systematischen Literaturrecherche wurden diverse Publikationen zu den Zusammenhängen zwischen verschiedenen Nahrungsbestandteilen, Lebensmitteln oder Ernährungsweisen und der HCC-Inzidenz gefunden. Ziel war es dabei, Erkenntnisse zu den Zusammenhängen der Ernährung mit der HCC-Inzidenz zu gewinnen, da die Leitlinien nur wenige Angaben tätigten. Im Folgenden wurden zwölf Metaanalysen, eine gepoolte Studie, 15 Kohortenstudien und drei Fall-Kontroll-Studien in diese Übersichtsarbeit eingeschlossen. Verglichen mit den anderen Tumorentitäten wurden hier deutlich weniger Arbeiten gefunden.

Bei Bedarf wurde auch eine kurze Darstellung zu den Annahmen über grundlegende Mechanismen vorgenommen, sodass eine biologische Plausibilität hergestellt werden kann.

Nahrungsbestandteile

Kohlenhydrate

Es fand sich eine Kohortenstudie (Fedirko et al. 2013a), in der die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Kohlenhydraten und der HCC-Inzidenz untersucht wurden. Fedirko et al. analysierten dabei Daten EPIC-Kohorte mit 477.206 Teilnehmern. Im Follow-up von 11,4 Jahren wurden 191 HCC-Patienten identifiziert. Die Aufnahme von Kohlenhydraten konnte in dieser Kohortenstudie nicht mit der HCC-Inzidenz in Verbindung gebracht werden.

Merke: Ein Einfluss von Kohlenhydraten auf die HCC-Inzidenz konnte in einer Kohortenstudie nicht nachgewiesen werden.

Ballaststoffe und Vollkornprodukte

Zum Einfluss von Ballaststoffen beziehungsweise Vollkornprodukten auf das Risiko der Entwicklung eines HCC fanden sich drei Kohortenstudien (Fedirko et al. 2013a; Liu et al. 2021; Yang et al. 2019). Die Ergebnisse der Arbeiten sind in Tabelle 31 zusammengefasst.

Tab. 31 – Charakteristika und Ergebnisse der Kohortenstudien zum Einfluss der Ballaststoff- und Vollkornproduktzufuhr auf die HCC-Inzidenz

Autor (Jahr)	Charakteristika	Ergebnisse (95% KI)
Liu et al. (2021)	NIH-AARP-Studie (USA) 485.717 Teilnehmer 940 HCC-Patienten Follow-up: 16 Jahre	<u>Ballaststoffe (>26,2 versus <12,8 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Ballaststoffaufnahme und der HCC-Inzidenz. HR = 0,69 (0,53-0,90; P <0,001) <u>Vollkorn (>45,1 versus 11,1 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vollkornzufuhr und der HCC-Inzidenz. HR = 0,78 (0,63-0,96; P = 0,005)
Yang et al. (2019)	NHS-HPFS-Studie (USA) 125.455 Teilnehmer 141 HCC-Patienten Follow-up: 24,2 Jahre	<u>Ballaststoffe (24,0 versus 14,2 g/d):</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer hohen Ballaststoffaufnahme und der HCC-Inzidenz. <u>Vollkorn (33,28 versus 7,35 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vollkornzufuhr und der HCC-Inzidenz. HR = 0,63 (0,41-0,96; P = 0,04)

Autor (Jahr)	Charakteristika	Ergebnisse (95% KI)
Fedirko et al. (2013)	EPIC-Studie (Europa) 477.206 Teilnehmer 191 HCC- Patienten Follow-up: 11,4 Jahre	<u>Ballaststoffe (Männer: 33,3 versus 16,5 g/d; Frauen: 29,8 versus 15,6 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Ballaststoffaufnahme und der HCC-Inzidenz HR = 0,51 (0,31-0,83; P = 0,013)
<i>Legende: NIH-AARP = National Institutes of Health, American Association of Retired Persons-Diet and Health Study; NHS-HPFS = Nurses' Health Study-Health Professionals Follow-up Study; EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>		

Zusammengefasst bestand in zwei der drei Kohortenstudien (Fedirko et al. 2013a; Liu et al. 2021) eine signifikante inverse Korrelation zwischen einer hohen Ballaststoffzufuhr und der HCC-Inzidenz. Der Arbeit von Liu et al. wird hierbei unter anderem aufgrund des größten Teilnehmer- und Patientenkollektivs die vergleichsweise größte Bedeutung beigemessen.

Die aufgenommenen Mengen der Ballaststoffzufuhr lagen in den Kohortenstudien im ähnlichen Bereich (24-33 g/d an Ballaststoffen in den jeweiligen höchsten Aufnahmekategorien). Eine Zufuhr von mehr als 30 g/d an Ballaststoffen wurde bereits durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlen und sollte somit eingehalten werden.

Die Zusammenhänge zwischen deutlich höheren Mengen an zugeführten Ballaststoffen (also oberhalb der DGE-Empfehlung) und der HCC-Inzidenz wurden bisweilen nicht untersucht und würden eine interessante Fragestellung ergeben. Da nicht alle Arbeiten eine signifikante inverse Korrelation beschrieben, wäre ebenfalls die Durchführung einer Metaanalyse interessant, um die Ergebnisse der unterschiedlichen Studien zu kombinieren.

In den beiden Arbeiten (Liu et al. 2021; Yang et al. 2019), in denen die Vollkornaufnahme im Speziellen untersucht wurde, zeigte sich übereinstimmend eine geringere relative Wahrscheinlichkeit der Tumorentwicklung bei hoher Zufuhr von Vollkornprodukten. Es sollten somit vornehmlich Ballaststoffe aus Vollkornprodukten unter Berücksichtigung der von der DGE empfohlenen Menge zugeführt werden. In der Tabelle 32 ist der Ballaststoffgehalt verschiedener Vollkornprodukte dargestellt.

Merke: Möglicherweise verringert eine hohe Zufuhr von Ballaststoffen (vornehmlich aus Vollkornprodukten) die HCC-Inzidenz.

Tab. 32 – Ballaststoffgehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Ballaststoffen/100 g des Lebensmittels
Vollkornbrot (Roggen)	9,0 g
Vollkorn Cornflakes	8,0 g
Vollkornnudeln (Farfalle)	8,3 g

Lipide

Zum Einfluss von Lipiden und Lipiduntergruppen auf die Entstehung hepatozellulärer Karzinome (HCC) fanden sich zwei Kohortenstudien (Duarte-Salles et al. 2015; Koh et al. 2016).

Koh et al. nutzten im Rahmen der prospektiven Singapore Chinese Health Study Daten von insgesamt 63.257 chinesischen Männern und Frauen und identifizierten 488 HCC-Fälle im knapp 14-jährigen Follow-up. Sie beschrieben ohne die genaue Angabe aufgenommener Mengen ein höheres HCC-Auftreten im Vergleich der höchsten mit der niedrigsten Aufnahmekategorie zugeführter mehrfach-ungesättigter omega-6 Fettsäuren (HR = 1,49; 95% KI: 1,08-2,07; P = 0,02). Die Aufnahme mehrfach-ungesättigter omega-3 Fettsäuren sowie die Zufuhr gesättigter- oder einfach-ungesättigter Fettsäuren beeinflusste die HCC-Inzidenz hingegen nicht (Koh et al. 2016).

Duarte-Salles et al. untersuchten die EPIC-Kohorte mit 477.206 Teilnehmern. Hier ergaben sich nach 11,4 Jahren des mittleren Follow-ups insgesamt 191 HCC-Fälle. Es wurden die Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Lipidzufuhr sowie den Lipid-Subgruppen der gesättigten Fettsäuren, der einfach-ungesättigten Fettsäuren und der mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (ohne Trennung in omega-3 und omega-6 Fettsäuren) mit der HCC-Inzidenz ausgewertet. In der kategorisierten Untersuchung der höchsten versus niedrigsten Zufuhr ergaben sich nirgends signifikante Korrelationen (Duarte-Salles et al. 2015).

Da Duarte-Salles et al. die mehrfach-ungesättigten Fettsäuren nicht getrennt in omega-3 und omega-6 Fettsäuren untersuchten, ist eine Vergleichbarkeit zur positiven Korrelation aus der Arbeit von Koh et al. bei den omega-6 Fettsäuren nicht gegeben. Den Zusammenhängen der Zufuhr von omega-6 Fettsäuren könnte in Zukunft weiter nachgegangen werden. Die übrigen Lipidgruppen (einfach-ungesättigte Fettsäuren und gesättigte Fettsäuren) scheinen jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die HCC-Inzidenz zu haben.

Merke: Ein maßgeblicher Einfluss der Zufuhr von einfach-ungesättigten Fettsäuren und gesättigten Fettsäuren auf das HCC-Auftreten wurde nicht nachgewiesen.

Die Auswirkungen einer hohen Aufnahme von omega-6 Fettsäuren sind unklar. Die Ergebnisse basieren auf zwei Kohortenstudien.

Spurenelemente

In einer chinesischen Kohortenstudie wurden von Ma et al. (2017) die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme verschiedener Spurenelemente (Mangan, Selen, Eisen, Kupfer und Zink) und der HCC-Inzidenz untersucht. Es handelte sich um die Shanghai Women's (SWHS) and Men's Health (SMHS) Study mit insgesamt 132.765 Teilnehmern. Nach 15,2 Jahren des Follow-ups in der SWHS beziehungsweise nach 9,3 Jahren in der SMHS entwickelten 536 Frauen und Männer ein HCC (192 Frauen und 344 Männer mit HCC).

Die geschlechterunabhängige Auswertung ergab bei einer Aufnahme von $\geq 6,21$ mg/d versus $< 5,3$ mg/d an Mangan eine signifikante inverse Korrelation zum HCC-Auftreten (HR = 0,51; 95% KI: 0,35-0,73; P = 0,001). In der nach Geschlechtern getrennten Auswertung bestätigte sich die Korrelation nur bei Männern (P = 0,003) und nicht bei den Frauen (P > 0,05). Dies könnte auf Unterschiede in der Anzahl der männlichen und weiblichen Karzinompatienten zurückzuführen sein. Die hohe oder niedrige Aufnahme der weiteren untersuchten Spurenelemente beeinflusste die HCC-Inzidenz nicht.

Als essenzielles Spurenelement kann Mangan vom Körper nicht selbst gebildet werden. Es ist vor allem in pflanzlichen Lebensmitteln wie diversen Getreidesorten, Reis oder Nüssen enthalten (Aschner und Erikson 2017).

Eine klare Evidenz lässt sich beim Vorliegen von nur einer Arbeit nicht erkennen. Weiterhin gab es Unterschiede in der nach Geschlechtern getrennten Auswertung, wobei die signifikante Korrelation beim Mangan nicht für Frauen bestätigt werden konnte. Da es sich um eine chinesische Arbeit handelt, ist auch die globale Betrachtung nicht möglich. Die Ergebnisse sollten somit zunächst reproduziert und geprüft werden. Für eine Empfehlung sind weitere Studien abzuwarten.

Merke: Eine hohe Zufuhr von Mangan kann möglicherweise das Risiko eines HCCs (bei Männern) verringern. Die Aussage basiert lediglich auf einer chinesischen Kohortenstudie und sollte zunächst reproduziert werden.

Ein Einfluss auf das HCC-Risiko durch die Aufnahme von Selen, Eisen, Kupfer oder Zink konnte in dieser einen Arbeit nicht nachgewiesen werden.

Nahrungsmittel und Getränke

Im folgenden Abschnitt werden nun die Auswirkungen der Zufuhr verschiedener Nahrungsmittel und Getränke auf hepatozelluläre Karzinome beschrieben.

Pflanzliche Lebensmittel

Zum Einfluss von Obst und Gemüse auf das Risiko hepatozellulärer Karzinome wurde eine Metaanalyse (Guo et al. 2019) gefunden. Des Weiteren fand sich eine Kohortenstudie (Sui et al. 2019) zu den Auswirkungen des Nusskonsums.

- **Obst und Gemüse**

Guo et al. (2019) poolten die Ergebnisse aus insgesamt neun prospektiven Kohortenstudien und untersuchten die Zusammenhänge des Obst-beziehungsweise des Gemüsekonsums mit der HCC-Inzidenz getrennt voneinander.

Es zeigte sich, dass lediglich ein hoher Gemüsekonsum, verglichen mit einem niedrigen, invers mit dem HCC-Auftreten korrelierte. Das relative Risiko betrug dabei 0,61 (95% KI: 0,50-0,75). Der Obstkonsum war nicht signifikant mit der HCC-Inzidenz assoziiert. Es bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Quantitativ war diese im Rahmen der Subgruppenanalyse unter anderem auf Unterschiede zwischen Männern und Frauen zurückzuführen. Bei Männern bestätigte sich die beschriebene inverse Korrelation bei hohem Gemüsekonsum (RR = 0,48; 95% KI: 0,34-0,68), während dies bei den Frauen nicht der Fall war. Zur Ermittlung qualitativer Unterschiede und zur Prüfung der konsumierten Mengen der Einzelstudien erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Die Angaben der miteinander verglichenen Aufnahmemengen der inkludierten Einzelstudien variierten allerdings zu stark, um sie sinnvoll darzustellen. Es kann somit nur geschlussfolgert werden, dass eine (nicht näher definierte) hohe Aufnahme an Gemüse das relative HCC-Risiko verringert, wobei die Zusammenhänge stärker für Männer als für Frauen waren.

Die biologischen Grundlagen für die Senkung des HCC-Risikos sollen unter anderem auf den antioxidativen Eigenschaften von Gemüse beruhen. Durch die Reduktion des oxidativen Stresses könne der Tumorentwicklung entgegengewirkt werden (Steinmetz und Potter 1991).

Es ergibt sich nun allerdings die Frage, warum die antioxidativen Eigenschaften vom Gemüse das HCC-Auftreten verringern, während dies beim Obst nicht der Fall war. Dies wurde in der Arbeit von Guo et al. nicht zufriedenstellend beantwortet, da als Begründung zum Beispiel die „unterschiedliche Nährstoffzusammensetzung“ spekuliert wurde. In Zukunft sollte diese Frage differenzierter beantwortet werden. Auch die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen Männern und Frauen sollten im Rahmen weiterer Arbeiten überprüft werden, um eine fundierte Aussage treffen zu können.

Merke: Ein hoher Gemüsekonsum verringert möglicherweise die HCC-Inzidenz, wobei die Zusammenhänge stärker für Männer als für Frauen waren. Für den Obstkonsum konnten keine Zusammenhänge nachgewiesen werden. Die Zusammenhänge wurden nicht hinreichend begründet und sollten weiter überprüft werden.

- Nüsse

Anhand von Daten der prospektiven amerikanischen NHS-HPFS-Studie mit 140.275 Teilnehmern und 162 HCC-Events untersuchten Sui et al. (2019) die Zufuhr von Nüssen im Gesamten sowie im Speziellen die Aufnahme von Erdnüssen, Walnüssen und Erdnussbutter hinsichtlich der Inzidenz des HCC. Es fanden sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Nussprodukten und der Karzinominzidenz.

Merke: Ein Einfluss des Nusskonsums auf das HCC-Risiko konnte nicht nachgewiesen werden. Beim Vorliegen von nur einer Arbeit sollten weitere Studien abgewartet werden.

Fisch

Es wurde eine Metaanalyse von Wang et al. (2015a) gefunden, in der die Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und der Inzidenz eines HCCs untersucht wurden. In diese Arbeit wurden drei Kohortenstudien und neun Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und der HCC-Inzidenz.

Merke: Ein Einfluss des Fischkonsums auf die Inzidenz eines HCC konnte in einer Metaanalyse nicht nachgewiesen werden.

Fleisch

In drei Kohortenstudien (Ma et al. 2019a; Freedman et al. 2010; Fedirko et al. 2013b) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Fleischkonsum und der HCC-Inzidenz untersucht. Die Ergebnisse und Charakteristika der Arbeiten sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tab. 33 – Charakteristika und Ergebnisse der Kohortenstudien zum Einfluss des Fleischkonsums auf die HCC-Inzidenz

Autor (Jahr)	Charakteristika	Ergebnisse (95% KI)
Ma et al. (2019)	<p>NHS-HPFS-Studie (USA)</p> <p>142.875 Teilnehmer</p> <p>163 HCC-Fälle</p> <p>Follow-up: 32 Jahre</p>	<p><u>Unverarbeitetes Rotes Fleisch (Terzil 3 versus Terzil 1):</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von nicht-verarbeitetem rotem Fleisch und der HCC-Inzidenz.</p> <p><u>Verarbeitetes Rotes Fleisch (Terzil 3 versus Terzil 1):</u> Positive Korrelation zwischen einem unklar hohen Konsum von verarbeitetem rotem Fleisch und der HCC-Inzidenz. HR = 1,84 (1,16-2,92; P = 0,04)</p> <p><u>Geflügel (Terzil 3 versus Terzil 1):</u> Inverse Korrelation zwischen einem unklar hohen Geflügelkonsum und der HCC-Inzidenz. HR = 0,60 (0,40-0,90; P = 0,01)</p>
Fedirko et al. (2013)	<p>EPIC-Studie (Europa)</p> <p>477.206 Teilnehmer</p> <p>191 HCC-Fälle</p> <p>Follow-up: 11,4 Jahre</p>	<p><u>Rotes Fleisch, Verarbeitetes Fleisch, Geflügel:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch, verarbeitetem Fleisch oder Geflügel und der HCC-Inzidenz.</p>

Autor (Jahr)	Charakteristika	Ergebnisse (95% KI)
Freedman et al. (2010)	NIH-AARP-Studie (USA) 495.006 Teilnehmer 338 HCC-Patienten Follow-up: 10,6 Jahre	<u>Rotes Fleisch (>52,2 versus <16,4 g/1000 kcal/d):</u> Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der HCC-Inzidenz. HR = 1,74 (1,16-2,61; P = 0,024) <u>Verarbeitetes Fleisch:</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von verarbeitetem Fleisch und der HCC-Inzidenz.
<i>Legende: NIH-AARP = National Institutes of Health, American Association of Retired Persons-Diet and Health Study; NHS-HPFS = Nurses' Health Study-Health Professionals Follow-up Study; EPIC = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>		

Wie die Tabelle zeigt, kamen diese groß angelegten prospektiven Studien zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen. Auch eine aktuelle (außerhalb des Zeitraumes der Literaturrecherche publizierte) Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien von Di et al. (2023) konnte keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem hohen oder niedrigen Fleischkonsum ermitteln (in dieser Arbeit waren die Ergebnisse aus jeweils sechs Arbeiten zu rotem beziehungsweise verarbeitetem Fleisch gepoolt worden).

Es ist somit unwahrscheinlich, dass rotes beziehungsweise verarbeitetes Fleisch einen maßgeblichen Einfluss auf die HCC-Inzidenz haben.

Die nicht übereinstimmenden Aussagen zum Geflügelkonsum aus den Arbeiten von Fedirko et al. und Ma et al. führen ebenfalls zu keinem klaren Gesamtbild. Eine Metaanalyse, die die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Geflügelprodukten und der HCC-Inzidenz untersuchte, war nicht zu finden. Dies könnte in Zukunft Klarheit bringen.

Merke: Eindeutige Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem oder verarbeitetem Fleisch und der HCC-Inzidenz konnten nicht nachgewiesen werden.

Der Einfluss des Geflügelkonsums auf das HCC-Auftreten ist bei nicht übereinstimmenden Ergebnissen unklar.

Milchprodukte

Zum Einfluss von Milchprodukten auf die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms fanden sich zwei Kohortenstudien (Duarte-Salles et al. 2014; Yang et al. 2020), deren Ergebnisse auch in Tabelle 34 zusammengefasst sind.

Duarte-Salles et al. untersuchten Daten der EPIC-Studie im Rahmen eines Follow-ups von 11,4 Jahren. Von 477.206 Teilnehmern entwickelten insgesamt 191 ein HCC. Es zeigte sich ein jeweils erhöhtes relatives HCC-Risiko bei einer höheren Zufuhr von Milchprodukten im Gesamten (HR = 1,66; 95% KI: 1,13-2,43; P = 0,012) als auch in der isolierten Betrachtung für Milch (HR = 1,51; 95% KI: 1,02-2,24; P = 0,049). Auch der Käsekonsum korrelierte positiv mit der HCC-Inzidenz, allerdings ohne statistische Signifikanz (P >0,05). Die folgenden Mengen wurden miteinander verglichen: Milchprodukte $\geq 381,7$ g/d versus $< 206,9$ g/d; Milch $\geq 237,0$ g/d versus $< 54,6$ g/d; Käse $\geq 44,2$ g/d vs $< 20,7$ g/d. Die Ergebnisse dieser prospektiven Kohortenstudie lassen vermuten, dass ein höherer Konsum von Milchprodukten (speziell Milch) mit einem erhöhten HCC-Risiko assoziiert sein könnte. Keine signifikanten Zusammenhänge ergaben sich in der Analyse des Joghurtkonsums (Duarte-Salles et al. 2014).

Yang et al. prüften den Zusammenhang der Zufuhr von Milchprodukten (Gesamt-Milchprodukte, hoch-fetthaltige Milchprodukte, niedrig-fetthaltige Milchprodukte, Milch, Butter, Käse und Joghurt) mit dem Risiko der Entwicklung eines HCCs in der amerikanischen NHS-HPFS-Kohorte (Teilnehmer: 144.845, HCC-Events: 164) über einen Zeitraum von 32 Jahren. Sie verglichen jeweils Aufnahmeterzile, die allerdings in Mahlzeiten pro Tag angegeben waren. Eine solche Darstellung ist nicht zielführend, da anhand von Mahlzeiten nur schwer Rückschlüsse auf zugeführte Mengen gezogen werden können. Die Menge einer Mahlzeit wurde nicht näher beschrieben. Genauere Mengenangaben hat nur die EPIC-Studie getätigt.

Auch hier korrelierte die hohe Gesamt-Milchproduktaufnahme mit einem erhöhten HCC-Auftreten (HR = 1,85; 95% KI: 1,19-2,88; P = 0,009). Die Daten ließen vermuten, dass dies vor allem durch eine höhere Aufnahme von stark fetthaltigen Milchprodukten (HR = 1,81; 95% KI: 1,19-2,76; P = 0,008) und Butter (HR = 1,58; 95% KI: 1,06-2,36; P = 0,04) bedingt sei. Für die übrigen untersuchten Items wurden keine signifikanten Zusammenhänge beschrieben (Yang et al. 2020).

Die meisten HCCs exprimieren den IGF-1 (insulin-like growth factor 1) -Rezeptor, der unter anderem das Zellwachstum reguliert (Hopfner et al. 2006). Yang et al. spekulierten, dass ein Zusammenhang zwischen einer hohen Zufuhr von Milchprodukten mit erhöhten Serumspiegeln von IGF-1 bestehen könnte und verwiesen dabei auf eine Übersichtsarbeit von Qin et al. (2009), in der dies beschrieben wurde. Möglicherweise ist dies ein Grund der beschriebenen Erhöhung der HCC-Inzidenz durch einen hohen Konsum von Milchprodukten.

Merke: Das HCC-Risiko wird durch eine hohe Zufuhr von Milchprodukten möglicherweise gesteigert. Da sich keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich verschiedener Gruppen von Milchprodukten ergaben, ist eine definitive Empfehlung zu einzelnen Milchprodukten wie Milch, Käse, Joghurt nicht möglich. Die Evidenz basiert auf zwei Kohortenstudien.

Tab. 34 – Einfluss der Zufuhr von Milchprodukten auf die Inzidenz eines HCC

(hohe versus niedrige Aufnahme):

Autor (Jahr); Art d. Arbeit n = Fallzahl	Milchprodukte (Gesamt)	Milch	Käse	Joghurt
Duarte-Salles et al. (2014); KS n = 191	▲	▲	—	—
Yang et al. (2020); KS n = 164	▲	—	—	—

	Hoch-fetthaltige Milchprodukte	Niedrig-fetthaltige Milchprodukte	Butter	Sahne
Yang et al. (2020); KS n = 164	▲	—	▲	—

Legende: KS = Kohortenstudie

Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz

Getränke (Heißgetränke, Softgetränke/Säfte und Alkohol)

In diesem Kapitel findet sich eine Übersicht von Arbeiten, in denen der Einfluss diverser Getränke auf das Risiko der Entstehung hepatozellulärer Karzinome untersucht wurde.

- Grüner Tee

Zum Einfluss von grünem Tee auf das HCC-Risiko wurden drei Metaanalysen gefunden (Filippini et al. 2020; Huang et al. 2016b; Yin et al. 2015).

Sowohl in der Arbeit von Yin et al. als auch in der von Huang et al. ergab sich jeweils eine inverse Korrelation zwischen dem Grünteekonsum und der HCC-Inzidenz (Yin et al.: RR = 0,74; 95% KI: 0,56-0,97; Huang et al.: RR = 0,88; 95% KI: 0,81-0,97). Es wurde eine hohe Aufnahme mit einer niedrigen Aufnahme verglichen (Huang et al. 2016b; Yin et al. 2015).

In der Metaanalyse von Huang et al. variierten die Angaben zur Aufnahmemenge stark. In den analysierten Arbeiten wurden zum Beispiel ≥ 10 Tassen/d versus ≤ 3 Tassen pro Tag, aber auch „Konsumenten versus nicht-Konsumenten“ miteinander verglichen (Huang et al. 2016b). In der Arbeit von Yin et al. waren keine Angaben zur tatsächlichen Zufuhr zu finden.

Ein aktuelles Cochrane Review von Filippini et al. relativiert diese Ergebnisse. Es ergaben sich weder bei einer hohen noch bei einer niedrigen Zufuhr von grünem Tee signifikante Einflüsse auf die relative HCC-Inzidenz (Filippini et al. 2020).

Vor allem aufgrund der Ergebnisse des Cochrane Reviews kann von keinem relevanten Effekt der Zufuhr von grünem Tee auf das Entstehungsrisiko eines HCCs ausgegangen werden. Der Konsum ist unbedenklich.

Merke: Ein Einfluss von grünem Tee auf das HCC-Risiko ist unwahrscheinlich.

- Kaffee

Bereits in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des HCCs (Leitlinienprogramm Onkologie 2022a) wurde zur Sekundärprävention eines HCC der Konsum von Kaffee empfohlen.

S3-Leitlinie: Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollte der Konsum von Kaffee empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B, Evidenzstufe 2*)

Dort hieß es, dass der protektive Effekt abhängig von der täglichen Kaffeemenge sei. Dieser sei am deutlichsten bei einem Kaffeekonsum von 3 oder mehr Tassen/Tag. Es wurde ebenfalls beschrieben, dass der Effekt von entkoffeiniertem Kaffee nicht so ausgeprägt sei wie der von koffeinhaltigem Kaffee.

Im Rahmen der Literaturrecherche, die vor der Veröffentlichung der Leitlinie stattfand, wurden ebenfalls diverse Metaanalysen (Bravi et al. 2013; Godos et al. 2017b; Kennedy et al. 2017; Sang et al. 2013) gefunden, die diese Zusammenhänge zeigten, wobei dies auch für Patienten ohne chronische Lebererkrankungen der Fall war. Die Ergebnisse der Arbeiten hier darzustellen, ist bei der aussagekräftigen Leitlinienempfehlung nicht nötig. Der Empfehlung wird sich angeschlossen, wobei ein hoher Kaffeekonsum auch zur Primärprävention sinnvoll sein könnte.

Merke: Der Kaffeekonsum senkt mit hoher Wahrscheinlichkeit die Inzidenz eines HCCs auch bei Personen ohne chronische Lebererkrankungen. Der Effekt erscheint am deutlichsten zu sein bei einem Kaffeekonsum von 3 oder mehr Tassen/Tag. Koffeinhaltiger Kaffee ist entkoffeiniertem Kaffee vorzuziehen.

- Softgetränke und Säfte

Zum Einfluss von Softgetränken und Säften auf das Risiko der Entstehung hepatozellulärer Karzinome wurde eine Kohortenstudie von Stepien et al. (2016) gefunden.

Stepien et al. untersuchten im Rahmen der EPIC-Studie insgesamt Daten von 477.206 Teilnehmern. Im elfjährigen Follow-up konnten 191 HCC-Patienten identifiziert werden.

Sie beschrieben, dass ein Softdrinkkonsum von >6 Dosen pro Woche im Vergleich zu nicht-Konsumenten mit einer erhöhten HCC-Inzidenz zusammenhing. Das Volumen einer Dose wurde mit 330 ml angegeben. Die HR betrug 1,83 (95% KI: 1,11-3,02; P = 0,01). Geringe Konsummengen waren nicht signifikant mit der HCC-Inzidenz assoziiert. Die Aufnahme von Säften (Frucht-/Gemüsesäfte) korrelierte nicht eindeutig mit der HCC-Inzidenz.

Eine Aussage zu Nutzen oder Schaden der Softgetränke oder Säfte lässt sich anhand von nur einer Arbeit mit zudem relativ geringer Fallzahl nicht aussprechen – es werden weitere Studien benötigt.

Merke: Die Auswirkungen eines hohen Konsums von Softgetränken oder Säften auf das HCC-Risiko sind beim Vorliegen von nur einer Kohortenstudie nicht abschließend geklärt.

- Alkohol

Da ein hoher Alkoholkonsum als Kofaktor zur Entwicklung chronischer Lebererkrankungen zählt und infolgedessen auch zur Entwicklung hepatozellulärer Karzinome beiträgt (vgl. Empfehlungen der Fachgesellschaften zum HCC), ist es in diesem Abschnitt nicht nötig, dies erneut darzustellen.

Vielmehr ist das Ziel, eine Übersicht zu einer möglichen Abhängigkeit des Karzinomrisikos von der aufgenommenen Alkoholmenge zu geben. Es wird auf die Mengendefinition des amerikanischen National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015) verwiesen. Eine Alkoholmenge von 12-14 Gramm entspricht dabei einem Getränk beziehungsweise einem „Drink“. Der Alkoholgehalt von zirka 350 ml Bier, 150 ml Wein und 40 ml an Spirituosen ist hierbei identisch und kann entsprechend umgerechnet werden.

Es wurden zwei Metaanalysen (Park et al. 2020; Turati et al. 2014a) und eine gepoolte Studie (Petrick et al. 2018) gefunden, in denen die Zusammenhänge des Konsums unterschiedlicher Mengen alkoholischer Getränke mit der HCC-Inzidenz untersucht wurden. Die Referenzkategorien wurden aus Nicht-Konsumenten gebildet. Die folgende Tabelle 35 stellt die Ergebnisse der drei Arbeiten dar.

Tab. 35 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Alkoholkonsums auf die HCC-Inzidenz

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Park et al. (2020)	Metaanalyse aus 28 Arbeiten	Positive Korrelation zwischen einem geringen Alkoholkonsum und der HCC-Inzidenz (Frauen ≥ 1 Getränk/Tag, Männer ≥ 2 Getränke/Tag versus keine Zufuhr). OR = 1,42 (1,19-1,69; P <0,001)
Petrick et al. (2018)	Gepoolte Analyse aus 14 Kohortenstudien (USA); 1.518.741 Teilnehmer 1.423 HCC-Patienten	Positive Korrelation zwischen einem hohen Alkoholkonsum und der HCC-Inzidenz (≥ 7 Getränke/Tag versus keine Zufuhr). HR = 1,87 (1,41-2,47; P <0,0001)
Turati et al. (2014)	Metaanalyse aus 16 Arbeiten	<u>Moderater Alkoholkonsum (<3 Getränke/Tag versus keine Zufuhr):</u> Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem moderatem Alkoholkonsum und der HCC-Inzidenz. <u>Hoher Alkoholkonsum (>3 Getränke/Tag versus keine Zufuhr):</u> Positive Korrelation zwischen einem hohen Alkoholkonsum und der HCC-Inzidenz. RR = 1,16 (1,01-1,34)

In den drei Arbeiten korrelierte jeweils die höchste Aufnahmekategorie eines schweren Alkoholkonsums mit einer erhöhten HCC-Inzidenz. Ein klarer Grenzwert, ab wann sich das Risiko der HCC-Entwicklung erhöht, konnte allerdings aufgrund der nach oben offenen Aufnahmekategorien nicht gezogen werden.

Interessanterweise war bei Turati et al. ein moderater Alkoholkonsum von <3 Getränken pro Tag nicht mit dem HCC-Auftreten assoziiert. Auch Petrick et al.

beschrieben, dass bei geringeren Mengen keine positiven Korrelationen bestanden. Dem steht das Ergebnis von Park et al. gegenüber, die bereits bei geringeren Mengen eine positive Korrelation vermuteten.

Bei der Prüfung der eingeschlossenen Einzelstudien war nicht eindeutig zu ermitteln, ob auch Teilnehmer mit vorbestehenden Lebererkrankungen ein Teil des Studienkollektivs waren – dies würde die Ergebnisse verzerren. Petrick et al. beschrieben ihre Population als „relativ gesund“, tätigten allerdings keine weiteren Angaben. In den anderen Arbeiten wurde das Studienkollektiv nicht eindeutig definiert.

Dass es dosisabhängig unterschiedliche Effekte zwischen dem Alkoholkonsum und der HCC-Inzidenz in einer gesunden Gesamtpopulation gibt, ist wahrscheinlich. Generell sollte ein hoher beziehungsweise ein täglicher Alkoholkonsum (auch zur Prävention von Folgeschäden, wie zum Beispiel der Entwicklung einer Leberzirrhose) vermieden werden. Ob allerdings bereits ein geringer, nicht täglicher Konsum als Einzelfaktor das Karzinomaufreten maßgeblich beeinflusst, wird bezweifelt.

Merke: Ein kontinuierlich hoher beziehungsweise ein täglicher Alkoholkonsum kann die HCC-Inzidenz erhöhen. Die Zusammenhänge bei einem niedrigen, nicht täglichen Konsum sind nicht abschließend geklärt.

Die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2022a) gibt lediglich eine Empfehlung zur Sekundärprävention bei Patienten mit chronischen Leberleiden und empfiehlt die Abstinenz.

S3-Leitlinie: Patienten mit chronischen Lebererkrankungen sollten keinen Alkohol trinken. (*konsensbasiert*)

Dieser Leitlinienempfehlung wird sich angeschlossen.

Ernährungsmuster

In diesem Kapitel werden nun nicht mehr nur einzelne Nahrungsbestandteile oder Lebensmittel hinsichtlich ihres Einflusses auf die HCC-Inzidenz dargestellt, sondern bestimmte Ernährungs- oder Diätmuster beziehungsweise -indizes.

Dazu wurden insgesamt eine Kohortenstudie (Ma et al. 2019b) und drei Fall-Kontroll-Studien (Shivappa et al. 2016; Turati et al. 2014c; Wang et al. 2018b) gefunden.

Dietary inflammatory index

Der Dietary inflammatory index (DII) differenziert zwischen den pro- und antiinflammatorischen Potenzialen verschiedener Lebensmittel. So wird beispielsweise durch eine höhere Zufuhr von Obst oder Gemüse, Ballaststoffen, Vollkornprodukten und verschiedenen Gewürzen der DII gesenkt, während gesättigte- oder trans-Fettsäuren sowie ein hoher Cholesteringehalt selbigen steigern. Oftmals wird eine Ernährung mit einem hohen DII, also eine proinflammatorische Lebensweise, als eher ungesund angesehen – für den Alltag den DII der Ernährung zu berechnen ist allerdings wenig praktikabel.

Zu den Zusammenhängen des DII mit der HCC-Inzidenz wurden zwei Fall-Kontroll-Studien (Shivappa et al. 2016; Wang et al. 2018b) gefunden.

Wang et al. betrachteten retrospektiv eine chinesische Population aus 659 HCC-Patienten und einer gleichgroßen alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe. Shivappa et al. untersuchten dieselbe Thematik in einer multizentrischen krankenhausbasierten Fall-Kontroll-Studie einer italienischen Bevölkerungsgruppe mit 185 Fall- und 404 Kontrollpersonen. In beiden Arbeiten zeigte sich ein gesteigertes HCC-Risiko bei höheren DII-Indizes im Vergleich zu niedrigen (Wang et al.: OR = 3,22; 95% KI: 1,30-7,98; P = 0,009 und Shivappa et al.: OR = 2,43; 95% KI: 1,27-4,68; P = 0,03), sodass hiernach eine vermehrte Zufuhr (in der Tendenz ungesunder) „proinflammatorischer Lebensmittel“ das Risiko hepatozellulärer Karzinome steigern könnte (Shivappa et al. 2016; Wang et al. 2018b).

Es bleibt zu berücksichtigen, dass es sich bei beiden Arbeiten lediglich um Fall-Kontroll-Studien mit (vor allem in der italienischen Arbeit) relativ geringer Fallzahl

handelt. Trotz des zu erwartenden Ergebnisses, dass eine ungesunde Ernährung mit hohem DII mit einer erhöhten HCC-Inzidenz zusammenhängt, ist die Evidenz aufgrund des Studiendesigns mit geringen Fallzahlen niedrig. Prospektive Arbeiten waren nicht zu finden.

Merke: Ein hoher DII (als Ausdruck einer eher ungesunden, proinflammatorischen Ernährung) kann das die HCC-Inzidenz erhöhen. Die Evidenz basiert auf zwei Fall-Kontroll-Studien.

Mediterrane Diät

Die Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine mediterrane Diät mit der HCC-Inzidenz wurden in einer Kohortenstudie (Ma et al. 2019b) und in einer Fall-Kontroll-Studie (Turati et al. 2014c) untersucht.

In beiden Arbeiten wurden unterschiedliche Scoringsysteme verwendet, die zwar beide das Einhalten einer mediterranen Diät messen, sich allerdings leicht unterscheiden. Es wurde daher bewusst auf die Darstellung der Scores verzichtet und die Empfehlungen der Fundación Dieta Mediterránea (2010) zur Beschreibung der mediterranen Ernährungsweise herangezogen. Die Tabelle 36 fasst die Empfehlungen zu einer mediterranen Lebensweise zusammen.

Tab. 36 – Charakteristika und Empfehlungen zu einer mediterranen Diät (Fundación Dieta Mediterránea 2010)	
Lebensmittelgruppe	Empfohlene Aufnahme der Lebensmittel
Gemüse	Mindestens 2 Portionen zu jeder Hauptmahlzeit
Obst	1-2 Portionen zu jeder Hauptmahlzeit
Vollkornprodukte	3-4 Portionen/Tag
Fettreduzierte Milchprodukte	2 Portionen/Tag
Fisch, Meeresfrüchte	2 Portionen/Woche
Fleisch (z.B. mageres Fleisch, Geflügel)	2 Portionen/Woche
Hülsenfrüchte, Nüsse	1-2 Portionen/Tag
Fette und Öle	Tägliche Verwendung von Olivenöl
Süßigkeiten oder zuckerhaltige Getränke	2 Portionen/Woche (maximal)
Alkohol	1-2 Portionen/Tag (bevorzugt Rotwein; in Maßen)

Turati et al. (2014c) kombinierten in ihrer Arbeit die Population einer italienischen und einer griechischen Fall-Kontroll-Studie. Hieraus ergab sich eine Gesamtzahl von 772 Kontrollpersonen und eine Anzahl von insgesamt 518 HCC-Patienten. Die Adhärenz an eine mediterrane Diät wurde anhand des Mediterranean Diet Score (MDS) gemessen. Im Vergleich zu einem niedrigen MDS zeigte sich vor allem bei einem hohen MDS (im Sinne einer hohen Adhärenz an die mediterrane Diät) eine verringerte Odds Ratio von 0,51 (95% KI: 0,34-0,75; P <0,001) für die Entwicklung eines HCCs (Turati et al. 2014c).

In der prospektiven Kohortenstudie von Ma et al. (2019b) wurde die NHS-HPFS-Kohorte mit 138.688 Teilnehmern untersucht. Im Follow-up von 32 Jahren konnten 160 HCC-Patienten identifiziert werden. Sie zogen den alternate Mediterranean Diet Score (aMED) heran. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Adhärenz an eine mediterrane Diät und der HCC-Inzidenz (Ma et al. 2019b).

Es wurde zwar in beiden Arbeiten eine mediterrane Diät untersucht, allerdings unterscheidet sich die Methodik zum einen aufgrund der verschiedenen Studiendesigns (retrospektiv versus prospektiv), jedoch auch aufgrund der Anwendung unterschiedlicher Scores. Beides kann die nicht übereinstimmenden Ergebnisse erklären.

Vergleicht man die HCC-Inzidenz (IARC 2018) in mediterranen Ländern (Italien: 7,9/100.000 oder Griechenland: 5,7/100.000) mit dem Auftreten in den USA (HCC-Inzidenz: 6,8/100.000), Frankreich (HCC-Inzidenz: 7,8/100.000) oder Deutschland (HCC-Inzidenz: 4,2/100.000), so wird der Nutzen der mediterranen Diät fraglich. Die Inzidenzraten in den mediterranen Ländern sind schließlich vergleichbar mit den Raten aus Deutschland oder den USA. Ein maßgeblicher Einfluss ist somit unwahrscheinlich. Schädliche Effekte einer mediterranen Diät wurden nicht beschrieben.

Merke: Eine maßgebliche Reduktion der HCC-Inzidenz durch eine hohe Adhärenz an eine mediterrane Diät konnte nicht nachgewiesen werden.

Alternate Healthy Eating Index (AHEI-2010)

In der bereits angeführten amerikanischen Kohortenstudie von Ma et al. (2019b) zum DII untersuchten die Autoren ebenfalls die Zusammenhänge zwischen dem Alternate Healthy Eating Index (AHEI-2010) und der HCC-Inzidenz. Die Tabelle 37 wurde entsprechend der Originalpublikation des AHEI-2010 von Chiuve et al. (2012) erstellt. Sie soll verdeutlichen, welche Mengen an Lebensmitteln zugeführt werden müssten, um in diesem Score eine hohe Punktzahl zu erreichen. Dies würde dann eine „gesunde Ernährung“ widerspiegeln.

Tab. 37 – Aufnahmeempfehlungen des AHEI-2010; angepasst nach Chiuve et al. (2012)	
Lebensmittelgruppe	Empfohlene Aufnahme der Lebensmittel
Gemüse	≥ 5 Portionen/Tag
Obst	≥ 5 Portionen/Tag
Vollkornprodukte	75 g/d (Frauen), 90 g/d (Männer)
Rotes/verarbeitetes Fleisch	Konsum vermeiden
Hülsenfrüchte, Nüsse	≥ 1 Portion/Tag
Fette und Öle	Omega-3-Fettsäuren bevorzugen, trans-Fette vermeiden
Süßigkeiten oder zuckerhaltige Getränke	Konsum vermeiden
Alkohol	0,5-1,5 Portionen/Tag (Frauen); 0,5-2 Portionen/Tag (Männer); höheren Konsum vermeiden

Nach Anpassung für die allgemeinen HCC-Risikofaktoren (zum Beispiel den Alkoholkonsum und ein Vorliegen einer Virushepatitis) hatten die Teilnehmer in der höchsten Kategorie des AHEI-2010 eine geringere HR von 0,61 (95% KI: 0,39-0,95; P = 0,03) für die HCC-Entwicklung, verglichen mit denen in der niedrigsten Kategorie. Dieses Ergebnis deutet also darauf hin, dass eine vernünftige Einhaltung des AHEI-2010 (im Sinne einer „gesunden Ernährung“) die HCC-Inzidenz verringern könnte (Ma et al. 2019b).

Dieses Ergebnis erscheint plausibel, da eine „gesunde“ Lebensweise generell das Auftreten von Tumorerkrankungen verringern kann. Dennoch werden weitere Arbeiten benötigt, um die Ergebnisse (speziell bezogen auf den AHEI-2010) zu replizieren.

Merke: Eine hohe Punktzahl im AHEI-2010 kann möglicherweise die HCC-Inzidenz verringern. Die Evidenz basiert auf einer Kohortenstudie. Weitere Arbeiten werden benötigt, um die Ergebnisse zu bestätigen.

3.2.3.1.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Das HCC-Risiko steigt bei einem kontinuierlich hohen Alkoholkonsum an, wobei der „hohe“ Alkoholkonsum nicht einheitlich definiert ist. Die Zusammenhänge bei einem niedrigen, nicht täglichen Konsum sind unscharf und nicht abschließend geklärt.
- Der Konsum von Kaffee verringert mit hoher Wahrscheinlichkeit das HCC-Risiko. Der Effekt erscheint am stärksten ab einer Zufuhr von >3 Tassen/Tag. Koffeinhaltiger Kaffee ist entkoffeiniertem vorzuziehen.
- Ein hoher Gemüsekonsum kann möglicherweise das HCC-Risiko senken, für den Obstkonsum ist dies nicht nachgewiesen worden. Die Gründe hierfür sind nicht geklärt.
- Es fanden sich Hinweise auf eine erhöhte HCC-Inzidenz bei einem hohen Konsum von Milchprodukten. Diese Zusammenhänge sollten weiter überprüft werden.
- Durch eine gesunde Ernährungsweise (zum Beispiel gemessen am AHEI-2010) kann der Entwicklung eines HCCs entgegengewirkt werden.
- Insbesondere bei den Nährstoffen und Nahrungsbestandteilen ergab sich bei den wenigen Veröffentlichungen ein unklares Lagebild.
 - Am ehesten korrelierte eine hohe Ballaststoffzufuhr (vornehmlich aus Vollkornprodukten) mit einer verringerten HCC-Inzidenz. Die Aufnahmeempfehlung der DGE von mindestens 30 g/d an Ballaststoffen sollte eingehalten werden.
 - Für Lipide, Kohlenhydrate und Spurenelemente ergaben sich keine aussagekräftigen Zusammenhänge.
- Außen vorgelassen sind bei dieser Betrachtung die Endemiegebiete in Asien oder Afrika. Dort spielt die vergleichsweise hohe Prävalenz chronischer Lebererkrankungen eine übergeordnete Rolle.

3.2.3.2 Primäre Lebertumore (HCC und CCA als „overlapping lesions“)

Es wurden weitere sieben Artikel (Fon Sing et al. 2011; Sun et al. 2020; Vogtmann et al. 2013; Yu et al. 2016; Zhang et al. 2012; Zhong et al. 2020a; Zhong et al. 2020b) gefunden, in denen hepatozelluläre- und cholangiozelluläre Karzinome gemeinsam als „primäre Leberkarzinome“ betrachtet wurden beziehungsweise eine Bewertung als „overlapping lesions“ stattfand.

Bei den Ergebnissen dieser Arbeiten zu Kohlenhydraten, Magnesium, Salz und den verschiedenen Ernährungsmustern handelte es sich lediglich um Einzelstudien und nicht um Metaanalysen. Eine Evidenz für verschiedene Ernährungsmuster beziehungsweise Lebensmittel oder Nahrungsbestandteile hinsichtlich der Karzinomentwicklung ließ sich hieraus nicht ableiten.

Die Ergebnisse sind deshalb nur in tabellarischer Übersicht (vergleiche Tabelle 38) dargestellt.

Tab. 38 (1) – Einfluss diverser Nährstoffe, Lebensmittel und Diäten auf die Inzidenz primärer Lebertumore

Autor (Jahr); Art d. Arbeit N = Teilnehmerzahl n = Anzahl HCC-Patienten	Untersuchte Nährstoffe/Lebensmittel/Diäten (höchste versus niedrigste Aufnahmekategorie)					
Kohlenhydrate						
Vogtmann et al. (2013); KS N = 133.173 n = 347	—					
Magnesium						
Zhong et al. (2020a); KS N = 104.025 n = 116	▼ Gesamt-Mg ²⁺ -Zufuhr: HR (>413,2 versus <301,1 mg/d) = 0,44; 95% KI: 0,24-0,80; P = 0,0065 Diätetische Mg ²⁺ -Zufuhr: HR (>358,1 versus <256,1 mg/d) = 0,41; 95% KI: 0,22-0,76; P = 0,0042					
Vitamine						
	A	B ₁	B ₂	Folsäure	C	E
Zhang et al. (2012); KS N = 132.837 n = 267	—	—	—	—	—	▼ HR (>5,1 versus ≤3,0 mg/d) = 0,65; 95% KI: 0,43-0,98; P = 0,01
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie</i></p> <p><i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i></p>						

Tab. 38 (2) – Einfluss diverser Nährstoffe, Lebensmittel und Diäten auf die Inzidenz primärer Lebertumore

Autor (Jahr); Art d. Arbeit N = Teilnehmerzahl n = Anzahl HCC-Patienten	Untersuchte Nährstoffe/Lebensmittel/Diäten (höchste versus niedrigste Aufnahmekategorie)	
Salz		
Sun et al. (2020); KS N = 97.006 n = 397	▲ HR (>10 versus <6 g/d) = 1,98; 95% KI: 1,22-3,22; P = 0,0042	
Tee		
	Tee (Gesamt)	Grüner Tee
Fon Sing et al. (2011); MA aus 13 Arbeiten	—	▼ RR (high versus low) = 0,79; 95% KI: 0,68-0,93; P <0,05
Kaffee		
Yu et al. (2016); MA aus 10 Arbeiten	▼ RR (1 cup/d versus 0 cups/d) = 0,87; 95% KI: 0,81-0,94 RR (6 cups/d versus 0 cups/d) = 0,44; 95% KI: 0,29-0,69	
<i>Dietary Inflammatory Index; DII (Anmerkungen: siehe unten)</i>		
Zhong et al. (2020b); KS N = 103.902 n = 120	▲ HR (high versus low) = 2,05; 95% KI: 1,23-3,41; P = 0,003	
<p><i>Legende: MA = Metaanalyse; KS = Kohortenstudie</i></p> <p><i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i></p>		

Anmerkungen zu Diätmustern (Tab. 38 (2)):

Im Dietary Inflammatory Index (DII) werden die pro- und antiinflammatorischen Potenziale verschiedener Lebensmittel gewichtet und als Score zusammengefasst. Aus einer hohen Wertung kann zum Beispiel ein vermehrter Konsum von („ungesunden“) gesättigten Fettsäuren oder Cholesterinen abgeleitet werden. Eine beispielhafte hohe Zufuhr von Obst und Gemüse oder Vollkornprodukten wirkt eher antiinflammatorisch und kann den Score senken (Zhong et al. 2020b).

3.2.3.3 Cholangiozelluläres Karzinom (CCA)

Epidemiologie

Bei cholangiozellulären Karzinomen (CCAs) handelt es sich um Tumore der Gallenwege sowie der Gallenblase. Es wird differenziert zwischen intrahepatischen und extrahepatischen CCAs sowie Karzinomen der Gallenblase.

Gemäß den Angaben des Robert Koch-Instituts kam es im Jahr 2020 zu 2.530 männlichen und 2.600 weiblichen CCA-Neuerkrankungen, was einer Erkrankungsrate von 2,9 beziehungsweise 3,6/100.000 entspricht. Somit handelt es sich um eine relativ seltene Krebserkrankung. Insbesondere die intrahepatischen CCAs (iCCA) sind sehr selten. Den Großteil der CCAs machen die Gallenblasenkarzinome und Karzinome der extrahepatischen Gallenwege (eCCA) aus (Robert Koch Institut 2023).

Auch weltweit beträgt die CCA-Inzidenzrate in den meisten Ländern $<6/100.000$ und ist entsprechend gering. Die weltweite Inzidenz intrahepatischer CCAs steigt hierbei, während das Auftreten extrahepatischer CCAs sinkt. Regionale Verteilungsunterschiede sind ebenfalls vorhanden. Als Risikogebiete können dabei vor allem Chile und Bolivien sowie Südkorea und Thailand bezeichnet werden (Banales et al. 2016).

Aufgrund der langen asymptomatischen Phase und der folglich späten Diagnosestellung sind die therapeutischen Optionen begrenzt. In Deutschland spiegelt sich dies anhand der relativ niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate von zirka 20% wider (Robert Koch Institut 2023).

Es erfolgt nun eine Darstellung ernährungsbezogener Empfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien. Im Anschluss werden Ergebnisse aus Publikationen der letzten zehn Jahre erörtert, um mögliche diätetische Risikofaktoren cholangiozellulärer Karzinome zu identifizieren.

3.2.3.3.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2022)

Die deutsche S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome gibt als ernährungsassoziierte Risikofaktoren die folgenden an (Leitlinienprogramm Onkologie 2022a).

- Risikofaktoren für die Entwicklung eines intra- oder extrahepatischen Cholangiokarzinoms sind:

- Adipositas
- Alkoholabusus
- [...]
- Diabetes mellitus
- [...]
- Leberzirrhose
- Nichtalkoholische Fettlebererkrankung

(Evidenzstufe: 2)

- Risikofaktoren für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms sind:

- [...]
- Diabetes mellitus
- [...]

(Evidenzstufe: 2)

USA: NCCN Guidelines: Hepatobiliary Cancer (Version 3.2019)

Die bereits im Kapitel zum HCC angeführte amerikanische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (2019d) umfasst sowohl Empfehlungen für das hepatozelluläre- als auch biliäre Karzinome. Es fanden sich keine Empfehlungen zur Ernährung hinsichtlich des CCAs. In den weiteren Ausführungen dieser Leitlinie wurden allerdings ernährungsassoziierte Risikofaktoren beschrieben, welche folgend dargestellt sind. Eine Evidenzstufe beziehungsweise ein Empfehlungsgrad kann an dieser Stelle somit nicht angegeben werden.

Aus den weiteren Ausführungen:

- [...] Risikofaktoren für intrahepatische Cholangiokarzinome sind [...] Diabetes, Fettleibigkeit, Alkohol und Tabak.

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of intrahepatic cholangiocarcinoma; nach Bridgewater et al. (2014)

Die European Association for the Study of the Liver (EASL) veröffentlichte 2014 Leitlinien zum klinischen Management des intrahepatischen CCAs. Dabei fanden sich Empfehlungen, die zur Risikoreduktion der Erkrankung an diesen Tumoren beitragen. Weitere ernährungsbezogene Empfehlungen, die zum Beispiel die Behandlung oder die Nachsorge betreffen, fanden sich nicht.

- Das intrahepatische CCA hat die gleichen Risikofaktoren wie das HCC inklusive [...] Alkoholexzesse, Diabetes und Übergewicht [...]. (*Evidenzstufe: hoch; Empfehlungsgrad: stark*)

Zusammenfassend haben die Leitlinien keine spezifischen Ernährungsempfehlungen zur Prävention cholangiozellulärer Karzinome ausgegeben, lediglich die Risikofaktoren wurden benannt.

3.2.3.3.2 Empfehlungen anderer Institutionen (zum Gallenblasenkarzinom)

World Cancer Research Fund: Diet, nutrition, physical activity and gallbladder cancer (2015, überarbeitet 2018)

In den Empfehlungen des World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2018a) handelt es sich um Empfehlungen zur Primärprävention. Im Fall der CCAs wurden nur Empfehlungen zum Gallenblasenkarzinom veröffentlicht. Die einzige Empfehlung des CUP-Panels (Expertenkonsens) hat nur bedingt etwas mit der Ernährung zu tun und ist nicht spezifisch auf verschiedene Lebensmittel bezogen.

Entscheidungen des CUP-Panels:

- Körpergewicht: Ein höheres Körpergewicht (gemessen anhand des BMI) kann möglicherweise Karzinome der Gallenblase verursachen.

3.2.3.3.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Um einen Überblick über die verschiedenen Auswirkungen des Konsums einzelner Nahrungsbestandteile oder Lebensmittel sowie die Einflüsse der Adhärenz an verschiedene Diätmuster darzustellen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. In deren Folge wurden zwei Metaanalysen, zwei gepoolte Studien und acht Kohortenstudien in diesen Abschnitt eingeschlossen. Es finden sich auch hier einzelne Tabellen, die die Übersicht vereinfachen sollen.

Nahrungsbestandteile und Nährstoffe

Vorab lässt sich festhalten, dass im Vergleich zu den anderen viszeralchirurgischen Tumorentitäten deutlich weniger Publikationen zu cholangiozellulären Karzinomen gefunden wurden. Zu Lipiden, Spurenelementen und Vitaminen fanden sich beispielsweise keine Arbeiten.

Es wird daher auch auf den Abschnitt „Primäre Lebertumore“ verwiesen – jedoch unter der Prämisse, dass dort das Auftreten von HCCs und CCAs gemeinsam als sogenannte „overlapping lesions“ analysiert wurde.

Kohlenhydrate

Es wurden zwei Kohortenstudien (Fedirko et al. 2013a; Larsson et al. 2016a) gefunden, in denen mögliche Zusammenhänge zwischen der Kohlenhydratzufuhr und dem Auftreten cholangiozellulärer Karzinome untersucht wurden.

Fedirko et al. untersuchten die EPIC-Kohorte mit 477.206 Teilnehmern über einen Zeitraum von 11,4 Jahren. Larsson et al. untersuchten eine schwedische Population (Swedish Mammography Cohort und die Cohort of Swedish Men) mit 76.014 Teilnehmern über einen Zeitraum von 13,3 Jahren. In beiden Studien wurden nur wenige CCA-Patienten identifiziert (Fedirko et al.: 66 Patienten mit intrahepatischem CCA und 236 Patienten mit extrahepatischem CCA; Larsson et al.: 23 Patienten mit intrahepatischem CCA und 140 Patienten mit extrahepatischem CCA).

Beide Arbeiten stellten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von Kohlenhydraten, Stärke oder Zucker und der CCA-Inzidenz her. Es war dabei unerheblich, ob es sich um ein intrahepatisches oder ein extrahepatisches CCA handelte.

Merke: Ein Einfluss von Kohlenhydraten auf das Auftreten cholangiozellulärer Karzinome wurde nicht nachgewiesen.

Ballaststoffe

Zu den Zusammenhängen der Ballaststoffzufuhr und dem Auftreten cholangiozellulärer Karzinome wurde nur eine Arbeit gefunden. Es handelte sich um die Kohortenstudie von Fedirko et al. (2013a), die bereits im vorherigen Abschnitt angeführt wurde.

Es zeigte sich lediglich in der Gruppe der Patienten mit einem intrahepatischem Cholangiokarzinom eine Reduktion der Karzinominzidenz bei Erhöhung der täglichen Zufuhr pro 10 g/d an Ballaststoffen (HR pro 10 g/d = 0,59; 95% KI: 0,37-0,95). Weitere Zusammenhänge hinsichtlich des Auftretens extrahepatischer CCAs oder der Gesamt-CCA-Inzidenz wurden nicht beschrieben (Fedirko et al. 2013a).

Bei dem Vorliegen von nur einer Arbeit lässt die momentane Datenlage keine evidenzbasierte Aussage zu.

Merke: Der Einfluss der Ballaststoffzufuhr auf die CCA-Inzidenz ist bei mangelnder Datenlage unklar.

Nahrungsmittel und Getränke

Auch zum Einfluss einzelner Lebensmittel auf das CCA-Risiko fanden sich insgesamt deutlich weniger Arbeiten als in den anderen Kapiteln. Daher auch an dieser Stelle der Verweis auf den Abschnitt „Primäre Lebertumore“.

Obst und Gemüse

Es wurde eine japanische Kohortenstudie von Makiuchi et al. (2017) gefunden, in der die Zusammenhänge zwischen dem Obst- und dem Gemüsekonsum und der CCA-Inzidenz untersucht wurden.

Die Studienpopulation der Japan Public Health Center Study (80.371 Teilnehmer) wurde über einen Zeitraum von 14,4 Jahren verfolgt. In dieser Zeit wurden 133 Personen mit Gallenblasenkarzinom, 99 Personen mit intrahepatischem CCA und 161 Personen mit extrahepatischem CCA identifiziert.

Eine erhöhte Gesamtzufuhr von Obst und Gemüse (738,2 g/d versus 159,3 g/d) war mit einem verringerten Auftreten extrahepatischer CCAs verbunden (HR = 0,49; 95% KI: 0,29-0,81; P = 0,005). Speziell der Gemüsezufuhr kam hierbei Bedeutung zu (HR [386,6 g/d versus 81,0 g/d] = 0,55; 95% KI: 0,34-0,90; P = 0,012). Die Inzidenz von Gallenblasenkarzinomen oder intrahepatischer CCAs war nicht mit dem Obst- oder Gemüsekonsum assoziiert (Makiuchi et al. 2017).

Es scheint somit, dass (wenn überhaupt) eher die Gemüsezufuhr die Inzidenz extrahepatischer CCAs günstig beeinflusst. Von einer Evidenz kann beim Vorliegen nur einer Arbeit mit geringer Fallzahl allerdings nicht gesprochen werden. Weiterhin bleibt zu berücksichtigen, dass es sich um eine asiatische Studie handelt. Eine globale Betrachtung (zum Beispiel aufgrund anderer Ernährungsschemata in Westeuropa) ist nicht möglich. Weitere Studien sind abzuwarten.

Merke: Es gibt schwache Hinweise, dass eine hohe Gemüseaufnahme die Inzidenz extrahepatischer CCAs günstig beeinflusst. Eine Evidenz ist beim Vorliegen nur einer Arbeit nicht gegeben.

Fleisch und Fisch

Die Autoren der japanischen Kohortenstudie zum Obst und Gemüse untersuchten einige Zeit später auch die Zusammenhänge des Konsums von Fleisch und Fisch und der CCA-Inzidenz. Makiuchi et al. (2020) zogen erneut Daten der Japan Public Health Center Study heran und rekrutierten hieraus ein Teilnehmerkollektiv von 43.177 Männern und 49.323 Frauen, davon 217 männliche und 162 weibliche CCA-Patienten.

Die Zusammenhänge wurden für Männer und Frauen getrennt ausgewertet. Bei der Gruppe der Frauen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Fleisch oder Fisch und der CCA-Inzidenz.

Bei Männern hingegen war ein höherer Konsum von Fleisch im Gesamten (104,9 g/d versus 20,3 g/d) mit einer geringeren CCA-Inzidenz assoziiert. Die Hazard Ratio betrug dabei 0,84 (95% KI: 0,72-0,98; P = 0,011). Bei der Auswertung der Fleisch-Subgruppen (der Männer) korrelierte ein Konsum von 100,2 g/d versus 15,3 g/d an rotem Fleisch mit einer verringerten CCA-Inzidenz (HR = 0,59; 95% KI: 0,38-0,90; P = 0,005). Der Konsum von verarbeitetem Fleisch, Geflügel und Fisch hing weder bei Männern noch bei Frauen mit der CCA-Inzidenz zusammen.

Es handelt sich bei dieser Arbeit um die erste prospektiv durchgeführte Studie zu diesem Thema, was wiederum einen Anstoß für weitere Untersuchungen bringen könnte. Die Einschränkungen der Aussagekraft (niedrige Fallzahl, keine globale Betrachtungsmöglichkeit) wurden bereits im vorherigen Kapitel beschrieben. In dieser Arbeit kommt hinzu, dass es keine übereinstimmenden Ergebnisse zwischen Männern und Frauen gab. Bei nahezu allen anderen untersuchten Karzinomen war eine Reduktion der Tumorzinzidenz durch einen hohen Fleischkonsum nicht evident. Es wird bezweifelt, dass das CCA hier eine Ausnahme bildet.

Die Zusammenhänge zwischen dem Fleischkonsum und der CCA-Inzidenz werden somit als unklar beschrieben. Aufgrund der dünnen Studienlage sind weitere Arbeiten abzuwarten.

Merke: Aufgrund der wenigen und nicht eindeutigen Daten sind die Auswirkungen des Fleisch- beziehungsweise des Fischkonsums auf die CCA-Inzidenz unklar.

Getränke (Heißgetränke, Alkohol, Softgetränke/Säfte)

Es wurden insgesamt sieben Publikationen zum Einfluss von Getränken auf die CCA-Inzidenz gefunden. Zur besseren Übersicht werden zunächst die Auswirkungen des Konsums von Heißgetränken beschrieben. Es folgt im Anschluss die Darstellung der Ergebnisse zur Zufuhr gesüßter Getränke und alkoholischer Getränke bezogen auf das CCA-Auftreten.

- Tee

In zwei Arbeiten (Makiuchi et al. 2016; Xiong et al. 2017) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Teekonsum und Inzidenz von Gallenblasenkarzinomen oder extrahepatischen CCAs untersucht. Intrahepatische CCAs wurden in beiden Arbeiten nicht untersucht.

Xiong et al. führten eine Metaanalyse aus drei prospektiven Kohortenstudien und fünf Fall-Kontroll-Studien durch. Im Vergleich zu Nicht-Konsumenten korrelierte der Teekonsum (ohne Angabe einer genauen Konsummenge in der Metaanalyse) invers mit dem Auftreten eines Gallenblasenkarzinoms (OR = 0,72; 95% KI: 0,56-0,88) und eines extrahepatischen CCAs (OR = 0,80; 95% KI: 0,71-0,89). In den eingeschlossenen Einzelstudien wurde in der Regel eine Menge von ≥ 3 -6 Tassen Tee pro Tag mit einer Aufnahme von < 1 Tasse pro Tag verglichen (Xiong et al. 2017).

Aus der Japan Public Health Center Study wurden von Makiuchi et al. (2016) die Zusammenhänge speziell zwischen dem Grüntee-Konsum und der (extrahepatischen) CCA-Inzidenz untersucht. Aus dem Studienkollektiv von 89.555 Teilnehmern entwickelten im 12,7-jährigen Follow-up insgesamt 284 Teilnehmer ein extrahepatisches CCA oder ein Gallenblasenkarzinom. Ein täglicher Konsum von > 720 ml (Zufuhr der Referenzgruppe: ≤ 120 ml) korrelierte invers mit dem Auftreten eines extrahepatischen CCAs beziehungsweise eines Gallenblasenkarzinoms. Eine statistische Signifikanz wurde dabei allerdings nicht ($P > 0,05$) erreicht (Makiuchi et al. 2016).

Da sich in beiden Arbeiten jeweils nur Tendenzen im Sinne der inversen Korrelationen ohne Erreichen des Signifikanzniveaus abzeichneten, kann keine klare Schlussfolgerung abgegeben werden. Eine vage Empfehlung könnte allenfalls

sein, dass der Konsum von Tee wahrscheinlich nicht schädlich ist. Von einem eindeutig protektiven Nutzen ist dabei nicht die Rede.

Merke: Eine maßgebliche Reduktion der Inzidenz von Gallenblasenkarzinomen oder extrahepatischen CCAs durch einen hohen Teekonsum wurde nicht nachgewiesen.

Zu den Zusammenhängen zwischen dem Teekonsum und der Inzidenz intrahepatischer CCAs fanden sich keine Arbeiten.

- Kaffee

In einer Metaanalyse untersuchten Godos et al. (2017b) die Zusammenhänge zwischen dem Kaffeekonsum und der CCA-Inzidenz. Es wurden drei prospektive Kohortenstudien und zwei Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. In den gepoolten Ergebnissen ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen einer hohen oder niedrigen Kaffeeaufnahme und dem CCA-Auftreten.

Merke: Ein Einfluss auf die CCA-Inzidenz durch den Konsum von Kaffee wurde nicht nachgewiesen.

- Alkohol

Zu den Zusammenhängen des Alkoholkonsums und der CCA-Inzidenz wurden zwei gepoolte Studien (McGee et al. 2019; Petrick et al. 2018) gefunden. Tabelle 39 fasst die Charakteristika und Ergebnisse der Studien zusammen.

Tab. 39 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Alkoholkonsums auf die CCA-Inzidenz

Autor (Jahr)	Charakteristika	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
McGee et al. (2019)	<p>Gepoolte Analyse aus 26 Kohortenstudien</p> <p>2.724.982 Teilnehmer</p> <p>758 iCCA-Patienten</p> <p>1.208 eCCA-Patienten</p> <p>1.391 GBC-Patienten</p>	<p><u>Intrahepatische CCAs:</u></p> <p>Positive Korrelation zwischen einem Alkoholkonsum von ≥ 5 Getränken pro Tag (versus 0 Getränke pro Tag) und der Inzidenz eines iCCA.</p> <p>HR = 2,35 (1,46-3,78; P = 0,04)</p> <p><u>Extrahepatische CCAs und Gallenblasenkarzinome:</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Alkoholkonsum und der Inzidenz von Gallenblasenkarzinomen oder extrahepatischen CCAs.</p>
Petrick et al. (2018)	<p>Gepoolte Analyse aus 14 Kohortenstudien (USA)</p> <p>1.518.741 Teilnehmer</p> <p>410 iCCA-Patienten</p>	<p><u>Intrahepatische CCAs:</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Alkoholkonsum und der Inzidenz intrahepatischer CCAs.</p>

Legende: iCCA = intrahepatisches CCA; eCCA = extrahepatisches CCA; GBC = Gallenblasenkarzinom

Beide Arbeiten kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bei den intrahepatischen CCAs, während bei den (deutlich häufiger auftretenden) extrahepatischen CCAs und den Gallenblasenkarzinomen durch die Arbeit von McGee et al. (2019) keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alkoholkonsum und der Tumorinzidenz beschrieben wurden.

Bei den intrahepatischen CCAs ermittelten McGee et al. eine erhöhte relative Karzinominzidenz für Personen, die einen kontinuierlichen Alkoholkonsum von ≥ 5 alkoholischen Getränken pro Tag (im Vergleich zu abstinenten Teilnehmern) aufwiesen. In den anderen, niedrigeren Aufnahmekategorien (0 drinks/d versus $>0-0,5$ drinks/d; $>0,5-1$ drinks/d; $1- <3$ drinks/d; $3- <5$ drinks/d) ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge mit der Inzidenz intrahepatischer Karzinome.

Die gepoolte Auswertung von Petrick et al. kam zu keinen signifikanten Zusammenhängen zwischen dem Alkoholkonsum und der Inzidenz intrahepatischer CCAs. Sie verglichen ebenfalls einen Konsum von ≥ 5 alkoholischen Getränken pro Tag versus nicht-Konsumenten.

Ein alkoholisches Getränk wurde jeweils mit 14 g Ethanol angegeben, was in etwa der gängigen Definition eines Standard-„Drinks“ gemäß des National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015) entspricht. Der Alkoholgehalt von zirka 330 ml Bier, 100 ml Wein und 40 ml an Spirituosen ist dabei identisch.

Wie anhand der Ergebnisse dargestellt wurde, ist der Einfluss des Alkoholkonsums auf das Auftreten intrahepatischer CCAs bei wenigen, sich teils widersprechenden Daten unklar. Eine Steigerung der Inzidenz wurde erst bei sehr hohen, nach oben offenen Konsummengen (≥ 5 alkoholische Getränke pro Tag) beobachtet. Diese Mengen sollten – nicht nur im Hinblick auf die Inzidenz des Cholangiokarzinoms – vermieden werden. Geringere Mengen spielten eine untergeordnete Rolle. Auswirkungen auf die Inzidenz extrahepatischer CCAs und das Auftreten von Gallenblasenkarzinomen wurden, wie eingangs beschrieben, nicht nachgewiesen.

Merke: Der Einfluss des Alkoholkonsums auf das CCA-Auftreten ist bei sich widersprechenden Studienergebnissen unklar. Ein extrem hoher Konsum (≥ 5 alkoholische Getränke pro Tag) sollte vermieden werden.

- Softgetränke und Säfte

Es wurden zwei europäische Kohortenstudien (Larsson et al. 2016b; Stepien et al. 2016) gefunden, in denen der Konsum von gesüßten Getränken und Säften auf das Auftreten cholangiozellulärer Karzinome untersucht wurde.

Stepien et al. (2016) untersuchten Daten der EPIC-Kohorte auf Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Softgetränken oder Säften und dem Auftreten intrahepatischer CCAs und Gallenblasenkarzinomen. Es handelte sich um eine groß angelegte Studie mit 477.206 Teilnehmern und einem Follow-up von 11,4 Jahren, wobei sie lediglich 66 Patienten mit intrahepatischem CCA, 95 Patienten mit extrahepatischem CCA und 87 Patienten mit Gallenblasenkarzinom identifizierten. Weder die hohe noch die niedrige Zufuhr von Softgetränken oder Säften beeinflusste die Inzidenz der untersuchten Karzinome in signifikanter Art und Weise (Stepien et al. 2016).

In der zweiten gefundenen Kohortenstudie griffen Larsson et al. (2016b) auf Daten der Swedish Mammography Cohort (weiblicher Anteil der Studie) und der Cohort of Swedish Men (männlicher Anteil der Studie) zurück, woraus sich eine Gesamtpopulation von 70.832 Teilnehmern ergab. Sie erfassten 21 Patienten mit intrahepatischem CCA und 127 Fälle extrahepatischer CCAs (hierunter waren ebenfalls 71 Patienten mit Gallenblasenkarzinomen subsummiert). Sie differenzierten nicht zwischen Softgetränken und Säften sondern fassten beides als „gesüßte Getränke“ zusammen. In der höchsten Aufnahmekategorie (≥ 2 Getränke beziehungsweise ≥ 400 ml/d) versus keiner Zufuhr ergab sich eine (grenzwertig) erhöhte Hazard Ratio für die Entwicklung eines extrahepatischen CCAs beziehungsweise für die Entwicklung eines Gallenblasenkarzinoms (extrahepatisches CCA: HR = 1,79; 95% KI: 1,02-3,13; P = 0,05; Gallenblasenkarzinom: HR = 2,24; 95% KI: 1,02-4,89; P = 0,02). Die Zusammenhänge für intrahepatische CCAs waren in dieser Arbeit nicht signifikant.

Bei der Analyse der Arbeit von Larsson et al. fiel ein methodischer Mangel auf: Es ist zu mutmaßen, dass das Ergebnis des gesteigerten Auftretens extrahepatischer CCAs maßgeblich durch die darin eingeschlossenen Gallenblasenkarzinompatienten beeinflusst wurde. Eine Unterteilung in Patienten mit extrahepatischem CCA (ohne Fälle von Gallenblasenkarzinomen) wäre notwendig gewesen.

Bei nur zwei Arbeiten mit nicht übereinstimmenden Ergebnissen ist es schwer, eine klare Aussage zu treffen. Die Datenlage spricht eher dafür, dass Süßgetränke keinen Einfluss auf das CCA-Risiko haben.

Merke: Der Einfluss von Softgetränken und Säften auf das CCA-Risiko ist unwahrscheinlich.

Ernährungsmuster

Die oben genannten Untersuchungen haben nur den Einfluss einzelner Lebensmittel oder Nährstoffe auf das Risiko der Entwicklung cholangiozellulärer Karzinome überprüft. In der Praxis nehmen wir aber eine Mischung verschiedener Lebensmittel auf. Hierzu hat nur eine schwedische Kohortenstudie (Larsson et al. 2017) Stellung genommen.

Wie im vorherigen Abschnitt handelte es sich um einen Datensatz aus der Swedish Mammography Cohort (Frauen) und der Cohort of Swedish Men (Männer). Larsson et al. (2017) untersuchten eine karzinomfreie Gesamtpopulation von 76.014 Personen. Im mittleren Follow-up von 13,3 Jahren ergaben sich die folgenden Fallzahlen: 23 Patienten mit intrahepatischem CCA und 140 Personen mit extrahepatischem CCA (wobei hier 77 Patienten mit einem Gallenblasenkarzinom eingeschlossen wurden). Prospektiv wurden die Assoziationen zweier gesunder Ernährungsmuster, einschließlich einer Diät gegen Bluthochdruck (modified Dietary Approach to Stop Hypertension; mDASH) und einer mediterranen Diät, mit der Karzinominzidenz untersucht.

Die Grundlagen der DASH-Diät und der mediterranen Diät sind im Folgenden auf der Basis zweier Arbeitsgruppen (Fundación Dieta Mediterránea 2010; National Heart Lung and Blood Institute 2021) tabellarisch (vgl. Tabelle 40) dargestellt. Bewusst wurde hier auf die Darstellung eventueller Modifikationen verzichtet. Die Tabelle soll lediglich die Charakteristika der beiden Ernährungsmuster verdeutlichen. Ein Ernährungsplan sollte dann nach individuellen Präferenzen angepasst werden.

Tab. 40 – Aufnahmeempfehlungen der DASH-Diät (National Heart Lung and Blood Institute 2021) und einer mediterranen Diät (Fundación Dieta Mediterránea 2010)

Lebensmittelgruppe	DASH-Diät	Mediterrane Diät
Gemüse	4-5 Portionen/Tag	Mindestens 2 Portionen zu jeder Hauptmahlzeit
Obst	4-5 Portionen/Tag	1-2 Portionen zu jeder Hauptmahlzeit
Vollkornprodukte	6-8 Portionen/Tag	3-4 Portionen/Tag
Fettreduzierte Milchprodukte	2-3 Portionen/Tag	2 Portionen/Tag
Fleisch-/Fischprodukte	6 oder weniger Portionen/Tag	<i>Keine Angabe</i>
Fisch, Meeresfrüchte	<i>Keine Angabe</i>	2 Portionen/Woche
Fleisch (z.B. mageres Fleisch, Geflügel)	<i>Keine Angabe</i>	2 Portionen/Woche
Hülsenfrüchte, Nüsse	4-5 Portionen/Woche	1-2 Portionen/Tag
Fette und Öle	2-3 Portionen/Tag	Tägliche Verwendung von Olivenöl
Süßigkeiten oder zuckerhaltige Getränke	5 Portionen/Woche (maximal)	2 Portionen/Woche (maximal)
Alkohol	1 Portion/Tag (Frauen); 2 Portionen/Tag (Männer)	1-2 Portionen/Tag (bevorzugt Rotwein; in Maßen)

Bezüglich der Inzidenz intrahepatischer CCAs konnten für keines der Muster signifikante Zusammenhänge beschrieben werden. Eine hohe Adhärenz (verglichen mit einer niedrigen) könnte jedoch eine Rolle bei der Verringerung des Auftretens extrahepatischer CCAs spielen. Die HRs für die höchste versus die niedrigste Punktzahl der DASH-Diät (im Sinne einer hohen Adhärenz an dieses Muster) betragen 0,41 (95% KI: 0,26-0,64; P <0,001) für extrahepatische CCAs und 0,36

(95% KI: 0,20-0,64; P = 0,0003) für Karzinome der Gallenblase. Die entsprechenden HRs der mediterranen Diät wurden mit 0,41 (95% KI: 0,25-0,67; P = 0,0003) für extrahepatische CCAs und 0,42 (95% KI: 0,23-0,79; P = 0,005) für das Gallenblasenkarzinom angegeben. Diese Unterschiede waren signifikant.

Tab. 41 – Einfluss verschiedener Diätmuster auf das Risiko eines CCA		
<i>(hohe versus niedrige Kategorie):</i>		
Autor (Jahr); Art d. Arbeit	Mediterrane Diät	Dietary Approach to Stop Hypertension
Larsson et al. (2017); KS	iCCA: —	iCCA: —
	eCCA: ▼*	eCCA: ▼*
	GBC: ▼	GBC: ▼
<i>Legende: KS = Kohortenstudie; CCA = cholangiozelluläres Karzinom; iCCA = intrahepatisches CCA; eCCA = extrahepatisches CCA; GBC = Gallenblasenkarzinom</i>		
<i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i>		
<i>* = in den eCCAs wurden ebenfalls die Daten der 77 Gallenblasenkarzinompatienten inkludiert</i>		

Obgleich auch in dieser Studie eine Differenzierung zwischen extrahepatischen CCAs und Gallenblasenkarzinomen sinnvoll gewesen wäre, zeigt diese Arbeit, dass die Einhaltung einer gesunden Ernährung eine Rolle bei der Verringerung des Auftretens extrahepatischer CCAs spielen kann.

Merke: Eine gesunde Lebensweise (zum Beispiel gemessen anhand des Dietary Approach to Stop Hypertension oder einer mediterranen Diät) kann eine Rolle bei der Verringerung des Risikos extrahepatischer CCAs spielen.

3.2.3.3.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Gemäß den Empfehlungen der Leitlinien scheinen Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom das CCA-Risiko zu erhöhen. Dem kann mit einer „gesunden Lebensweise/Ernährung“ entgegengewirkt werden.
 - Eine gesunde Ernährung wird zum Beispiel durch den Dietary Approach to Stop Hypertension oder eine mediterrane Diät widergespiegelt. Eine hohe Adhärenz an diese Ernährungsweisen kann empfohlen werden (vergleiche Tabelle 40).
- Einzelne ernährungsbezogene Risikofaktoren können nicht beschrieben werden. Aufgrund der geringen Studienanzahl und des vergleichsweise geringen Patientenkollektivs (beides ist der niedrigen Inzidenz des cholangiozellulären Karzinoms geschuldet) wären definitive Aussagen allenfalls vage. Weitere Studien sind abzuwarten.

3.2.4 Pankreaskarzinom

Epidemiologie

Das Pankreaskarzinom gehört zu den selteneren Tumorerkrankungen des Menschen. Im Jahr 2020 traten in Deutschland bei Frauen und Männern jeweils zirka 10.000 Neuerkrankungen auf und die Inzidenzrate betrug 11,4/100.000 Einwohner für Frauen und 15,1/100.000 bei den Männern (Robert Koch Institut 2023).

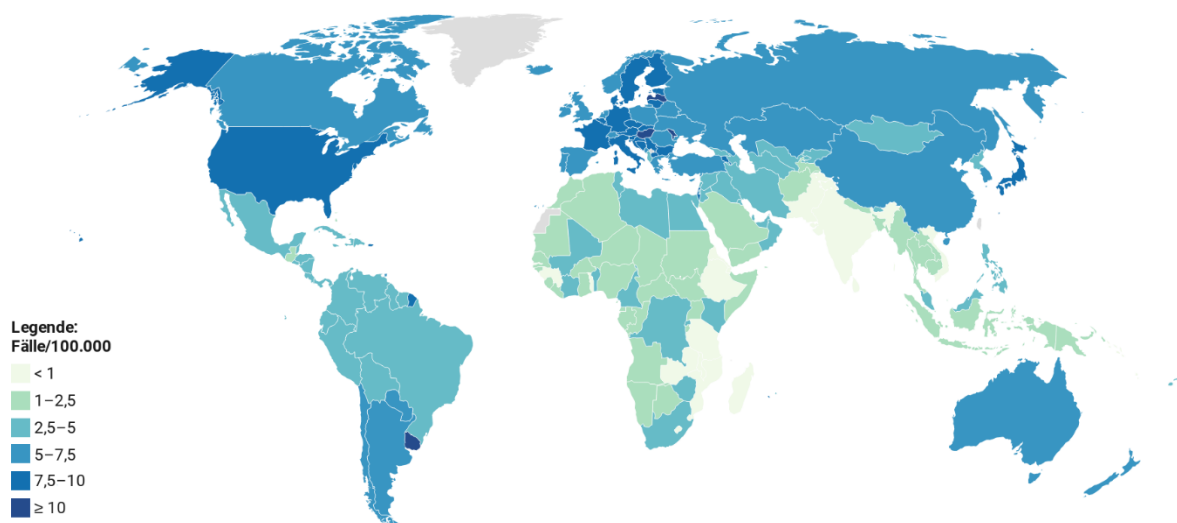
Weltweit wurde für das Jahr 2018 eine Inzidenzrate von zirka 4,8/100.000 Einwohner beschrieben, sodass das Pankreaskarzinom in Deutschland vergleichsweise häufiger vorkommt (IARC 2018).

Die ungünstige Prognose und die hohe Sterblichkeit sind vor allem durch das späte Auftreten von Symptomen bedingt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen und Männer lediglich bei 11% (Robert Koch Institut 2023).

In Abbildung 5 wird die weltweite Verteilung graphisch dargestellt. Europa und Nordamerika weisen, verglichen mit dem afrikanischen Kontinent, höhere Inzidenzraten auf. Es kann spekuliert werden, ob unterschiedliche Lebensweisen wie zum Beispiel die Ernährung, eine Rolle bei der Karzinomentwicklung spielen.

Altersstandardisierte Inzidenzraten des Pankreaskarzinoms

Stand: 2018, geschlechterunabhängig



Grafik: Florian Grunert • Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC) • Erstellt mit Datawrapper

Abbildung 5 - Altersstandardisierte Inzidenzraten des Pankreaskarzinoms (2018), geschlechtsunabhängig

3.2.4.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2021)

Die überarbeitete Version der deutschen S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom wurde 2021 veröffentlicht (Leitlinienprogramm Onkologie 2021). Federführend war die deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Die einzelnen Empfehlungen zur Ernährung sind weitestgehend auf dem Literaturstand von 2006. Im Folgenden sind diese sowie auch Handlungsempfehlungen zur Supportivtherapie und Nachsorge angeführt.

Empfehlungen zu ernährungsassoziierten Risikofaktoren:

- Eine spezifische Diät Empfehlung zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann derzeit nicht gegeben werden. Zur Risikoreduktion des Pankreaskarzinoms sollten aktuelle Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) beachtet werden. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 3*)
- Eine erhöhte Aufnahme von Hülsenfrüchten zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos. (*Empfehlungsgrad D bzw. Evidenzstufe 3*)
- Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

- Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Der Verzehr geräucherter/gegrillter Speisen kann mit einem erhöhten Risiko für ein Pankreaskarzinom assoziiert sein. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 3*)
- Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckeraufnahme kann nicht ausgesprochen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 3*)
- Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Adipositas ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert, deshalb wird eine Vermeidung von Übergewicht empfohlen. (*Empfehlungsgrad A bzw. Evidenzstufe 2a*)

Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten:

- Eine allgemeine Empfehlung zur Förderung der Bewegung vor dem Hintergrund der Gewichtsregulierung kann gegeben werden. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 2b*)
- Die Vermeidung von Tabakkonsum wird zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen. (*Empfehlungsgrad A bzw. Evidenzstufe 2b*)

Ernährungsempfehlungen im Rahmen der supportiven Therapie (z.B. bei Tumorkachexie) und der Nachsorge:

- Für Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. Im Allgemeinen sollte bei Patienten mit malignen Tumoren aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes auf eine energetisch ausreichende Nährstoffzufuhr geachtet werden („leichte Vollkost“). Bei unzureichender spontaner Nahrungsaufnahme kann eine ergänzende oder totale enterale Ernährung zur Minimierung des Gewichtsverlustes beitragen. *(Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 3)*
- Bei Patienten mit Pankreaskarzinom unter Strahlentherapie gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. In der Leitlinie „Enterale Ernährung“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) 2003 ist hierzu vermerkt: „Bei Bestrahlungen im Abdomen ist eine routinemäßige enterale Ernährung nach der vorliegenden Datenlage nicht indiziert“. *(Empfehlungsgrad D bzw. Evidenzstufe 5)*
- In physiologischen, d.h. in der Nahrung vorkommenden Mengen sind Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe wichtige Bestandteile einer ausgewogenen Kost. Hingegen gibt es keine Belege für den Nutzen einer Aufnahme von Vitaminen, Spurenelementen und anderen Mikronährstoffen in sog. pharmakologischer Dosierung. Ebenso fehlt ein Unbedenklichkeitsnachweis. *(Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 5)*
- Bei den Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Pankreatektomie oder bei langdauernder Pankreasgangobstruktion sind die Konsequenzen einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz zu beachten. Bei der Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist auf eine ausreichende Gabe der Pankreasenzyme zu den Mahlzeiten zu achten. Bei Vorliegen eines pankreopriven Diabetes ist der Patient mit Insulin nach den gängigen Prinzipien zu behandeln. Darüber hinaus gibt es keine spezifischen Ernährungsempfehlungen. *(Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 4)*

USA: NCCN Guidelines: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 1.2020)

In der vom amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (2019e) veröffentlichten Leitlinie zum Pankreaskarzinom waren keine Empfehlungen zur Reduktion des Karzinomrisikos zu finden, die direkt die Ernährung betrafen. In den weiteren Ausführungen wurden jedoch Risikofaktoren beschrieben. Es handelt sich dabei um keine Empfehlungen, sondern um einen Expertenkonsens seitens der Autoren.

Ernährungsassoziierte Risikofaktoren:

- Obwohl die Risikoerhöhung nicht groß ist, sind Pankreaskarzinome überzeugend mit Rauchen assoziiert.
- [...] Ein schwerer Alkoholkonsum [ist] mit der Erhöhung des Pankreaskarzinomrisikos assoziiert.
- Ein erhöhter Body-Mass Index ist mit einem erhöhten Pankreaskarzinomrisiko assoziiert [...].
- Es besteht eine gewisse Evidenz, dass die erhöhte Zufuhr von rotem oder verarbeitetem Fleisch und Milchprodukten das Risiko eines Pankreaskarzinoms erhöht [...].
- Der Zusammenhang zwischen Teekonsum und dem Pankreaskarzinomrisiko wurde untersucht und wies meistens keine Assoziationen auf.
- Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Vitaminen und dem Pankreaskarzinomrisiko untersucht wurde, zeigten widersprüchliche Ergebnisse.

3.2.4.2 Empfehlungen anderer Institutionen

World Cancer Research Fund: Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer (2012, überarbeitet 2018)

Die Empfehlungen des World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2018d) wurden bereits in den anderen Kapiteln zu den Karzinomen angeführt. Auch zum Pankreaskarzinom wurden hier ernährungsbezogene Risikofaktoren beschrieben. Es folgt eine Auflistung der Entscheidungen des continuous update project (CUP)-Panels, die als Expertenkonsens zu werten sind.

Entscheidungen des CUP-Panels:

- Körperfettanteil: Ein hoher Körperfettanteil ist eine überzeugende Ursache von Pankreaskarzinomen.
- Rotes Fleisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von rotem Fleisch das Pankreaskarzinomrisiko steigert, ist limitiert.
- Verarbeitetes Fleisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von verarbeitetem Fleisch das Pankreaskarzinomrisiko steigert, ist limitiert.
- Nahrungsmittel, die gesättigte Fettsäuren enthalten: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Nahrungsmitteln, die gesättigte Fettsäuren enthalten, das Pankreaskarzinomrisiko steigert, ist limitiert.
- Alkoholische Getränke: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum alkoholischer Getränke das Pankreaskarzinomrisiko steigert, ist limitiert.
- Nahrungsmittel und Getränke, die Fructose enthalten: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Nahrungsmitteln und Getränken, die Fructose enthalten, das Pankreaskarzinomrisiko steigert, ist limitiert.

3.2.4.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Es erfolgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aktueller Metaanalysen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien, die in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden. Diese wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche gefunden und sind in entsprechenden Kapiteln unter Nahrungsbestandteilen, Lebensmitteln und Getränken sowie Diätmustern zusammengefasst. Es wurden insgesamt 37 Metaanalysen, vier gepoolte Studien und elf Kohortenstudien hier eingeschlossen.

Nahrungsbestandteile

Kohlenhydrate

Zum Einfluss der Aufnahme von Kohlenhydraten auf das Pankreaskarzinom-Risiko wurde eine Metaanalyse (Aune et al. 2012b) gefunden.

Aune et al. schlossen insgesamt neun prospektive Kohortenstudien in die Metaanalyse ein. Bei der Gesamt-Kohlenhydrataufnahme ergab die kategorisierte Unterteilung in eine (jeweils nicht näher definierte) hohe beziehungsweise niedrige Zufuhr an Kohlenhydraten keine signifikanten Korrelationen mit der Pankreaskarzinominzidenz.

Auch die Aufnahme von Saccharose (Haushaltszucker) und Fructose (Fruchtzucker) wurde untersucht. Der Konsum von Haushaltszucker war ebenfalls nicht mit dem Karzinomaufreten assoziiert. Bei der Fructoseaufnahme hingegen ergab sich ein positiver Zusammenhang zwischen der höchsten Aufnahmekategorie und der relativen Karzinominzidenz. Verglichen mit der niedrigsten Kategorie wurde das relative Risiko mit 1,18 (95% KI: 1,01-1,37) angegeben. Zur Identifikation von Referenzbereichen erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Hier zeigte sich, dass teilweise verschiedene Einheiten gebräuchlich waren. In lediglich vier Arbeiten waren Angaben in g/d zu finden. Es ergab sich ein hoher Aufnahmebereich von >17,4 g/d bis 45 g/d und ein niedriger Bereich von 0,45 g/d bis 13 g/d. Weiterhin fiel teilweise in den eingeschlossenen Arbeiten eine mangelhafte Berücksichtigung für Confounder auf. Stellenweise fehlte die

Adjustierung der Ergebnisse für die Alkoholzufuhr, den Diabetes mellitus-Status und die Anpassung an die körperliche Aktivität. Es handelt sich hierbei um Faktoren, die das Auftreten eines Pankreaskarzinoms beeinflussen können und somit berücksichtigt werden sollten.

Die deutsche S3-Leitlinie (2021) beinhaltet hinsichtlich der Ernährung Literatur aus dem Jahr 2006 und gibt keine eindeutige Empfehlung zur Zuckierzufuhr.

S3-Leitlinie: Eine allgemeine Empfehlung zur Reduktion der Zuckierzufuhr kann nicht ausgesprochen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)
(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Generell lässt sich dies durch die Metaanalyse von Aune et al. bestätigen, wobei anzunehmen ist, dass es keine wesentlichen Zusammenhänge gibt. Für die Zukunft gilt es allerdings, die Auswirkungen der Fructosezufuhr auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen unter Berücksichtigung der beschriebenen Confounder zu überprüfen.

Merke: Ein Einfluss der Gesamt-Kohlenhydrataufnahme beziehungsweise der Saccharosezufuhr (Haushaltszucker) auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms wurde nicht nachgewiesen.

Die Auswirkungen der Studien zu Fructose (Fruchtzucker) sind bei mangelnder Anpassung der Confounder nicht zu bewerten.

Ballaststoffe

Es wurden eine Metaanalyse (Wang et al. 2015b) und eine Kohortenstudie (Koulouris et al. 2019) gefunden, in denen die Zusammenhänge der Aufnahme von Ballaststoffen mit dem Auftreten von Pankreaskarzinomen untersucht wurden.

Wang et al. poolten dazu die Ergebnisse aus 13 Fall-Kontroll-Studien und einer Kohortenstudie. Eine ballaststoffreiche Diät korrelierte dabei im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Ernährung (eine genaue Definition der aufgenommenen Mengen war nicht angegeben und es wurden keine Referenzgruppen beschrieben) mit einer verringerten relativen Pankreaskarzinominzidenz (OR = 0,54; 95% KI: 0,44-0,67). Dieses Ergebnis basiert maßgeblich auf der Analyse der Fall-Kontroll-Studien (OR = 0,52; 95% KI: 0,43-0,63), wohingegen es in der eingeschlossenen Kohortenstudie (Stolzenberg-Solomon et al. 2002) keine signifikanten Zusammenhänge gab. Da keine genauen Vergleichsgruppen angegeben wurden, erfolgte die Prüfung der eingeschlossenen Einzelstudien dahingehend. Soweit angegeben lag je nach Studie, die höchste Aufnahme im Bereich von ≥ 26 g/d bis 41 g/d und die niedrigste wurde mit 13 g/d oder 19 g/d beschrieben (Wang et al. 2015b).

Einige Jahre später untersuchten Koulouris et al. im Rahmen einer Kohortenstudie ebenfalls die Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffaufnahme und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen. Sie griffen hierfür auf Daten von 23.658 Teilnehmern der EPIC-Norfolk-Studie (einem Ableger der EPIC-Studie) zurück. Während des 17-jährigen Follow-ups wurden nur 88 Pankreaskarzinompatienten identifiziert. Es wurden keine signifikanten Assoziationen zwischen ballaststoffreicher beziehungsweise -armer Ernährung und der Karzinominzidenz beschrieben (Koulouris et al. 2019).

Die deutsche S3-Leitlinie (2021) beschrieb, basierend auf der Literatur bis 2006 mit dem Verweis auf drei Fall-Kontroll-Studien, dass es zwischen der Ballaststoffzufuhr und dem Pankreaskarzinomrisiko keine eindeutigen Zusammenhänge gäbe.

S3-Leitlinie: Zwischen Ballaststoffzufuhr und Pankreaskarzinomrisiko findet sich kein eindeutiger Zusammenhang. (Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 3)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Insbesondere die nicht-signifikanten Ergebnisse der Kohortenstudien (aus der Metaanalyse und der hier angeführten Einzelstudie von Koulouris et al.) untermauern diese Empfehlung.

Merke: Lediglich aus Fall-Kontroll-Studien ergaben sich Hinweise, dass eine hohe Ballaststoffzufuhr die Pankreaskarzinominzidenz verringern könnte.

Dies zeigte sich in (zwei) Kohortenstudien nicht. Eventuelle Zusammenhänge sind somit fraglich.

Lipide und Cholesterin

Es wurden zwei Metaanalysen (Chen et al. 2015a; Yao und Tian 2015) zum Einfluss der Lipidzufuhr auf das Auftreten von Pankreaskarzinomen gefunden. Die Tabelle 42 (am Ende des Abschnitts) fasst die Ergebnisse zusammen.

- Lipide

Yao und Tian (2015) untersuchten die Zusammenhänge der Zufuhr von einfach- und mehrfach-ungesättigten sowie gesättigten Fettsäuren und dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms. Sie schlossen insgesamt 13 Fall-Kontroll-Studien und sieben prospektive Arbeiten in ihre Auswertung ein. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer hohen oder niedrigen Aufnahme der untersuchten Lipidgruppen und der Karzinominzidenz.

Die S3-Leitlinie (siehe unten) beschrieb ebenfalls keinen Einfluss einer Reduktion der entsprechenden Nahrungsfette auf das Pankreaskarzinomrisiko. Das Ergebnis der Metaanalyse geht mit dieser Empfehlung konform.

S3-Leitlinie: Fettreduktion in der Nahrung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

- Cholesterin

In der Metaanalyse von Chen et al. (2015) wurde der Zusammenhang der Cholesterinzufuhr mit dem Risiko der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms untersucht. Es wurden vier prospektive Arbeiten und zwölf retrospektive Arbeiten eingeschlossen. Die gepoolten Ergebnisse zeigten, dass im Vergleich zu einer niedrigen Cholesterinaufnahme die hohe Zufuhr mit einer erhöhten Pankreaskarzinominzidenz korrelierte (SRR = 1,37; 95% KI: 1,16-1,63). In der Subgruppenanalyse bestand dieser Zusammenhang vor allem für Fall-Kontroll-Studien und nicht für Kohortenstudien. Die hohe oder niedrige Aufnahme wurde in der Metaanalyse nicht klar definiert. In der Durchsicht der eingeschlossenen Studien lag die höchste Aufnahmekategorie (soweit angegeben) im Bereich von 682 mg/d –

268 mg/d. Die Angaben zur niedrigsten Aufnahmekategorie wiesen eine geringere Spannweite auf und wurden mit 122 mg/d – 180 mg/d angegeben. In der linearen Dosis-Wirkungs-Analyse zeigte sich eine relative Erhöhung des Karzinomauftritts um zirka 8 % (95% KI: 1,04-1,13) bei einer Steigerung der Cholesterinzufuhr pro 100 mg/d. Da keine Aufnahmemengen zur Referenzgruppe angegeben waren, handelt es sich bei den 100 mg/d eher um eine statistische Größe. Eine Empfehlung zur Aufnahmemenge lässt sich hieraus nicht ableiten.

Die konsensbasierte Aussage der deutschen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) beschrieb keinen Einfluss einer cholesterinarmen Ernährung auf das Pankreaskarzinomrisiko. Zu bedenken ist hierbei, dass die Empfehlung lediglich auf zwei Arbeiten beruht: einer Kohortenstudie amerikanischer Frauen (Michaud et al. 2003) und einer japanischen Fall-Kontroll-Studie (Lin et al. 2005).

S3-Leitlinie: Eine cholesterinarme Ernährung trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

Durch die vorliegende Metaanalyse wird der S3-Leitlinie nicht vollständig zugestimmt. Eine Verringerung der Karzinominzidenz durch eine niedrige Cholesterinaufnahme ist denkbar. Chen et al. spekulierten mit Verweisen auf andere Arbeiten auf einen Effekt durch die erhöhte Präsenz proinflammatorischer Zytokine bei hohen Cholesterinspiegeln (Haddy et al. 2003), die wiederum die Tumorentwicklung begünstigen sollen (Farrow und Evers 2002).

Einen erhöhten Cholesteringehalt weisen vor allem Lebensmittel tierischer Herkunft auf (Beispiele sind in Tabelle 16 angegeben). Der Konsum hochcholesterinhaltiger Lebensmittel sollte in Maßen stattfinden, wobei keine klare Empfehlung zu einer Mengenlimitation gegeben werden kann.

Merke: Ein Einfluss der Lipidzufuhr auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms wurde nicht nachgewiesen.

Möglicherweise erhöht sich die Karzinominzidenz bei einer unklar hohen Cholesterinaufnahme. Die Zusammenhänge beruhen auf retrospektiven Arbeiten.

Tab. 16 – Cholesteringehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)

Lebensmittel	Menge an Cholesterin/100 g des Lebensmittels
Butter	221 mg
Rindfleisch	50-70 mg
Schweinefleisch	30-80 mg
Rotbarsch	20-50 mg

Tab. 42 – Einfluss der Aufnahme von Lipiden auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms

Untersuchte Lipide (*hohe versus niedrige Aufnahme*):

Autor (Jahr); Art d. Arbeit	SFA	MUFA	PUFA	Cholesterin
Yao et al. (2015); MA	—	—	—	N.U.
Chen et al. (2015); MA	N.U.	N.U.	N.U.	▲

Legende: MA = Metaanalyse; SFA = gesättigte Fettsäuren; MUFA = einfach-ungesättigte Fettsäuren; PUFA = mehrfach-ungesättigte Fettsäuren

Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz; N.U. = nicht untersucht

Mengen- und Spurenelemente

Es folgen die Ergebnisse aus insgesamt sechs (Chen et al. 2016; Dibaba et al. 2015; Kesavan et al. 2010; Li und Gai 2017; Molina-Montes et al. 2012; Wang et al. 2016a) Publikationen, in denen die Auswirkungen der Aufnahme verschiedener Mengen- oder Spurenelemente auf die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms untersucht wurden.

- Zink

Zum Einfluss der Aufnahme von Zink auf das Risiko der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms wurde eine Metaanalyse gefunden.

Li und Gai (2017) inkludierten zwei prospektive Kohortenstudien und fünf Fall-Kontroll-Studien in ihre Metaanalyse. Im Vergleich der nicht näher definierten höchsten gegenüber der niedrigsten diätetischen Zinkaufnahme ergab sich eine verringerte relative Karzinominzidenz bei hoher Aufnahme (RR = 0,80; 95% KI: 0,62-0,98). In der Subgruppenanalyse bestätigte nur die Auswertung der Fall-Kontroll-Studien, nicht jedoch die der eingeschlossenen Kohortenstudien die beschriebenen Zusammenhänge. In den eingeschlossenen Arbeiten lag die Zinkzufuhr in der höchsten Kategorie im Bereich von ≥ 18 mg/d oder 24,5 mg/d und wurde mit < 7 mg/d oder < 9 mg/d verglichen.

Zur Verifizierung der Annahme, dass eine hohe Zinkzufuhr die Pankreaskarzinominzidenz senkt, werden prospektive Studien mit großen Fall- und Teilnehmerzahlen benötigt. Die beiden eingeschlossenen prospektiven Arbeiten hatten jeweils nur eine geringe Fallzahl von 49 beziehungsweise 162 Karzinompatienten – die Aussagekraft ist somit begrenzt.

Generell ist die Zinkzufuhr jedoch nicht schädlich. Die DGE empfiehlt für Frauen eine tägliche Aufnahme von mindestens 7 mg/d und für Männer mindestens 11 mg/d (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Dieser (nicht spezifisch für das Pankreaskarzinom geltenden) Empfehlung sei zugestimmt, sie sollte eingehalten werden. Eine kurze Übersicht über den Zinkgehalt verschiedener Lebensmittel ist in Tabelle 43 gegeben.

Tab. 43 – Zinkgehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)

Lebensmittel	Menge an Zink/100 g des Lebensmittels
Emmentaler	5,79 mg
Gouda	4,25 mg
Rindfleisch	4,69 mg
Studentenfutter	2,42 mg

Merke: Möglicherweise verringert eine hohe Zinkzufuhr die Pankreaskarzinominzidenz. Der Zusammenhang basiert weitestgehend auf Fall-Kontroll-Studien und sollte durch prospektive Untersuchungen weitergehend überprüft werden.

Bezüglich der täglichen Aufnahme wird sich der Empfehlung der DGE angeschlossen: Männer >11 mg/d, Frauen >7 mg/d

- Selen

Wang et al. (2016) und Chen et al. (2016) publizierten im Rahmen von Metaanalysen Ergebnisse zum Einfluss der Selenzufuhr auf das Pankreaskarzinom.

Wang et al. verwendeten Daten aus drei Fall-Kontroll-Studien und drei Kohortenstudien. Insgesamt wurden somit die Daten von 1.424 Patienten mit Pankreaskarzinom eingeschlossen. Chen et al. inkludierten in ihrer Arbeit (mit dem Unterschied von lediglich einer Studie) die gleichen Publikationen wie Wang et al.. Erwartungsgemäß zeigten sich in beiden Arbeiten ähnliche Ergebnisse, die darauf hindeuteten, dass eine höhere Selenaufnahme, verglichen mit einer niedrigen, die Pankreaskarzinominzidenz verringern könnte (Wang et al.: RR = 0,66; 95% KI: 0,49-0,89; Chen et al.: OR = 0,47; 95% KI: 0,26-0,85). Genaue Mengenangaben zu den verglichenen Aufnahmen waren in keiner dieser Arbeiten zu finden. Es wurden beispielsweise Studien eingeschlossen, die die höchste Aufnahmekategorie mit 127,5-641,6 µg/d oder aber >20 µg/d definierten. Teilweise wurden unterschiedliche

Einheiten verwendet und zuweilen wurde nicht unterschieden, ob es sich um Selen handelt, welches mit der Nahrung oder in Form von Supplementen zugeführt wurde. In beiden Metaanalysen bestand folglich eine moderate bis hohe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten (Chen et al. 2016; Wang et al. 2016a).

Die DGE empfiehlt generell eine Selen-Zufuhr von 70 µg/d für Männer und 60 µg/d für Frauen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Die angegebenen Mengenangaben der Metaanalysen weichen hiervon stark ab. Eine auf das Pankreaskarzinom zugeschnittene Empfehlung ist nicht möglich, allerdings sollte einer Unterversorgung vorgebeugt werden. Generell sei eine ausreichende Selenzufuhr durch eine „balancierte“ Diät gewährleistet. In Deutschland angebaute vegetarische Produkte haben aufgrund der Bodenbeschaffenheit einen relativ niedrigen Selenanteil. Somit sollten auch tierische, selenreiche Produkte (wie Fleisch, Fisch oder Eier) in Maßen zugeführt werden (Kipp et al. 2015).

Merke: Möglicherweise verringert eine hohe Selenzufuhr die Pankreaskarzinominzidenz. Eine Empfehlung zur Aufnahmemenge kann nicht gegeben werden und weitere prospektive Arbeiten werden zur Verifizierung dieses Ergebnisses benötigt.

Um einem Mangel vorzubeugen, wird sich der Empfehlung der DGE angeschlossen: Männer >70 µg/d, Frauen >60 µg/d.

- Magnesium

Zum Einfluss der Magnesiumzufuhr auf das Pankreaskarzinomrisiko wurden zwei Kohortenstudien (Dibaba et al. 2015; Molina-Montes et al. 2012) gefunden.

In der amerikanischen Kohortenstudie (VITamins And Lifestyle (VITAL)-Studie) untersuchten Dibaba et al. (2015) eine Kohorte von insgesamt 66.806 Männern und Frauen hinsichtlich der Magnesiumzufuhr und des Auftretens eines Pankreaskarzinoms. Im Follow-up von 6,8 Jahren erkrankten 151 Teilnehmer an einem Pankreaskarzinom. Die Autoren teilten die Magnesiumaufnahme in drei Gruppen anhand der empfohlenen Tagesdosis nach dem Institute of Medicine of National Academics ein und kamen zu den in Tabelle 44 dargestellten Ergebnissen.

Tab. 44 – Multivariable HRs in Abhängigkeit der Magnesiumaufnahme; entnommen und angepasst nach Dibaba et al. (2015)	
Empfohlene Tagesdosis (in %)	HR (95% KI)
≥100% (Männer: 420 mg/d; Frauen: 320 mg/d)	1,00 (Referenz)
75-99%	1,42 (0,91-2,21)
<75% (Männer: 315 mg/d; Frauen: 240 mg/d)	1,76 (1,04-2,96)
P-Wert	0,03

Wie in Tabelle 44 ersichtlich, erhöhte sich die Hazard Ratio zur Pankreaskarzinomentwicklung signifikant für Teilnehmer der Gruppe mit <75% der empfohlenen Tagesdosis im Vergleich zur Referenzgruppe mit ≥100%. Dibaba et al. schlussfolgerten, dass eine hohe Magnesiumaufnahme hinsichtlich der Prävention von Pankreaskarzinomen günstig wirken könne. Es muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass die Autoren eigentlich zeigten, dass eine Magnesium-Unterversorgung (zumindest gemessen anhand der empfohlenen Tagesdosis) das relative Karzinomrisiko erhöhen könnte.

In der Kohortenstudie von Molina-Montes et al. (2012) wurde die hohe Aufnahme einer niedrigen gegenübergestellt. Verglichen mit Dibaba et al. untersuchten sie also nicht, inwiefern die geringere Zufuhr die Karzinominzidenz beeinflusst, sondern wie sich eine hohe Zufuhr auswirkt. Sie zogen Daten der EPIC-Studie mit 477.202 Teilnehmern heran. Im Follow-up über 11,3 Jahre wurden 865 Pankreaskarzinompatienten identifiziert. Im Vergleich der höchsten Aufnahmekategorie (>399,9 mg/d; im Median: 436,2 mg/d; dies liegt knapp oberhalb der empfohlenen Tageshöchstdosis aus der anderen Arbeit) mit der niedrigsten als Referenz gewerteten Aufnahmekategorie (<292,9 mg/d; im Median: 264,9 mg/d) ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Anhand der Ergebnisse beider Studien lässt sich also nur schlussfolgern, dass möglicherweise ein Nicht-Einhalten der täglichen Aufnahmeempfehlung mit einem erhöhten Pankreaskarzinomaufreten zusammenhängt (Dibaba et al. 2015). Ein protektiver Effekt bei einer höheren Zufuhr wurde nicht beschrieben (Molina-Montes

et al. 2012). Die Zufuhr von Magnesium *deutlich* oberhalb der täglich empfohlenen Mengen wurde nicht untersucht, sodass sich der amerikanischen Empfehlung zu den täglichen Aufnahmemengen angeschlossen wird. Eine exemplarische Darstellung des Magnesiumgehalts verschiedener Lebensmittel findet sich in Tabelle 45.

Tab. 45 – Magnesiumgehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Magnesium/100 g des Lebensmittels
Müsli mit Milch, Apfel und Banane	33 mg
Roggenmischbrot mit Sonnenblumenkernen	55 mg
Rindersalami	26 mg
Saubohnen, gegart	74 mg
Kartoffeln, gegart	21 mg

Merke: Möglicherweise erhöht sich die Inzidenz des Pankreaskarzinoms durch eine zu geringe Magnesiumzufuhr. Die Empfehlungen des Institute of Medicine of National Academics zur täglichen Magnesiumaufnahme (320 mg/d für Frauen, 420 mg/d für Männer) sollten eingehalten werden.

Die Auswirkungen einer höheren Magnesiumaufnahme wurden nicht untersucht.

- Eisen

Zu den Auswirkungen der Eisenzufuhr auf das Auftreten eines Pankreaskarzinoms fanden sich zwei Kohortenstudien (Kesavan et al. 2010; Molina-Montes et al. 2012). Die Charakteristika der Arbeit von Molina-Montes et al. wurden bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben. Die Eisenaufnahme war in dieser Arbeit nicht mit dem Pankreaskarzinomaufreten assoziiert.

Kesavan et al. (2010) untersuchten einen Datensatz der amerikanischen Health Professionals Follow-up Study (HPFS-Studie) mit insgesamt 51.529 männlichen Teilnehmern. Über ein Follow-up von 20 Jahren erkrankten 300 Männer an einem Pankreaskarzinom. Es wurden auch in dieser Arbeit keine Zusammenhänge zwischen der Eisenaufnahme und der Karzinominzidenz beschrieben.

Merke: Ein Einfluss der Eisenzufuhr auf die Pankreaskarzinominzidenz wurde (bei Männern) nicht nachgewiesen.

Vitamine

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aus 13 Arbeiten (Chen et al. 2016; Fan et al. 2015; Fu et al. 2020; Hua et al. 2016; Huang et al. 2016a; Lin et al. 2013; Liu et al. 2017; Liu et al. 2018; Peng et al. 2015; Waterhouse et al. 2015; Wei und Mao 2020; Zhang et al. 2016) zum Einfluss der Aufnahme diverser Vitamine auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms dargestellt. Gegliedert sind diese nach den entsprechenden Vitaminen, sodass die Ergebnisse einzelner Studien, in denen mehrere Vitamine untersucht wurden, folglich an verschiedenen Stellen beschrieben werden.

- Vitamin A (Retinol)

Es wurden drei Metaanalysen zu den Auswirkungen der Vitamin A-Zufuhr auf das Pankreaskarzinomaufreten gefunden (Huang et al. 2016a; Liu et al. 2018; Zhang et al. 2016). Tabelle 46 am Ende des Abschnitts fasst die Ergebnisse kurz zusammen.

Huang et al. (2016) inkludierten sieben Fall-Kontroll-Studien und eine Kohortenstudie, während Zhang et al. (2016) insgesamt elf Arbeiten (zehn davon waren Fall-Kontroll-Studien) einschlossen. In beiden Arbeiten wurde gezeigt, dass die hohe Aufnahme von Vitamin A (eine genaue Menge wurde in beiden Metaanalysen nicht definiert) im Vergleich zu einer niedrigen Zufuhr invers (Huang et al.: OR = 0,85; 95% KI: 0,74-0,97; P = 0,015; Zhang et al.: RR = 0,84; 95% KI: 0,71-0,99) mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms korrelierte.

Liu et al. (2018) führten ebenfalls eine Metaanalyse zu der Assoziation der Vitamin A-Zufuhr und dem Pankreaskarzinomrisiko durch. Sie identifizierten zur Vitamin A-Aufnahme zwei prospektive Arbeiten und zwölf retrospektive Arbeiten. Die Methodik dieser Arbeit ist allerdings nicht optimal. Die Autoren beschrieben zum Beispiel eine Dosis-Wirkungs-Analyse. Es fehlten jedoch die Angaben zu einer entsprechenden Dosis, sodass offen bleibt, um welche Mengen die Zufuhr gesteigert wurde. Es fanden sich keine Angaben zu den Vergleichsgruppen. Bezüglich der nicht näher definierten Vitamin A-Zufuhr und der Karzinominzidenz zeigten sich keine signifikanten Korrelationen.

Aufgrund der Methodik von Liu et al. ist das nicht signifikante Ergebnis der Metaanalyse nicht zu interpretieren. Somit ist die Möglichkeit, dass eine hohe Vitamin A-Zufuhr die Pankreaskarzinominzidenz verringert, nicht auszuschließen.

Vitamin A beziehungsweise Retinol kommt in der Natur nur in tierischen Lebensmitteln vor (zum Beispiel Leber, Wurstwaren, Fisch oder Käse). Vorstufen des Vitamin A sind zum Beispiel in Paprika, Kürbis oder Karotten enthalten. Zur Aufnahme des fettlöslichen Vitamins wird bei pflanzlichen Quellen eine zusätzliche geringe Zufuhr von beispielsweise einem Teelöffel Öl benötigt. Tierische Quellen enthalten von Natur aus ausreichend Fett. Auf eine zusätzliche Öl-Gabe kann verzichtet werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021).

Merke: Der Einfluss der Vitamin A-Zufuhr auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms ist nicht abschließend geklärt. Es bestehen Hinweise aus Fall-Kontroll-Studien auf eine Reduktion der Inzidenz bei einer unklar hohen Vitamin A-Aufnahme.

Tab. 46 – Einfluss der Aufnahme von Vitamin A auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	
Untersuchte Vitamine (<i>hohe versus niedrige Aufnahme</i>):	
Autor (Jahr); Art d. Arbeit	Vitamin A
Liu et al. (2018); MA	—
Zhang et al. (2016); MA	▼
Huang et al. (2016); MA	▼
<i>Legende: MA = Metaanalyse</i>	
<i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i>	

- Vitamin B₆

Aus der bereits angeführten Arbeit von Liu et al. (2018) (die Charakteristika sind im vorherigen Abschnitt beschrieben) gingen keine Zusammenhänge der Pankreaskarzinominzidenz mit der Vitamin B₆-Zufuhr hervor.

Wei und Mao (2020) schlossen in ihre Metaanalyse insgesamt elf prospektive Arbeiten und sieben Fall-Kontroll-Studien ein, in denen der Zusammenhang zwischen dem Pankreaskarzinomaufreten und der Zufuhr von Vitamin B₆ untersucht wurde. Es zeigte sich ein verringertes relatives Risiko von 0,63 (95% KI: 0,48-0,79) in der gepoolten Untersuchung der höchsten versus der niedrigsten Aufnahmekategorie von Vitamin B₆, welches sich in der Subgruppenanalyse nur für Fall-Kontroll-Studien und nicht für eingeschlossene Kohortenstudien bestätigte. Die höchste Aufnahmekategorie wurde nicht näher definiert. Es wurden Arbeiten eingeschlossen, in denen die höchste Kategorie mit 1,33 mg/d oder ≥5,0 mg/d angegeben wurde – die Spannweite ist somit groß. Zwischen den Studien bestand

eine moderate Heterogenität, was unter anderem (qualitativ) durch die große Variabilität der Aufnahmemengen erklärbar sein kann.

Aufgrund nicht übereinstimmender Ergebnisse ist der Einfluss der Vitamin B₆-Aufnahme auf die Pankreaskarzinominzidenz unklar.

- Vitamin B₁₂

Von Liu et al. (2018) sowie von Wei und Mao (2020) wurden ebenfalls die Zusammenhänge der Vitamin B₁₂-Aufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz untersucht. Beide Metaanalysen lieferten keine signifikanten Ergebnisse.

Merke: Der Einfluss der Vitamin B₆-Aufnahme auf das Pankreaskarzinomaufreten ist unklar.

Ein Einfluss der Vitamin B₁₂-Zufuhr auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms wurde nicht nachgewiesen.

Tab. 47 – Einfluss der Aufnahme von Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms

Untersuchte Vitamine (<i>hohe versus niedrige Aufnahme</i>):		
Autor (Jahr); Art d. Arbeit	Vitamin B ₆	Vitamin B ₁₂
Liu et al. (2018); MA	—	—
Wei und Mao (2020); MA	▼	—
<i>Legende: MA = Metaanalyse; NA = nicht angegeben</i>		
<i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i>		

- Folsäure

In drei Metaanalysen wurden die Auswirkungen der Aufnahme von Folsäure untersucht (Fu et al. 2020; Liu et al. 2017; Tio et al. 2014). Tabelle 48 fasst die Ergebnisse der Arbeiten zusammen.

Tab. 48 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Folsäurezufuhr auf die Pankreaskarzinominzidenz		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Fu et al. (2020)	7 KS 9 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Folsäureaufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz. OR = 0,82 (0,69-0,97); P = 0,019
Liu et al. (2017)	7 KS 5 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Folsäureaufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz. OR = 0,73 (0,56-0,91)
Tio et al. (2014)	5 KS 3 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Folsäureaufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz. OR = 0,66 (0,49-0,89)
<i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie</i>		

Wie Tabelle 48 zeigt, war in allen Metaanalysen eine nicht näher definierte hohe Folsäureaufnahme im Vergleich zu einer niedrigen mit einem geringeren Pankreaskarzinomaufreten verbunden. Genaue Angaben zu den Vergleichsgruppen fanden sich nicht. Daher erfolgte die Durchsicht der in die Metaanalysen eingeschlossenen Arbeiten. Es handelte sich dabei um Einzelstudien, in denen die höchste Folsäureexposition im Bereich von 207 bis ≥ 738 $\mu\text{g}/\text{d}$ lag. Die niedrigste Aufnahme lag im Bereich von 108 bis < 300 $\mu\text{g}/\text{d}$.

Entsprechend der in den eingeschlossenen Studien angegebenen niedrigsten Aufnahme wird der Bereich von 108-300 $\mu\text{g}/\text{d}$ als etwaiger Referenzbereich

angenommen. Der Bereich der höchsten Zufuhr überschneidet sich hierbei mit dem unteren Referenzbereich.

Die DGE empfiehlt eine tägliche Aufnahme von 300 µg/d an Folsäure für Erwachsene. Ob dies allerdings einen nennenswerten Einfluss auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms hat, ist anhand dieser Arbeiten eher unwahrscheinlich. Der Wert von 300 µg/d bildete schließlich gerade die obere Grenze des (niedrigen) Referenzbereichs ab. Eine weitere Reduktion der Inzidenz bei weit höheren Aufnahmemengen könnte jedoch spekuliert werden, da in einzelnen Studien deutlich höhere Mengen an Folsäure (≥ 738 µg/d) zugeführt wurden.

Diätetische Quellen von Folsäure sind unter anderem grünes Blattgemüse (Spinat oder Salate), Tomaten, Vollkornprodukte und Leber (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Mit dem Verweis auf Tabelle 49, die einen Überblick über den Folsäuregehalt verschiedener Lebensmittel gibt, wird sich zunächst der Empfehlung zur Mindestzufuhr der DGE angeschlossen. Zur Evaluation, inwiefern die Pankreaskarzinominzidenz spezifisch durch weit höhere Mengen beeinflusst werden könnte, werden allerdings Arbeiten benötigt, die dies differenzierter untersuchen.

Tab. 49 – Folsäuregehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Folsäure/100 g des Lebensmittels
Blattspinat, gekocht	79 µg
Tomaten, roh	33 µg
Gemischter Salat	19 µg
Kalbsleber, gebraten	211 µg

Merke: Eine hohe Folsäurezufuhr verringert möglicherweise die Inzidenz des Pankreaskarzinoms. Die von der DGE empfohlene Zufuhr von mindestens 300 µg/d sollte eingehalten werden.

Untersuchungen, in denen eine differenzierte Betrachtung höherer Aufnahmemengen stattfand, waren nicht zu finden.

- Vitamin C

Zum Einfluss der Vitamin C-Aufnahme auf das Pankreaskarzinomrisiko werden die Ergebnisse aus drei Metaanalysen angeführt, deren Charakteristika und Ergebnisse in Tabelle 50 beschrieben sind (Chen et al. 2016; Fan et al. 2015; Hua et al. 2016; Liu et al. 2018).

Tab. 50 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Vitamin C-Aufnahme auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms		
Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Chen et al. (2016)	5 KS 10 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin C-Aufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz (<i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien</i>). OR = 0,58 (0,48-0,71) Keine signifikanten Zusammenhänge in Kohortenstudien.
Hua et al. (2016)	6 KS 14 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin C-Aufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz (<i>basierend auf Fall-Kontroll-Studien</i>). OR = 0,58 (0,52-0,66) Keine signifikanten Zusammenhänge in Kohortenstudien.
Fan et al. (2015)	4 KS 13 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin C-Aufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz in Fall-Kontroll-Studien und in Kohortenstudien Fall-Kontroll-Studien: OR = 0,65 (0,55-0,76) Kohortenstudien: RR = 0,83 (0,65-0,95)
Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie		

Wie in der Tabelle beschrieben, wurde in den drei Metaanalysen eine inverse Korrelation zwischen einer hohen Vitamin C- Zufuhr und der Pankreaskarzinominzidenz gefunden, wobei die Ergebnisse maßgeblich auf der

Analyse eingeschlossener Fall-Kontroll-Studien basierten. Weder die hohe noch die niedrige Zufuhr sind in den Metaanalysen klar definiert worden, sodass die verglichenen „hohen“ beziehungsweise „niedrigen“ Aufnahmemengen unklar sind. Es erfolgte daher die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Hier fiel auf, dass diese teilweise eine große Spannweite bei den Angaben der täglichen Zufuhr aufwiesen, wobei Überschneidungen zwischen den höchsten oder niedrigsten Angaben vorhanden waren. Exemplarisch zeigte sich dies in der Arbeit von Chen et al.: teils wurde die höchste Vitamin C-Aufnahme mit ≥ 712 mg/d, in einer anderen eingeschlossenen Studie mit 130,1 mg/d angegeben und mit einer niedrigen Aufnahme von < 142 mg/d oder $< 52,1$ mg/d verglichen (Chen et al. 2016).

Es ergibt sich somit in dieser Arbeit von Chen et al. ein niedriger Aufnahmebereich von < 142 mg/d (Referenz), welcher mit einer nach oben offenen Aufnahme verglichen wurde. Aus den Angaben der Einzelstudien der anderen Metaanalysen ergab sich ein ähnliches Bild.

Die DGE empfiehlt eine Vitamin C-Zufuhr von 110 mg/d für Männer und eine Aufnahme von 95 mg/d für Frauen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Verglichen mit den eingeschlossenen Studien in den Metaanalysen liegen die empfohlenen 110 mg/d beziehungsweise 95 mg/d im niedrigen Referenzbereich, sodass bei dieser Aufnahmemenge kein nennenswerter Einfluss auf die Karzinominzidenz zu erwarten wäre – eine Reduktion des Tumorauftretens bei höheren Mengen könnte, ähnlich wie im Abschnitt zuvor, allerdings spekuliert werden.

Die S3-Leitlinie beschrieb mit einer relativ niedrigen Evidenzstufe mögliche förderliche Effekte durch die Zufuhr von Vitamin C-haltiger Nahrung:

S3-Leitlinie: Eine Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrung ist möglicherweise förderlich zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos. (*Empfehlungsgrad D bzw. Evidenzstufe 3*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Auch in der Leitlinie wurde die Aufnahmemenge nicht klar definiert. Die von der DGE empfohlenen Mengen sollten somit mindestens eingehalten, wenn nicht überschritten werden. Die Tabelle 51 stellt den Vitamin C-Gehalt verschiedener Obst- und Gemüsesorten dar.

Tab. 51 – Vitamin C-Gehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Vitamin C/100 g des Lebensmittels
Orange	45 mg
Tomate	19 mg
Apfel	12 mg
Petersilie	159 mg

Merke: Eine nicht näher definierte hohe Vitamin C-Zufuhr verringert möglicherweise die Inzidenz des Pankreaskarzinoms.

Verglichen mit der Empfehlung der DGE, sollten >110 mg/d (Männer) beziehungsweise >95 mg/d (Frauen) an Vitamin C zugeführt werden.

- Vitamin D

Es fanden sich zwei Arbeiten, in denen die Auswirkungen einer hohen beziehungsweise niedrigen Vitamin D-Zufuhr im Hinblick auf das Pankreaskarzinomaufreten untersucht wurden (Liu et al. 2018; Waterhouse et al. 2015). Diätetische Quellen von Vitamin D sind vor allem Fisch, Leber, Eigelb sowie Pilze (Elmadfa und Meyer 2019).

Waterhouse et al. (2015) nutzten Datensätze aus neun Fall-Kontroll-Studien des International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). Für die Analyse wurden Daten von 2.963 Karzinompatienten und 8.527 Kontrollpersonen gepoolt. Im Vergleich einer Aufnahme von ≥ 230 IE/d versus < 110 IE/d erhöhte sich die relative Inzidenz signifikant um das 1,31-fache (95% KI: 1,10-1,55; P = 0,0024) in

der höheren Aufnahmekategorie. Die kontinuierliche Erhöhung der diätischen Vitamin D-Zufuhr um 100 IE/d war ebenfalls signifikant mit einem 1,13-fach (95% KI: 1,07-1,19; $P < 0,0001$) erhöhtem Auftreten des Pankreaskarzinoms assoziiert. Eine kausale Begründung der Zusammenhänge fand sich nicht.

Die DGE empfiehlt eine Zufuhr von zirka 20 µg/d an Vitamin D, was 800 IE entspricht (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021). Diesen Ergebnissen zufolge müsste also das Einhalten der empfohlenen Vitamin D-Zufuhr die Inzidenz des Pankreaskarzinoms erhöhen. Da sich keine Begründung des Ergebnisses von Waterhouse et al. fand, muss diese Hypothese als ungeprüft gelten.

Liu et al. (2018) inkludierten insgesamt drei prospektive Studien und vier retrospektive Arbeiten, wobei die Mängel dieser Metaanalyse (fehlende Mengenangaben sowie keine Darstellung von Vergleichsgruppen) eingangs bereits beschrieben wurden. Das relative Risiko in der Auswertung der drei Kohortenstudien bei 10 µg/d betrug 0,75 (95% KI: 0,60-0,93). Es ist unklar, worauf die 10 µg/d zu beziehen sind.

Für eine Empfehlung ist die Datenlage aufgrund der mangelhaften Methodik der einen Arbeit und des zweifelhaften Ergebnisses der anderen Arbeit nicht ausreichend.

Merke: Der Einfluss der Vitamin D-Aufnahme auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms ist unklar. Eine Erhöhung des Auftretens durch eine hohe Vitamin D-Zufuhr wurde zwar beschrieben, ist allerdings unsicher und sollte überprüft werden.

- Vitamin E

Zum Einfluss der Vitamin E-Zufuhr auf das Auftreten von Pankreaskarzinomen werden die Ergebnisse aus drei Metaanalysen (Chen et al. 2016; Liu et al. 2018; Peng et al. 2015) angeführt. Dieses Vitamin wird nur von Pflanzen gebildet und ist folglich vor allem in pflanzlichen Produkten enthalten. Ein Mangel an Vitamin E ist selten, da es in der Regel in ausreichender Menge über die Nahrung aufgenommen wird. (Deutsche Gesellschaft für Ernährung 2021)

Peng et al. (2015) inkludierten sechs Fall-Kontroll-Studien und vier Kohortenstudien. Chen et al. (2016) schlossen ebenfalls vier Kohortenstudien ein und sieben Fall-Kontroll-Studien.

In beiden Metaanalysen wurde ein umgekehrter Zusammenhang zwischen einer (nicht näher spezifizierten) hohen Vitamin E-Aufnahme und der Inzidenz des Pankreaskarzinoms beschrieben. Die gepoolten relativen Risiken im Vergleich zu einer niedrigen Aufnahme betragen bei Peng et al. 0,81 (95% KI: 0,73-0,89) und bei Chen et al. 0,70 (95% KI: 0,62-0,81).

Es waren keine Definitionen der hohen beziehungsweise der niedrigen miteinander verglichenen Mengen zu finden. Bei der Durchsicht der eingeschlossenen Studien wurde deutlich, dass die Aufnahmekategorien der Einzelstudien stark variierten und teilweise nicht vergleichbar waren (zum Beispiel wurde nicht konsequent zwischen diätetischem oder supplementiertem Vitamin E unterschieden). Aufgrund dieser Unterschiede ist auch die Darstellung der hohen und niedrigen Aufnahmekategorien der eingeschlossenen Studien nicht zielführend.

In der dritten Metaanalyse zeigten Liu et al. (2018), dass in retrospektiven Studien (es wurden fünf Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen) 10 mg/d an Vitamin E die Pankreaskarzinominzidenz verringerten (RR = 0,75; 95% KI: 0,57-0,98). Wie bereits beschrieben, sind die Methodik und die statistische Darstellung in dieser Arbeit nicht optimal. Es war nicht zu ermitteln, womit die 10 mg/d verglichen wurden.

Zusammengefasst besteht möglicherweise ein protektiver Einfluss einer unklar hohen Vitamin E-Aufnahme auf das Auftreten eines Pankreaskarzinoms, wobei die Metaanalysen jeweils verschiedene methodische Mängel aufwiesen. Weitere Arbeiten mit der Berücksichtigung der gleichen Aufnahmekategorien (es sollte zum Beispiel nicht die diätische Zufuhr mit einer supplementierten Aufnahme verglichen werden) werden benötigt, um die Ergebnisse bestätigen oder widerlegen zu können.

Merke: Ein protektiver Einfluss einer unklar hohen Vitamin E-Zufuhr auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms ist nicht gesichert und sollte überprüft werden.

Nahrungsmittel und Getränke

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme bestimmter Lebensmittel oder Getränke und der Inzidenz eines Pankreaskarzinoms dargestellt.

Pflanzliche Lebensmittel

Der Übersichtlichkeit halber gliedert sich dieses Kapitel in die folgenden unterschiedlichen Abschnitte: Obst und Gemüse, Kartoffeln, Sojaprodukte und Nüsse.

- **Obst und Gemüse**

Es wurden zwei Metaanalysen (Li et al. 2015b; Zhao et al. 2018) und eine gepoolte Studie (Koushik et al. 2012) gefunden, in denen der Zusammenhang zwischen dem Konsum von Obst und Gemüse und der Pankreaskarzinominzidenz untersucht wurde.

Zhao et al. (2018) betrachteten den Einfluss von Obst und Gemüse im Allgemeinen sowie im Speziellen die Auswirkungen der Zufuhr von Zitrusfrüchten (Obst) und kreuzblütigem Gemüse (zum Beispiel Brokkoli, diverse Kohlarten und Rettich). Sie schlossen hierzu insgesamt zwölf prospektive Arbeiten ein. Zusammenfassend ergaben sich in dieser Metaanalyse keine signifikanten Zusammenhänge bei einer homogenen Studienlage.

Auch die gepoolte Arbeit aus 14 Kohortenstudien (mit insgesamt 2.212 Karzinompatienten) von Koushik et al. (2012) legte nahe, dass weder der vermehrte Konsum von Obst noch der von Gemüse die Pankreaskarzinominzidenz signifikant beeinflussten.

In der Metaanalyse von Li et al. (2015) wurde speziell der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Kreuzblütlern und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen untersucht. Sie schlossen vier Kohorten- und fünf Fall-Kontroll-Studien ein. Sie fanden eine geringere relative Karzinominzidenz bei hohem Konsum im Vergleich zu einer niedrigen Aufnahme von kreuzblütigem Gemüse (OR = 0,78; 95% KI: 0,64-0,91; genaue Mengen der Aufnahme wurden nicht angegeben). In der

Subgruppenanalyse bestätigte sich dieses Ergebnis jedoch nur für Fall-Kontroll-Studien und nicht für Kohortenstudien.

Dieses Ergebnis weicht von dem Ergebnis von Zhao et al. ab, die keinen signifikanten Einfluss auf die Pankreaskarzinominzidenz bei Konsum von Kreuzblütlern beschrieben. Zhao et al. schlossen allerdings nur prospektive Arbeiten ein, sodass die Aussagekraft der Arbeit von Zhao et al. im Vergleich zur Studie von Li et al. höher ist. Die inverse Korrelation von Li et al. war am ehesten auf die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien zurückzuführen, wie auch deren Subgruppenanalyse unterstreicht. Es wird somit von keinem relevanten Einfluss auf das Auftreten von Pankreaskarzinomen durch den Verzehr von kreuzblütigem Gemüse ausgegangen.

Die deutsche S3-Leitlinie fand, basierend auf der Datenlage bis 2006 keinen Vorteil einer hohen Obst- oder Gemüseaufnahme zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos.

S3-Leitlinie: Ein Vorteil durch erhöhte Obst- und Gemüseaufnahme zur Reduktion des Risikos eines Pankreaskarzinoms ist derzeit nicht eindeutig belegt. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 2b*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Dieser Folgerung muss sich angeschlossen werden.

Merke: Ein Einfluss des Obst- oder Gemüsekonsums auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde nicht nachgewiesen.

- Kartoffeln

Åsli et al. (2018) untersuchten prospektiv im Rahmen der skandinavischen HELGA-Kohorte mit 114.240 Teilnehmern die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Kartoffeln und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen. Im mittleren Follow-up 11,4 erkrankten 221 Personen an einem Pankreaskarzinom. Weder ein hoher noch ein niedriger Verzehr von Kartoffeln beeinflussten dabei allerdings die Karzinominzidenz (Åsli et al. 2018).

Merke: Ein Einfluss des Kartoffelkonsums auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde nicht nachgewiesen.

- Sojaprodukte

Yamagiwa et al. (2020) untersuchten im Rahmen der Japan Public Health Center-based Prospective Study eine Kohorte von 90.185 Japanern auf Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Sojaprodukten und der Pankreaskarzinominzidenz. Im medianen Follow-up von 16,9 Jahren wurden 577 Karzinompatienten identifiziert. In der multivariabel angepassten Analyse der höchsten versus niedrigsten Aufnahme (im Median: 138 g/d versus 32 g/d) ergab sich eine relative Erhöhung des Pankreaskarzinomauftretens beim hohen Konsum von Sojaprodukten (HR = 1,48; 95% KI: 1,15-1,92; P = 0,007). Unter den Sojaprodukten waren im Rahmen der Subgruppenanalyse vor allem nicht-fermentierte Sojaprodukte (im Median: 97 g/d versus 13 g/d) mit einer relativen Erhöhung der Karzinominzidenz assoziiert (HR = 1,41; 95% KI: 1,09-1,81; P = 0,008). Der Konsum fermentierter Sojaprodukte beeinflusste die HR nicht signifikant.

Über die Mechanismen wird seitens der Autoren mit dem Verweis auf andere Arbeiten spekuliert: die in Sojaprodukten vermehrt enthaltenen Trypsin-Inhibitoren könnten einen unvollständigen Abbau von Nahrungsfetten bedingen. In der Folge würde unter anderem die Freisetzung von Cholezystokinin stimuliert, was zum einen die Freisetzung von Verdauungsenzymen rückkoppelt, andererseits jedoch auch zur vermehrten Zellproliferation führe (Rehfeld 2017; Roebuck 1986; Smith und Solomon 2014). Es wurde ebenfalls gezeigt, dass im Rahmen der Fermentation die Trypsin-Inhibitoren inaktiviert werden (Aviles-Gaxiola et al. 2018).

Die in der Subgruppenanalyse unterschiedlichen Ergebnisse zwischen fermentierten und nicht-fermentierten Produkten könnten somit erklärt werden.

Merke: Eine hohe Aufnahme von (fermentierten) Sojaprodukten kann möglicherweise die Inzidenz von Pankreaskarzinomen erhöhen. Die Zusammenhänge basieren lediglich auf einer Kohortenstudie aus Japan und sollten zunächst (global) reproduziert werden.

- Nüsse

In einer Metaanalyse (Zhang et al. 2020) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Nusskonsum und dem Auftreten diverser Tumorentitäten untersucht. Für das Pankreaskarzinom wurden drei Kohortenstudien eingeschlossen. Tabelle 52 stellt die Ergebnisse der Metaanalyse sowie die Ergebnisse der darin eingeschlossenen Kohortenstudien (kursiv geschrieben) dar.

Tab. 52 – Einfluss der Nusszufuhr auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms, Ergebnisse aus der Metaanalyse von Zhang et al. (2020) sowie der eingeschlossenen Kohortenstudien			
Arbeit (Jahr)	Karzinom-patienten	Follow-up (Jahre)	Ergebnisse (95% KI)
Zhang et al. (2020)	2.332 (insgesamt)	-	Inverse Korrelation zwischen der Pankreaskarzinom-inzidenz und dem Nusskonsum. RR (Konsum versus kein Konsum) = 0,89 (0,81-0,98); P = 0,015
<i>Obón-Santacana et al. (2020)</i>	1.283	14	<i>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Nusskonsum und der Pankreaskarzinominzidenz</i>
<i>Nieuwenhuis, v.d. Brandt (2018)</i>	583	20	<i>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Nusskonsum und der Pankreaskarzinominzidenz</i>
Bao et al. (2013)*	466	30	<i>Inverse Korrelation zwischen der Pankreaskarzinom-inzidenz und einem hohen Nusskonsum. RR (≥ 2 Mahlzeiten/Woche versus kein Konsum) = 0,68 (0,48-0,96); P = 0,01</i>
* = es wurden nur Frauen eingeschlossen			

In der Metaanalyse war im Vergleich zu keinem Konsum der Verzehr von Nüssen (ohne genaue Mengenangaben) mit einer geringeren relativen Pankreaskarzinominzidenz assoziiert.

Erwähnenswert sind ebenfalls die Ergebnisse der eingeschlossenen Kohortenstudien. In den ersten beiden Arbeiten (Nieuwenhuis und van den Brandt 2018a; Obon-Santacana et al. 2020) wurden Männer und Frauen eingeschlossen, während Bao et al. (2013) nur Frauen abbildeten. Da sich nur in dieser letzten Arbeit eine signifikante Korrelation einstellte und dies nicht durch die anderen geschlechterunspezifischen Arbeiten bestätigt wurde, muss bei dem Ergebnis der Metaanalyse ein Geschlechterbias angenommen werden. Das signifikante Ergebnis der Metaanalyse hätte im Rahmen einer Subgruppenanalyse differenzierter betrachtet werden sollen, was allerdings nicht der Fall war.

Aufgrund der Ergebnisse der eingeschlossenen Einzelstudien muss der Einfluss des Nusskonsums auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms als „unklar“ beschrieben werden. In zukünftigen Metaanalysen sollten Verzerrungseffekte berücksichtigt werden, um etwaige Zusammenhänge besser zu verstehen.

Merke: Der Einfluss des Konsums von Nüssen auf die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms ist unklar. In zukünftigen Arbeiten sollte nach Verzerrungseffekten (z.B. Geschlechterbias) differenziert werden.

Fisch

Zum Einfluss des Fischkonsums auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms wurden zwei Metaanalysen (Jiang et al. 2019; Qin et al. 2012) gefunden.

Qin et al. (2012) schlossen neun Kohortenstudien und zehn Fall-Kontroll-Studien in die gepoolte Auswertung ein. Jiang et al. (2019) inkludierten insgesamt 13 prospektive Arbeiten. Beide Metaanalysen lieferten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und der Pankreaskarzinominzidenz.

Der Empfehlung der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) wird sich angeschlossen:

S3-Leitlinie: Eine vermehrte Aufnahme von Fisch zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos sollte nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

Weder in der Leitlinie noch in den beiden hier angeführten Metaanalysen bestanden positive, also risikosteigernde Korrelationen. Der Fischkonsum ist folglich als unbedenklich anzusehen.

Merke: Ein Einfluss des Fischkonsums auf die Pankreaskarzinominzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Fleisch

Es wurden drei Metaanalysen (Han et al. 2019; Larsson und Wolk 2012; Zhao et al. 2017a) und eine Kohortenstudie (Pang et al. 2018) gefunden, in denen Ergebnisse zu den Zusammenhängen der Fleischzufuhr und der Inzidenz von Pankreaskarzinomen publiziert wurden. Eine tabellarische Darstellung findet sich in Tabelle 53.

- Nicht-verarbeitetes rotes Fleisch

In die Metaanalyse von Larsson und Wolk (2012) wurden insgesamt elf Kohortenstudien eingeschlossen. Es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von rotem Fleisch und der Inzidenz eines Pankreaskarzinoms.

Zhao et al. (2017) untersuchten die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und dem Pankreaskarzinomrisiko durch eine Metaanalyse aus acht Fall-Kontroll-Studien und 14 Kohortenstudien getrennt nach Studiendesign. Es wurden jeweils die höchsten versus niedrigsten Aufnahmekategorien der eingeschlossenen Studien miteinander verglichen, wobei die entsprechenden Kategorien nicht näher definiert wurden. Es bestanden keine signifikanten Zusammenhänge in der Untersuchung der Kohortenstudien, wohingegen die acht Fall-Kontroll-Studien eine Erhöhung des RRs (1,38; 95% KI: 1,05-1,81; P = 0,01) bei hohem Konsum von rotem Fleisch nahelegten. Die eingeschlossenen Studien wiesen eine hohe Heterogenität auf. In der Durchsicht der Fall-Kontroll-Studien zeigte sich, dass die Menge der Fleischaufnahme meistens in Mahlzeiten pro Tag oder pro Woche, vereinzelt auch in g/d, allerdings nicht einheitlich angegeben wurde. Teilweise fehlten in den eingeschlossenen Studien auch Definitionen zur Menge einer Mahlzeit. Auf eine genaue Darstellung der entsprechenden Bereiche der höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmekategorie wird somit verzichtet. Die heterogene Studienlage lässt dies nicht zu.

In einer weiteren Metaanalyse wurde von Han et al. (2019) untersucht, inwieweit sich eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch auf das Risiko von Krebserkrankungen auswirkt. Zum Pankreaskarzinom wurden drei Kohortenstudien eingeschlossen. Bei nicht signifikanten Zusammenhängen kamen sie zu dem

Schluss, dass die Reduktion des Fleischkonsums (wenn überhaupt) lediglich einen geringen oder keinen Effekt auf die Tumorinzidenz hat.

Die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) gibt das folgende Statement:

S3-Leitlinie: Eine Reduktion der Aufnahme von rotem Fleisch trägt nicht zur Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos bei. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

Dieser Empfehlung wird zugestimmt. Zusätzlich wurde (gemäß den ersten beiden Metaanalysen von Larsson und Wolk und Zhao et al.) herausgefunden, dass auch ein hoher Konsum an rotem Fleisch das Risiko eines Pankreaskarzinoms nicht maßgeblich steigert.

Merke: Weder ein hoher Konsum von rotem Fleisch noch eine Reduktion des Konsums von rotem Fleisch beeinflussten die Pankreaskarzinominzidenz maßgeblich.

- **Verarbeitetes Fleisch**

Larsson und Wolk (2012) untersuchten neben der Zufuhr von rotem Fleisch auch die Zusammenhänge des Konsums von verarbeiteten Fleischprodukten (zum Beispiel Wurstwaren) und dem Pankreaskarzinomrisiko anhand von sieben prospektiven Arbeiten. Sie beschrieben (nach Kombination der Ergebnisse der eingeschlossenen Einzelstudien) eine Erhöhung der relativen Pankreaskarzinominzidenz um 19% (95% KI: 1,04-1,36) bei einer Erhöhung der Fleischzufuhr um 50 g/d ohne Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Eine Vergleichsgruppe wurde nicht angegeben. In der Durchsicht der eingeschlossenen Studien fanden sich verschiedene Angaben zu den zugeführten Mengen: teilweise wurde die höchste Aufnahme mit >4 (nicht näher definierten) Mahlzeiten/Tag, in einer anderen Arbeit mit 35,7 g/d angegeben. Larsson und Wolk beschrieben eine Standardmahlzeit an verarbeitetem Fleisch mit 50 g/d. Aufgrund der hohen Spannweite der (teilweise nach oben offenen) höchsten

Aufnahmekategorie und keiner Angabe der Vergleichsgruppe kann keine Empfehlung zu einer etwaigen schädlichen Konsummenge erfolgen.

In die Metaanalyse von Zhao et al. (2017) wurden zur Untersuchung des Konsums von verarbeitetem Fleisch insgesamt sechs Fall-Kontroll-Studien und 14 Kohortenstudien eingeschlossen und getrennt nach Studientyp untersucht. Lediglich in der Auswertung der Fall-Kontroll-Studien ergab sich ein erhöhtes Relatives Risiko von 1,62 (95% KI: 1,17-2,26; P = 0,004) im Vergleich einer nicht näher definierten hohen versus niedrigen Konsumkategorie. In der Metaanalyse der Kohortenstudien konnte dies nicht bestätigt werden – es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Wie beim roten Fleisch bestanden bei der Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten große Unterschiede in den Definitionen der höchsten Kategorien der Zufuhr. Es wird auf die Darstellung der Aufnahmemengen der Einzelstudien verzichtet.

Han et al. (2019), die die Reduktion des Fleischkonsums und die folgenden Auswirkungen auf die Tumorzinzidenz untersuchten, konnten anhand der Auswertung von sieben Kohortenstudien keine signifikanten Zusammenhänge ermitteln. Sie beschrieben, wie beim roten Fleisch, dass die Reduktion des Konsums von verarbeiteten Fleischprodukten keinen maßgeblichen Effekt auf das Pankreaskarzinomaufreten habe.

Merke: Es bestehen Hinweise, dass sich die Pankreaskarzinominzidenz durch einen (unklar) hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch erhöht. Die Ergebnisse basieren weitestgehend auf Fall-Kontroll-Studien.

Eine Verringerung des Karzinomaufretens durch eine Konsumreduktion konnte nicht nachgewiesen werden.

- Geflügelprodukte

Pang et al. (2018) untersuchten im Rahmen der China Kadoorie Biobank Prospective Study mit insgesamt 512.891 Teilnehmern die Zusammenhänge zwischen dem Geflügelkonsum und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen. Im Follow-up von zirka neun Jahren erkrankten 688 Patienten an einem Pankreaskarzinom. In dieser prospektiven Studie ergaben sich keine signifikanten

Zusammenhänge zwischen dem Geflügelkonsum und der Pankreaskarzinominzidenz.

Die Empfehlung der S3-Leitlinie lautet wie folgt:

S3-Leitlinie: Ein Zusammenhang zwischen bevorzugter Aufnahme von weißem Fleisch und Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht beschrieben werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Es wird sich dieser Empfehlung angeschlossen.

Merke: Ein Einfluss auf die Pankreaskarzinominzidenz durch den Konsum von Geflügelprodukten wurde nicht nachgewiesen.

Tab. 53 – Einfluss des Fleischkonsums auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms

(hohe versus niedrige Aufnahme):

Autor (Jahr); Art d. Arbeit n = Karzinompatienten	Rotes Fleisch	Verarbeitetes Fleisch	Geflügel
Han et al. (2019); MA	—*	—*	N.U.
Zhao et al. (2017); MA	—**	—**	N.U.
Zhao et al. (2017); MA	▲***	▲***	N.U.
Larsson et al. (2012); MA	—	▲	N.U.
Pang et al. (2018); KS n = 688	N.U.	N.U.	—

Legende: MA = Metaanalyse; KS = Kohortenstudie; N.U. = nicht untersucht

Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz

** = es wurde die Reduktion der entsprechenden Fleischzufuhr untersucht*

*** = Ergebnisse aus der Metaanalyse der Kohortenstudien*

**** = Ergebnisse aus der Metaanalyse der Fall-Kontroll-Studien*

Milchprodukte

Es wurde eine gepoolte Arbeit (Genkinger et al. 2014) zum Einfluss von Milchprodukten auf das Auftreten des Pankreaskarzinoms gefunden. Im Rahmen des Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer fassten die Autoren die Primärdaten aus 14 prospektiven Kohortenstudien zusammen, sodass eine Gesamtzahl von 2.212 Pankreaskarzinompatienten eingeschlossen wurde.

Es wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Milchzufuhr und dem Karzinomaufreten beschrieben. Ebenfalls war der Konsum von fettarmer Milch, Vollmilch, Käse, Joghurt und Eiscreme nicht mit der Inzidenz von Pankreaskarzinomen assoziiert.

Die Leitlinienempfehlung (Literaturstand: 2006) beruht vor allem auf den Ergebnissen von Einzelstudien.

S3-Leitlinie: Eine erhöhte Aufnahme von Milch und Milchprodukten führt nicht zu einer Reduktion des Pankreaskarzinomrisikos. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

Die nicht-signifikanten Ergebnisse dieser gepoolten Arbeit untermauern das Statement der Leitlinie.

Merke: Ein Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde nicht nachgewiesen.

Getränke (Heißgetränke, Softgetränke/Säfte und Alkohol)

In diesem Kapitel sind die Auswirkungen des Konsums verschiedener Getränkegruppen auf das Risiko der Entwicklung eines Pankreaskarzinoms zusammengefasst.

- Tee

Es wurden zwei Metaanalysen (Chen et al. 2014; Zeng et al. 2014) gefunden, in denen der Teekonsum hinsichtlich der Auswirkungen auf das Pankreaskarzinomrisiko untersucht wurde. Chen et al. (2014) schlossen dazu insgesamt 14 Arbeiten ein und untersuchten den Teekonsum im Allgemeinen (unabhängig von der Art des Tees). Bei Zeng et al. (2014) waren es drei Fall-Kontroll-Studien und fünf prospektive Arbeiten. Sie untersuchten speziell die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von grünem Tee und der Pankreaskarzinominzidenz. In beiden Arbeiten war weder ein hoher noch ein niedriger Konsum von (grünem) Tee mit dem Auftreten von Pankreaskarzinomen assoziiert.

Die S3-Leitlinie (Literaturstand: 2006) gibt die folgende Empfehlung ab:

S3-Leitlinie: Die Förderung des Teekonsums zur Senkung des Pankreaskarzinomrisikos kann nicht empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b*)

(Leitlinienprogramm Onkologie 2021)

In der Leitlinie wurde im Hintergrundtext aufgrund einer nicht eindeutigen Datenlage zusätzlich zu der Empfehlung spekuliert, ob die Wirkung von grünem Tee protektiv hinsichtlich der Karzinomentwicklung sei. Durch die Metaanalyse von Zeng et al. konnte gezeigt werden, dass auch der Konsum von grünem Tee keinen maßgeblichen Einfluss auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms hat.

Merke: Ein Einfluss des Konsums von Tee im Allgemeinen beziehungsweise grünem Tee im Speziellen auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde nicht nachgewiesen.

- Kaffee

In vier Metaanalysen (Bae und Shim 2020; Dong et al. 2011; Ran et al. 2016; Turati et al. 2012) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Kaffeekonsum und dem Auftreten von Pankreaskarzinomen untersucht. Die Ergebnisse und Charakteristika der Metaanalysen sind in Tabelle 54 dargestellt.

Tab. 54 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Kaffeekonsums auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms

Autor (Jahr)	Anzahl der inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Bae und Shim (2020)	12 KS	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kaffeeaufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz
Dong et al. (2011)	14 KS	Inverse Korrelation zwischen dem Konsum von Kaffee (versus keinem Konsum) und der Pankreaskarzinominzidenz: RR = 0,82 (0,69-0,95) Keine signifikanten Zusammenhänge im Dosis-ansprechen (pro Aufnahmeerhöhung um 1 Tasse/d)
Ran et al. (2016)	20 KS	Inverse Korrelation zwischen einem nicht näher definierten hohen Konsum von Kaffee (versus einem niedrigen Konsum) und der Karzinominzidenz: RR = 0,75 (0,63-0,86) Keine signifikanten Zusammenhänge im Dosisansprechen (pro Aufnahmeerhöhung um 1 Tasse/d)
Turati et al. (2012)	17 KS 37 FKS	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Kaffeeaufnahme und der Pankreaskarzinominzidenz

Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie

Wie in der Tabelle deutlich wird, kamen die unterschiedlichen Autoren zu verschiedenen Ergebnissen. Dong et al. (2011) und Ran et al. (2016) postulierten jeweils ein geringeres Pankreaskarzinomauftreten bei hohem Kaffeekonsum, wobei sich dies in der Dosis-Wirkungs-Beziehung (kontinuierliche Erhöhung der Zufuhr um 1 cup/d) nicht bestätigen ließ. Beide Arbeiten hatten keine klaren

Vergleichsgruppen, da jeweils die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien gepoolt und als „höchste“ versus „niedrigste“ Aufnahme untersucht wurden. In beiden Arbeiten wiesen die eingeschlossenen Arbeiten eine große Variabilität der höchsten beziehungsweise der niedrigsten Aufnahmekategorien auf. Beispielsweise betragen in den von Dong et al. eingeschlossenen Arbeiten die Angaben zur höchsten Aufnahme teilweise ≥ 2 cups/d, an anderer Stelle auch ≥ 7 cups/d. Die niedrigste Zufuhr wurde teils mit 0 cups/d angegeben und betrug in einer anderen eingeschlossenen Arbeit < 3 cups/d. Es wurden 125 ml Kaffee als Cup-Äquivalent definiert. In der Arbeit von Ran et al. lag die Spannweite der angegebenen Aufnahmemengen in ähnlichen Bereichen. Es ließen sich keine sinnvollen Konsumbereiche ermitteln, da einerseits die Zufuhr nach oben offen war und sich andererseits die Aufnahmebereiche (≥ 2 cups/d als hohe Zufuhr und < 3 cups/d als niedrige Zufuhr) überschritten.

Den beiden Metaanalysen von Dong et al. und Ran et al., die in der Tendenz eher ein verringertes Karzinomaufreten bei hohem Kaffeekonsum vermuteten, stehen die beiden Metaanalysen von Bae und Shim (2020) sowie von Turati et al. (2012) gegenüber: beide ermittelten keinen signifikanten Einfluss der Kaffeefzufuhr auf die Pankreaskarzinominzidenz. Hervorzuheben sind bei Bae und Shim und Turati et al. die höhere Anzahl an eingeschlossenen Studien sowie die folglich höhere Anzahl an Karzinompatienten (jeweils > 10.000) im Vergleich zu den Arbeiten von Ran et al. und Dong et al..

Auch die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) gab eine Empfehlung zum Kaffeekonsum ab und beschrieb anhand der Literatur bis 2006 sinngemäß, dass es keine großartigen Zusammenhänge gäbe:

S3-Leitlinie: Ein allgemeiner Verzicht auf Kaffee kann nicht empfohlen werden. (Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2b)

Die Begründung dieser Empfehlung basierte auf teilweise risikosteigernden Effekten, die in Einzelstudien beobachtet wurden. Es wird deutlich, dass bereits 2006 keine eindeutige Datenlage vorlag. Anhand der in diesem Abschnitt angeführten und nicht eindeutigen Ergebnisse der Metaanalysen scheint es am

wahrscheinlichsten, dass der Kaffeekonsum nicht mit dem Auftreten eines Pankreaskarzinoms zusammenhängt. Die beschriebenen inversen Zusammenhänge aus den beiden Metaanalysen von Dong et al. und Ran et al. sind als schwach zu werten.

Merke: Ein maßgeblicher Einfluss des Konsums von Kaffee auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen ist unwahrscheinlich.

- Softgetränke und Säfte

Es wurde eine Arbeit von Gallus et al. (2011) gefunden, in der die Aufnahme von Softgetränken beziehungsweise anderer zuckerhaltiger Getränke (zum Beispiel Fruchtsäfte mit Zuckerzusätzen, Eistee oder Sportgetränke) hinsichtlich des Pankreaskarzinomrisikos untersucht wurde. Ferner fand sich eine Kohortenstudie von Navarrete-Munoz et al. (2016), die Ergebnisse zur Aufnahme von Säften beinhaltete.

Gallus et al. (2011) führten zunächst eine eigene Fall-Kontroll-Studie in der italienischen Bevölkerung mit 326 Pankreaskarzinompatienten und 652 Kontrollpersonen durch. Im Anschluss wurde das eigene Ergebnis mit den Ergebnissen von vier weiteren Fall-Kontroll-Studien und sechs Kohortenstudien kombiniert und als Metaanalyse ausgewertet. Weder in ihrer eigenen Studie noch in der metaanalytischen Gesamtauswertung der Fall-Kontroll- beziehungsweise der Kohortenstudien ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Softgetränken oder gesüßter Getränke und der Pankreaskarzinominzidenz.

Im Rahmen der europäischen EPIC-Studie (Teilnehmer: 477.199; Patienten mit Pankreaskarzinom: 865; Follow-up: 11,6 Jahre) wurde von Navarrete-Muñoz et al. (2016) spezifisch die Kategorie der Fruchtsäfte und Nektare (Fruchtsäfte, die mit Wasser gemischt sind) betrachtet. Es wurde die Aufnahme von >123,1 g/d an Fruchtsäften und Nektaren dem Konsum eines Nicht-Konsumenten gegenübergestellt. Dabei zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation mit der

Inzidenz eines Pankreaskarzinoms (HR = 0,74; 95% KI: 0,57-0,97; P = 0,03). Der Konsum von Säften und Nektaren (zum Beispiel >123 g/d) könnte somit mit einem leicht verringerten Auftreten eines Pankreaskarzinoms zusammenhängen. In der eigens durchgeführten Messung entsprachen 123 g/d in etwa 100 ml an Orangensaft.

Merke: Ein Einfluss des Konsums von Softgetränken beziehungsweise anderer zuckerhaltiger Getränke auf die Inzidenz von Pankreaskarzinomen wurde nicht nachgewiesen.

Eine Verringerung des Karzinomauftretens durch eine hohe Zufuhr von Fruchtsäften oder Nektaren ist möglich. Dies basiert auf der Auswertung der prospektiven EPIC-Studie und sollte zunächst reproduziert werden.

- Alkohol

Es wurden zwei Metaanalysen (Tramacere et al. 2010; Wang et al. 2016b) und eine gepoolte Studie (Lucenteforte et al. 2012) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Alkoholkonsum und der Inzidenz des Pankreaskarzinoms untersucht wurden. Es wird vorab auf die Mengendefinition des amerikanischen National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015) verwiesen. Eine Alkoholmenge von 12-14 Gramm entspricht einem Standardgetränk. Der Alkoholgehalt von zirka 350 ml Bier, 150 ml Wein und 40 ml an Spirituosen ist identisch.

Tramacere et al. (2010) schlossen 21 Fall-Kontroll-Studien und elf Kohortenstudien ein, sodass in dieser Arbeit die Daten von insgesamt mehr als 13.000 Pankreaskarzinompatienten ausgewertet wurden. Es wurde zwischen einem moderaten (<3 Getränke/d) und einem hohen Alkoholkonsum (≥3 Getränke/d) differenziert. Die Vergleichsgruppe bestand aus Nicht-Konsumenten. In den Ergebnissen zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem moderaten Alkoholkonsum und der Karzinominzidenz (RR = 0,92; 95% KI: 0,86-0,97). Ein hoher Konsum hing mit einem relativ erhöhten Karzinomauftreten (RR = 1,22; 95% KI: 1,12-1,34) zusammen.

Wang et al. (2016) schlossen nur Kohortenstudien ein und führten eine Metaanalyse aus 19 Arbeiten durch. Insgesamt ergab sich daraus eine Anzahl von mehr als

11.000 Karzinompatienten. Sie differenzierten zwischen einem niedrigen (1 Getränk/d; 0-12 g/d Alkohol), einem moderaten (1-2 Getränke/d; $\geq 12-24$ g/d) und einem hohen Alkoholkonsum (≥ 2 Getränke/d; ≥ 24 g/d) und verglichen dies mit Nicht-Konsumenten. Erst ein hoher Alkoholkonsum steigerte das gepoolte relative Risiko um 15% (95% KI: 1,06-1,25; P = 0,001), wohingegen die niedrige oder moderate Zufuhr keinen signifikanten Einfluss auf die Karzinominzidenz hatte. Zwischen den eingeschlossenen Studien bestand eine niedrige Heterogenität.

Lucenteforte et al. (2012) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Sie poolten im Rahmen des International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4) die Ergebnisse aus zehn Fall-Kontroll-Studien (insgesamt 5.585 Karzinompatienten). Die Zufuhr der Referenzgruppe betrug 0-1 Getränke pro Tag. Auch in dieser Arbeit ergab sich bei einem moderaten Alkoholkonsum (≤ 4 Getränke/d) kein Einfluss auf die Pankreaskarzinominzidenz. Eine Erhöhung der Odds Ratio bestand in der höchsten Aufnahmekategorie (≥ 9 Getränke/d) und betrug 1,60 (95% KI: 1,16-2,22; P = 0,3), wies jedoch keine statistische Signifikanz auf.

In der Zusammenschau aller Ergebnisse kann spekuliert werden, dass ein mäßiger Alkoholkonsum (anhand der Metaanalysen von Tramacere et al. und Wang et al.: weniger als 2 Getränke pro Tag; < 24 g/d Alkohol) wahrscheinlich keinen nennenswerten Einfluss auf die Inzidenz des Pankreaskarzinoms hat. Die Zusammenhänge sind somit schwächer als zuvor teilweise angenommen. Die risikosteigernden Korrelationen stellten sich in der Regel erst in der höchsten, allerdings nach oben offenen Aufnahmekategorie ein. Eine klare Empfehlung, ab wann das Risiko ansteigt, konnte auch in der S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2021) nicht gegeben werden:

S3-Leitlinie: Der Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum kann zur Verringerung des Pankreaskarzinomrisikos empfohlen werden. (*Empfehlungsgrad C bzw. Evidenzstufe 3*)

Generell wird sich dieser Empfehlung angeschlossen. Es bleibt allerdings unklar, ab wann ein „exzessiver Alkoholkonsum“ beginnt.

Merke: Ein mäßiger Alkoholkonsum (zum Beispiel eine Menge von <2 alkoholischen Getränken pro Tag; <24 g/d) hat wahrscheinlich einen untergeordneten Einfluss auf die Pankreaskarzinominzidenz.

Die Auftretenswahrscheinlichkeit erhöht sich bei höheren Konsummengen, wobei kein klarer Grenzwert angegeben werden kann.

Tab. 55 – Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms

Aufnahmekategorien:

Autor (Jahr); Art d. Arbeit	Niedriger Konsum*	Hoher Konsum*
Wang et al. (2016); MA	—	▲
Tramacere et al. (2010); MA	▼	▲
Lucenteforte et al. (2012); PA	—	▲
<i>Legende: MA = Metaanalyse; PA = pooled Analysis</i>		
<i>Bedeutung der Symbole: — = kein Einfluss auf die Inzidenz; ▲ = Erhöhung der Inzidenz; ▼ = Verringerung der Inzidenz</i>		
<i>* = jeweils verglichen mit der niedrigsten Konsumkategorie (Nicht-Konsumenten)</i>		

- Bier, Wein, Spirituosen

In der bereits angeführten Metaanalyse von Wang et al. (2016) wurde auch speziell der Einfluss der verschiedenen Alkoholika untersucht.

Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen einem hohen Spirituosenkonsum (≥ 2 Getränke/d versus Nicht-Konsumenten) und einer erhöhten Pankreaskarzinominzidenz (RR = 1,43; 95% KI: 1,17-1,74). Der Bier- und Weinkonsum hingegen beeinflusste das Pankreaskarzinomaufreten nicht signifikant. Insbesondere sollte also ein kontinuierlich hoher Spirituosenkonsum unterlassen werden.

Merke: Aus einer Metaanalyse ergaben sich Hinweise, dass ein hoher Konsum von Spirituosen (zum Beispiel ≥ 2 Getränke/d) das Auftreten eines Pankreaskarzinoms erhöht. Für den Bier- und Weinkonsum konnte dies nicht nachgewiesen werden.

Ernährungsmuster

Es werden nicht einzelne Nährstoffe aufgenommen, sondern im Rahmen der „Ernährung“ eine Vielzahl verschiedener Bestandteile. In diesem Abschnitt kommen nun bestimmte Diätmuster und deren Zusammenhänge mit der Pankreaskarzinominzidenz zur Darstellung. Hierzu wurden insgesamt vier Arbeiten gefunden (Lu et al. 2017; Molina-Montes et al. 2017; Schulpen et al. 2019; Schwingshackl und Hoffmann 2014).

Mediterrane Diät

Generell zeichnet sich die mediterrane Diät durch einen vermehrten Konsum von beispielsweise Gemüse, Nüssen und Fisch sowie eine hohe Zufuhr von antiinflammatorischen ungesättigten Fettsäuren (beispielsweise in Form von Pflanzenölen) aus. Rotes und verarbeitetes Fleisch werden eher in geringen Mengen aufgenommen und zum Beispiel durch eine höhere Aufnahme von Fisch und Meeresfrüchten ersetzt.

In der Metaanalyse von Schwingshackl und Hoffmann (2014) fassten die Autoren die Ergebnisse aus einer Kohortenstudie und einer Fall-Kontroll-Studie zusammen. Schulpen et al. (2014) poolten die Netherlands Cohort Study und den niederländischen Teil der EPIC-Studie und generierten somit eine Gesamtkohorte von 160.863 Personen. Im Follow-up von zirka 20 Jahren ergab sich eine Anzahl von 449 Karzinompatienten. Molina-Montes et al. (2017) untersuchten den Datensatz der gesamteuropäischen EPIC-Studie (Population aus 477.309 Teilnehmern, von denen nach 11,3 Jahren des Follow-ups insgesamt 865 Karzinompatienten identifiziert wurden).

Weder eine hohe noch eine niedrige Adhärenz an die mediterrane Diät korrelierten in diesen drei Arbeiten mit der Pankreaskarzinominzidenz.

Merke: Ein Einfluss einer mediterranen Diät auf die Pankreaskarzinominzidenz wurde nicht nachgewiesen.

„Gesundes“ und „westliches“ Diätmuster

In einer Metaanalyse untersuchten Lu et al. (2017) die Zusammenhänge zweier Ernährungsmuster und der Pankreaskarzinominzidenz. Die Autoren beschrieben ein „gesundes“ Muster mit einem hohen Anteil pflanzlicher Lebensmittel mit geringem Fettgehalt und ein eher ungesundes als „westlich“ definiertes Muster. Dieses war gekennzeichnet durch einen vermehrten Fleischkonsum und in der Tendenz wiesen die Produkte einen höheren Fettgehalt auf. Die genauen Charakteristika der Arbeit sowie die entsprechenden Odds Ratios bei hoher versus niedriger Adhärenz an das entsprechende Muster finden sich in Tabelle 56. Es wurden insgesamt 32 Arbeiten (18 Kohortenstudien und 14 Fall-Kontroll-Studien) eingeschlossen.

Tab. 56 – Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Ernährung und der Inzidenz eines Pankreaskarzinoms; entnommen und angepasst nach Lu et al. (2017)	
Gesundes Muster	Westliches Muster
(+) Gemüse	(+) Rotes/verarbeitetes Fleisch
(+) Obst	(+) raffiniertes Getreide
(+) Vollkornprodukte	(+) Süßigkeiten
(+) Olivenöl	(+) Hoch-fetthaltige Milchprodukte
(+) Fisch	(+) Butter
(+) Sojaprodukte	(+) Kartoffeln
(+) Geflügel	(+) fettreiche Soßen
(+) Fettreduzierte Milchprodukte	(-) Obst
	(-) Gemüse
Höchste versus niedrigste Adhärenz an das entsprechende Muster:	
OR = 0,85; 95% KI: 0,77-0,95; P = 0,004	OR = 1,24; 95% KI: 1,06-1,45; P = 0,008
<i>Legende: (+) = hohe Zufuhr des entsprechenden Lebensmittels; (-) = niedrige Zufuhr des entsprechenden Lebensmittels</i>	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde in dieser Metaanalyse von Lu et al. ein inverser Zusammenhang zwischen einer hohen Adhärenz an das gesunde Muster und dem Pankreaskarzinomaufreten beobachtet. Die hohe Adhärenz an das westliche Muster war mit einer erhöhten relativen Inzidenz assoziiert. Beide Zusammenhänge waren signifikant.

Anhand der Metaanalyse wurde deutlich, dass die Gesamtbetrachtung der Ernährung im Vergleich zur Untersuchung einzelner Lebensmittel Zusammenhänge

offenbart, die in den vorherigen Kapiteln zu Nährstoffen, Speisen oder Getränken nicht oder nur bedingt sichtbar waren. Zukünftig sollten mehr Arbeiten in diesem Stil publiziert werden, da sie die Realität besser widerspiegeln als die Betrachtung einzelner Lebensmittel oder Mikronährstoffe.

Die oben skizzierte gesunde Ernährung wird somit empfohlen.

Merke: Eine hohe Adhärenz an eine gesunde Ernährung kann die Inzidenz des Pankreaskarzinoms verringern, während sie durch eine eher ungesunde, westliche Ernährungsweise erhöht werden kann.

3.2.4.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Übergewicht und Adipositas erhöhen das Pankreaskarzinomrisiko. Mit einer gesunden Ernährung (skizziert in Tabelle 56) und einer gesunden Lebensgewohnheit kann dem entgegengewirkt werden.
- Ein maßvoller Alkoholkonsum (zum Beispiel eine Menge von <2 Getränken pro Tag beziehungsweise <24 g/d) spielt möglicherweise eine geringere Rolle bei der Tumorentwicklung als durch die Leitlinien angenommen wird. Höhere Mengen gehen mit einer Risikosteigerung einher. Eine unscharfe Grenze könnte bei einem täglichen Konsum von mehr als 2-3 Getränken gezogen werden. Vor allem ein hoher Spirituosenkonsum korrelierte mit einem erhöhten Pankreaskarzinomaufreten.
- Die Einflüsse einzelner Lebensmittel sind bei sich teilweise widersprechenden Ergebnissen als Tendenzen zu werten und sollten weiter überprüft werden:
 - Ein hoher Obst- oder Gemüsekonsum allein verringerte die Karzinominzidenz nicht maßgeblich.
 - Der Einfluss des Fleischkonsums auf die Pankreaskarzinominzidenz ist bei inkonsistenten Ergebnissen nicht abschließend geklärt.
 - Heißgetränke hatten keinen nennenswerten Einfluss auf die Inzidenz.
- Einzelne Nahrungsbestandteile, die die Karzinominzidenz maßgeblich beeinflussten, konnten nicht identifiziert werden. Die folgenden Tendenzen könnten Anhalt weiterer Forschungsfragen sein:
 - Tendenzen eines günstigen Einflusses ergaben sich für: Zink, Selen, Folsäure und Vitamin C
 - Unklar waren die Zusammenhänge für: Ballaststoffe, Magnesium, Vitamin A und Vitamin D
 - Tendenzen eines ungünstigen Einflusses ergaben sich für Cholesterin

3.2.5 Kolorektales Karzinom

Epidemiologie

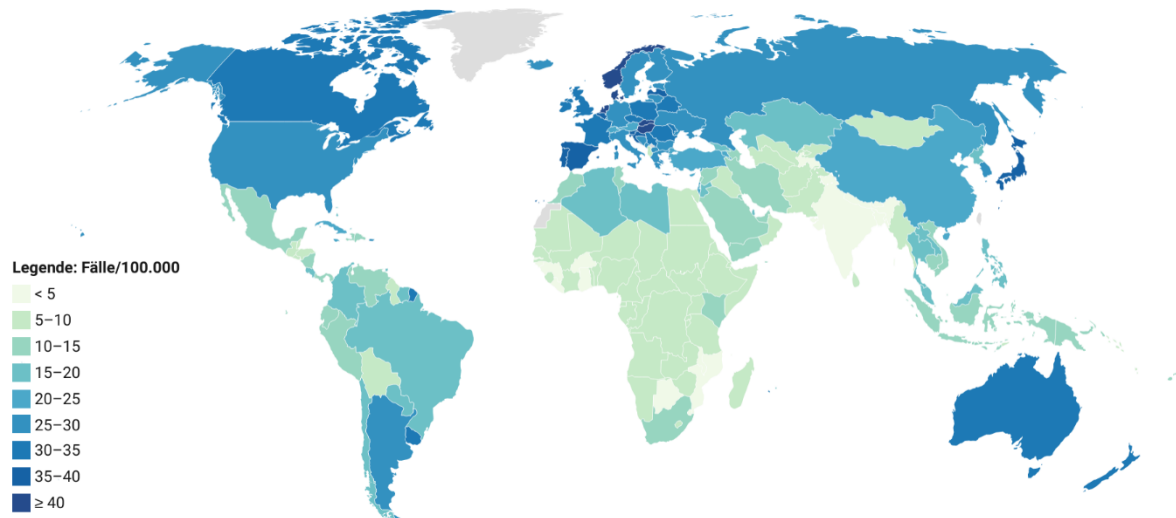
Das kolorektale Karzinom (KRK) war laut Daten des Robert Koch-Instituts aus dem Jahr 2020 mit einer Anzahl von 30.530 männlichen und 24.240 weiblichen Neuerkrankungen die dritthäufigste Tumorerkrankung bei Männern und das zweithäufigste Malignom der Frau. Für beide Geschlechter war das KRK die dritthäufigste tumorbedingte Todesursache (Robert Koch Institut 2023). Erhebungen aus dem Jahr 2018 der International Agency for Research on Cancer (IARC) beschrieben das KRK mit einer weltweiten Inzidenz von 19,7/100.000 als den vierthäufigsten Tumor beider Geschlechter, sodass sich die nationalen Daten aus 2020 in etwa mit den weltweiten Inzidenzraten decken (International Agency for Research on Cancer 2018).

Im Jahr 2002 erfolgte die Einführung der Vorsorgekoloskopie in Deutschland. Durch dieses Screening konnte ein Rückgang der Inzidenz in den Altersgruppen ab 55 Jahren um zirka 17-26% innerhalb von 10 Jahren verzeichnet werden, was positiv zu erwähnen ist (Brenner et al. 2016).

Wie Abbildung 6 verdeutlicht, handelt es sich beim kolorektalen Karzinom um eine Tumorentität, die gehäuft in (westlichen) Wohlstandsregionen auftritt. Es liegt somit nahe, dass Lebensgewohnheiten – zu denen auch die Diät zählt – das Auftreten beeinflussen können.

Altersstandardisierte Inzidenzraten des kolorektalen Karzinoms

Stand 2018, geschlechterunabhängig



Grafik: Florian Grunert • Quelle: International Agency for Research on Cancer (IARC) • Erstellt mit Datawrapper

Abbildung 6 - Altersstandardisierte Inzidenzraten des kolorektalen Karzinoms (2018), geschlechtsunabhängig

Es wurde beschrieben, dass sich die Karzinogenese von rechtsseitigen Kolonkarzinomen von den linksseitigen Tumoren (hierunter fällt, je nach Literatur, auch das Rektumkarzinom) unterscheidet. Unter anderem konnten Ergebnisse zu unterschiedlichen Genexpressionen und pathogenetischen Unterschieden beider Tumorlokalisationen publiziert werden (Iacopetta 2002; Li et al. 2012; Li et al. 2007). In einigen der hier beschriebenen Arbeiten wurde dies seitens der Autoren berücksichtigt, jedoch wurde nicht überall zwischen der Lokalisation differenziert. Sollten unterschiedliche Ergebnisse zu linksseitigen oder rechtsseitigen kolorektalen Karzinomen (beziehungsweise Unterschiede zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen) publiziert worden sein, sind diese zwar beschrieben, allerdings gelten die abschließenden Empfehlungen und Schlussfolgerungen für das kolorektale Karzinom unabhängig der Tumorlokalisation.

In den folgenden Kapiteln sind Ernährungsempfehlungen der internationalen Leitlinien sowie Ergebnisse aus Publikationen der letzten zehn Jahre dargestellt und zusammengefasst.

3.2.5.1 Empfehlungen aus Fachgesellschaften

Deutschland: AWMF S3-Leitlinie (2019)

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) wurde unter dem Vorsitz der deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS) verfasst. Es handelt sich vornehmlich um Ernährungsempfehlungen zur Prävention beziehungsweise Reduktion des Auftretens kolorektaler Karzinome. Des Weiteren sind Diättempfehlungen zur Rezidivprophylaxe im Rahmen der Tumornachsorge beschrieben.

Reduktion des KRK-Risikos durch die Ernährung in der asymptomatischen Bevölkerung:

- Eine spezifische Diättempfehlung zur Reduktion des KRK-Risikos kann derzeit nicht gegeben werden. (*Evidenzstufe 2b*)
- Es sollten die allgemeinen Ernährungsempfehlungen der DGE befolgt werden. (*konsensbasiert*)
- Zur Risikosenkung eines KRK sollte die Ballaststoffaufnahme möglichst 30 g/d betragen. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2a*)
- Zur Reduktion des Risikos eines KRK sollte der Alkoholkonsum limitiert werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2a*)
- Rotes bzw. verarbeitetes Fleisch sollte nur in geringen Mengen (nicht täglich) konsumiert werden. (*Empfehlungsgrad B bzw. Evidenzstufe 2a*)
- Trotz der nicht eindeutigen Datenlage zur Prävention des KRK sollten Obst und Gemüse vermehrt konsumiert werden (5 Portionen am Tag). (*konsensbasiert*)

Ernährungsempfehlungen zur Reduktion des Rezidivrisikos nach Akuttherapie:

- Für einen gesunden Lebensstil werden die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung [Anmerkung: vgl. Kapitel 1] empfohlen. Ein erhöhter BMI korreliert nicht mit der Rezidivwahrscheinlichkeit, ebenso verringert eine Gewichtsabnahme bei übergewichtigen Patienten das Auftreten eines Rezidives

nicht. Eine Gewichtsreduktion sollte dennoch im Hinblick auf die allgemeine Gesundheitsprävention angestrebt werden.

- Vitamine und Spurenelemente sollten nur bei nachgewiesenem Mangel substituiert werden.

USA: NCCN Guidelines: Colon Cancer (Version 1.2019)

Die Ernährungsempfehlungen des amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (2019a) beziehen sich ebenfalls vornehmlich auf die Prävention sowie die Nachsorge kolorektaler Karzinome – sie sind ähnlich der deutschen Leitlinie. Weiterhin sind allgemeingültige, nicht krebsspezifische Empfehlungen für die Nachsorge von Krebserkrankungen aus den im Kapitel 3.1 beschriebenen Guidelines for Survivorship zu entnehmen. Die folgenden Empfehlungen haben, soweit nicht anders erwähnt, den Empfehlungsgrad 2a:

Ernährungsempfehlungen zur Risikoreduktion kolorektaler Karzinome:

- Ein übermäßiger Verzehr von rotem- und verarbeitetem Fleisch, wie Schinken oder Wurstwaren ist ein möglicher Risikofaktor eines kolorektalen Karzinoms.
- Ein erhöhter Alkoholkonsum kann zu einem kolorektalen Karzinom führen.

Ernährungsempfehlungen für die Tertiärprävention nach Behandlung:

- Ein gesundes Körpergewicht sollte angestrebt werden. Dazu gehören diätetische sowie bewegungsfördernde Maßnahmen. Der BMI sollte sich idealerweise im Bereich von 18,5 - 24,9 kg/m² befinden.
- Patienten sollten eine gesunde Diät vornehmlich auf Grundlage pflanzlicher Nahrung anstreben.
- Der Alkoholkonsum sollte reduziert werden. Dabei werden für Männer Mengen von 2 Getränken pro Tag und für Frauen eine Menge von 1 Getränk pro Tag angegeben.

Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus

Die Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland beschrieb in ihrer 2017 erschienenen Leitlinie vor allem ernährungsassoziierte Maßnahmen zum einen für das perioperative Management (Moran et al. 2017) sowie Empfehlungen, die die Nachsorge betreffen (Leong et al. 2017). Die wichtigsten Punkte hierfür sind im Folgenden dargestellt.

Ernährungsempfehlungen bezüglich des perioperativen Managements im elektivchirurgischen Rahmen (Moran et al. 2017):

- Das perioperative Management im Rahmen der elektiven Kolonchirurgie sollte sich anhand des enhanced recovery after surgery (ERAS) -Konzeptes orientieren. *(Empfehlungsgrad A)*

Die Zufuhr von Nahrung und Flüssigkeit binnen 24 h nach der Operation ist für den Patienten ohne Risiken und von Vorteil.

- Eine präoperative Zufuhr von Kohlenhydraten für Patienten, die sich einer operativen Resektion im Rahmen eines kolorektalen Karzinoms unterziehen, sollte in Betracht gezogen werden. *(Empfehlungsgrad B)*

Das Schema dazu sieht 800 ml eines kohlenhydratreichen Getränks am Vorabend der Operation vor. Weitere 400 ml nimmt der Patient 2-3 Stunden präoperativ zu sich. Dies reduziert die postoperative Insulinresistenz und ist von Vorteil für die Proteinbalance im postoperativen Rahmen.

Ernährungsempfehlungen für Patienten nach Akuttherapie im Rahmen der Nachsorge (Leong et al. 2017):

- Die Patienten sollten den Konsum von rotem und verarbeitetem Fleisch sowie von raffiniertem Zucker limitieren. Eine Diät, die durch eine niedrige Kohlenhydrataufnahme gekennzeichnet ist, sollte im Vordergrund stehen. *(Empfehlungsgrad C)*

3.2.5.2 Empfehlungen anderer Institutionen

World Cancer Research Fund – Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer (2017)

Vom World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research (2017) wurde eine Übersicht mit beeinflussbaren Faktoren erstellt, die die Entstehung von kolorektalen Karzinomen begünstigen oder verringern können. Im Folgenden sind die Entscheidungen des continuous update project (CUP)-Panels zur Ernährung im Rahmen der Primärprävention aufgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Expertenkonsens.

Entscheidungen des CUP-Panels:

- Verarbeitetes Fleisch: Der Konsum von verarbeitetem Fleisch ist eine überzeugende Ursache kolorektaler Karzinome.
- Alkoholische Getränke: Der Konsum alkoholischer Getränke ist eine überzeugende Ursache kolorektaler Karzinome. Es besteht vor allem eine Evidenz für eine Zufuhr von mehr als 30 g/d (entspricht zirka 2 Getränken/Tag).
- Körperfettanteil: Ein hoher Körperfettanteil ist eine überzeugende Ursache kolorektaler Karzinome.
- Vollkornprodukte: Der Konsum von Vollkornprodukten kann möglicherweise vor kolorektalen Karzinomen schützen.
- Ballaststoffe: Der Konsum von Ballaststoffen kann möglicherweise vor kolorektalen Karzinomen schützen.
- Milchprodukte: Der Konsum von Milchprodukten kann möglicherweise vor kolorektalen Karzinomen schützen.
- Kalzium als Nahrungsergänzungsmittel: Supplementiertes Kalzium kann möglicherweise vor kolorektalen Karzinomen schützen.
- Rotes Fleisch: Der Konsum von rotem Fleisch ist eine mögliche Ursache kolorektaler Karzinome.
- Vitamin C-enhaltende Lebensmittel: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass Lebensmittel, die Vitamin C enthalten, das kolorektale Karzinomrisiko senken, ist limitiert.

- Fisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Fisch das kolorektale Karzinomrisiko senkt, ist limitiert.
- Vitamin D: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass Vitamin D das kolorektale Karzinomrisiko senkt, ist limitiert.
- Multivitaminpräparate: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass Multivitaminpräparate das kolorektale Karzinomrisiko senken, ist limitiert.
- Obst: Fisch: Die Evidenz, die darauf hinweist, dass der Konsum von Obst das kolorektale Karzinomrisiko senkt, ist limitiert.

3.2.5.3 Ergebnisse aus Metaanalysen und Einzelstudien

Um einen Überblick über ernährungsbezogene Risikofaktoren im Sinne von Nahrungsbestandteilen oder Nährstoffen sowie Nahrungsmitteln und speziellen Diäten darzustellen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die Ergebnisse sind tabellarisch am Ende einzelner Kapitel aufgeführt.

In diesem Abschnitt sind Ergebnisse aus 35 Metaanalysen, zwei gepoolten Studien und einer Querschnittstudie aufgeführt. Es finden sich ferner einzelne Publikationen, in denen die Wirkung verschiedener Lebensmittel auf das Entstehen kolorektaler Adenome untersucht wurde. Da aufgrund der Adenom-Karzinom-Sequenz in der Karzinogenese kolorektaler Tumore das Adenom als direkte Vorläuferläsion betrachtet werden kann, bot sich dies an.

Nahrungsbestandteile

Kohlenhydrate

Die Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von Kohlenhydraten und der KRK-Inzidenz wurden in zwei Metaanalysen (Aune et al. 2012a; Huang et al. 2017a) untersucht.

Aune et al. (2012) schlossen 14 Kohortenstudien ein und Huang et al. (2017) identifizierten 16 Arbeiten (elf Kohortenstudien und fünf Fall-Kontroll-Studien). In beiden Metaanalysen wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Kohlenhydraten und der KRK-Inzidenz beschrieben. Ein Einfluss von Kohlenhydraten auf das Auftreten des kolorektalen Karzinoms ist somit nicht wahrscheinlich.

Merke: Ein Einfluss der Aufnahme von Kohlenhydraten auf die KRK-Inzidenz wurde nicht nachgewiesen.

Ballaststoffe

Die deutsche S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) gab zur Ballaststoffzufuhr im Hinblick auf die KRK-Inzidenz die folgende Grad-B-Empfehlung ab:

S3-Leitlinie: Zur Risikosenkung eines KRK sollte die Ballaststoffaufnahme möglichst 30 g pro Tag betragen. (*Empfehlungsgrad B, Evidenzstufe 2a*)

Zusätzlich zu dieser Empfehlung wurde eine Metaanalyse (Aune et al. 2011a) gefunden, in der die Zusammenhänge zwischen der Zufuhr verschiedener Quellen von Ballaststoffen und der KRK-Inzidenz untersucht wurden.

Aune et al. schlossen insgesamt 21 prospektive Arbeiten ein und überprüften als Quellen der Ballaststoffe Obst und Gemüse, Getreideprodukte sowie Hülsenfrüchte. In der Tabelle 57 sind die Ergebnisse der Arbeit dargestellt.

Tab. 57 – Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffzufuhr sowie verschiedenen Quellen von Ballaststoffen und der KRK-Inzidenz, Ergebnisse aus der Metaanalyse von Aune et al. (2011)	
Nährstoff	Ergebnisse (95% KI)
Ballaststoffe (Gesamt)	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme von Ballaststoffen und der KRK-Inzidenz. RR = 0,88 (0,82-0,94)
Ballaststoffe aus Obst	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffzufuhr aus Obst und der KRK-Inzidenz.
Ballaststoffe aus Gemüse	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffzufuhr aus Gemüse und der KRK-Inzidenz.
Ballaststoffe aus Hülsenfrüchten	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffzufuhr aus Hülsenfrüchten und der KRK-Inzidenz.
Ballaststoffe aus Getreideprodukten	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme von Ballaststoffen aus Getreideprodukten und der KRK-Inzidenz. RR = 0,90 (0,83-0,96)
Vollkornprodukte (Gesamt)	Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme von Vollkornprodukten und der KRK-Inzidenz. RR = 0,79 (0,72-0,86)

Aune et al. bestätigten mit ihren Ergebnissen zunächst die Empfehlung der S3-Leitlinie. Es fand sich in ihrer Arbeit lediglich eine geringe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Hervorzuheben ist ebenfalls, dass nur prospektive Arbeiten eingeschlossen wurden. Durch diese Studie wurden ebenfalls weitere Erkenntnisse hinzugewonnen. Gezeigt wurde, dass insbesondere Ballaststoffe aus Getreideprodukten beziehungsweise Vollkornprodukten mit einer geringeren KRK-Inzidenz zusammenhängen, während für Ballaststoffe aus Obst, Gemüse oder Hülsenfrüchten keine Korrelationen bestanden.

Die Leitlinie schlägt eine tägliche Aufnahme von 30 g/d an Ballaststoffen vor. Diese sollte sich in Zusammenschau der Ergebnisse vornehmlich aus Getreide-

beziehungsweise Vollkornprodukten zusammensetzen. Die Tabelle 58 stellt den Ballaststoffgehalt einzelner Vollkorn- und Getreideprodukte dar und könnte hierfür als Anhalt dienen.

Tab. 58 – Ballaststoffgehalt verschiedener Vollkorn und Getreideprodukte (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)	
Lebensmittel	Menge an Ballaststoffen/100 g des Lebensmittels
Vollkornbrot	8,1 g
Quinoa, gekocht	3,1 g
Bulgur, gekocht	3,7 g
Haferflocken	9,7 g

Merke: Zur Verringerung der KRK-Inzidenz wird eine Zufuhr von 30 g/d an Ballaststoffen (vornehmlich aus Getreide- beziehungsweise Vollkornprodukten) empfohlen.

- Ballaststoffe und die Inzidenz kolorektaler Adenome

Die Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffaufnahme und der Inzidenz von Vorläuferläsionen des KRK wurden von Ben et al. (2014) in einer Metaanalyse untersucht. Sie kombinierten die Ergebnisse aus 16 Fall-Kontroll-Studien und vier Kohortenstudien.

Auch in dieser Arbeit wurde eine inverse Korrelation zwischen einer hohen Ballaststoffzufuhr und der Adenominzidenz beschrieben (RR = 0,72; 95% KI: 0,63-0,83). Verglichen wurde dies mit einer nicht näher beschriebenen „niedrigen“ Zufuhr. Die Subgruppenanalyse dieser Arbeit zeigte, dass die Zusammenhänge lediglich in Fall-Kontroll-Studien (RR = 0,66; 95% KI: 0,56-0,77) bestanden. Für die Kohortenstudien war dies nicht der Fall – es ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Es wurden ebenfalls verschiedene Quellen von Ballaststoffen untersucht. Hier wurde, wie beim kolorektalen Karzinom, eine inverse Korrelation

für Ballaststoffe aus Getreideprodukten beschrieben (RR = 0,76; 95% KI: 0,62-0,92).

Um etwaige Referenzbereiche zu ermitteln, erfolgte die Durchsicht der eingeschlossenen Arbeiten. Es wurde deutlich, dass sich teilweise die Angaben zur höchsten beziehungsweise niedrigsten Aufnahmekategorie der täglichen Zufuhr überschneiden. In einer eingeschlossenen Arbeit wurden zum Beispiel >33,9 versus <19,2 g/d miteinander verglichen, während in einer anderen Studie >15,6 versus <9,1 g/d an Ballaststoffen einander gegenübergestellt wurden. Eine Empfehlung zur täglichen Zufuhr aus diesen sich überschneidenden Bereichen zu ermitteln, wäre ungenau und ist damit nicht zielführend.

Die Arbeit unterstützt dennoch die Hypothese, dass sich eine (unklar) hohe Ballaststoffzufuhr günstig auf die Inzidenz kolorektaler Vorläuferläsionen auswirken kann. Dies sollte durch eine größere Anzahl prospektiver Arbeiten bestätigt werden.

Merke: Es bestehen Hinweise aus Fall-Kontroll-Studien, dass eine unklar hohe Zufuhr von Ballaststoffen mit einer geringeren Inzidenz kolorektaler Adenome zusammenhängt.

Lipide und Cholesterin

Zu den Zusammenhängen zwischen der Aufnahme verschiedener Lipide und der KRK-Inzidenz wurden insgesamt drei Metaanalysen (Kim und Park 2018; Liu et al. 2011; Shen et al. 2012) gefunden. In einer dieser Arbeiten wurde zudem die Cholesterinaufnahme betrachtet.

Kim und Park (2018) schlossen in ihre Arbeit insgesamt 18 prospektive Studien ein und untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Lipidaufnahme, der Aufnahme gesättigter Fettsäuren und der Zufuhr einfach- und mehrfach-ungesättigter Fettsäuren mit der Karzinominzidenz. Liu et al. (2011) schlossen insgesamt 13 prospektive Kohortenstudien ein und untersuchten die gleichen Zusammenhänge wie Kim und Park sowie zusätzlich die Cholesterinaufnahme. In der dritten Metaanalyse von Shen et al. (2012) wurden Assoziationen zwischen der Aufnahme von antiinflammatorischen Omega-3-Fettsäuren (diese gehören zu den mehrfach-ungesättigten Fettsäuren) und der KRK-Inzidenz untersucht. Es wurden hierbei sieben prospektive Arbeiten eingeschlossen.

Sowohl für die Gesamt-Lipidaufnahme als auch für die speziell untersuchten Lipidgruppen (einfach- oder mehrfach-ungesättigte Fettsäuren beziehungsweise omega-3-Fettsäuren und gesättigte Fettsäuren) wurden keine signifikanten Korrelationen beschrieben (Kim und Park 2018; Liu et al. 2011; Shen et al. 2012). Auch die Cholesterinaufnahme korrelierte nicht signifikant mit der KRK-Inzidenz (Liu et al. 2011). Zwischen den eingeschlossenen Arbeiten bestand in allen Metaanalysen lediglich eine niedrige bis moderate Heterogenität. Es wird somit von keinem nennenswerten Einfluss der Lipidzufuhr auf das KRK-Auftreten ausgegangen.

Merke: Ein Einfluss der Lipidaufnahme (unabhängig der verschiedenen Fettsäure-Gruppen) auf die KRK-Inzidenz wurde nicht nachgewiesen. Zusammenhänge zwischen der Cholesterinzufuhr und dem KRK-Auftreten wurden ebenfalls nicht nachgewiesen.

Mengenelemente und Vitamine

Im Folgenden werden Ergebnisse zu den Zusammenhängen zwischen der Aufnahme von Magnesium, Kalzium und verschiedenen Vitaminen und dem Auftreten kolorektaler Neoplasien dargestellt. Die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) gibt diesbezüglich anhand des Literaturstandes bis 2013 die folgenden Empfehlungen ab:

S3-Leitlinie: Es gibt derzeit keine gesicherten Daten zur wirksamen Prävention des kolorektalen Karzinoms durch Mikronährstoffe. Die Einnahme von Supplementen dieser Substanzen im Rahmen der Primärprävention des kolorektalen Karzinoms sollte daher nicht erfolgen. (*Empfehlungsgrad B*)

Diese Empfehlung gilt für...

- ... Vitamine... (*Evidenzstufe 2b*)
- ... inklusive β -Carotin (*Evidenzstufe 3b*)
- ... Vitamin A (*Evidenzstufe 3b*)
- ... Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E (*Evidenzstufe 4*)
- ... und Folsäure (*Evidenzstufe 1a*)

Weiterhin gelten diese Empfehlungen für...

- ... Kalzium (*Evidenzstufe 1b*)
- ... Magnesium (*Evidenzstufe 2b*)
- ... und Selen (*Evidenzstufe 2b*)

Diese Leitlinienempfehlung ist auf Supplemente der genannten Mikronährstoffe zum Beispiel in Form von Nahrungsergänzungsmitteln zu beziehen. Im folgenden Abschnitt werden sowohl supplementierte Mikronährstoffe als auch die Aufnahme diätetisch zugeführter Mikronährstoffe beleuchtet. Die Trennung der Zufuhrmöglichkeiten ist relevant, da oftmals die Nahrungsergänzungsmittel weit höhere Dosen der entsprechenden Nährstoffe aufweisen, als diese mit der normalen Ernährung erreicht werden könnten.

- Magnesium

Es wurden zwei Metaanalysen (Chen et al. 2012; Wark et al. 2012) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen der Magnesiumaufnahme und der Inzidenz kolorektaler Neoplasien untersucht wurden.

Chen et al. schlossen hierfür acht prospektive Arbeiten ein und untersuchten die Zusammenhänge mit der Karzinominzidenz. Sie trennten allerdings nicht zwischen der diätetischen und supplementierten Aufnahme. Wark et al. schlossen drei Fall-Kontroll-Studien zu kolorektalen Adenomen und sechs prospektive Studien zu kolorektalen Karzinomen ein. In die Untersuchung der Adenome wurden nur Arbeiten eingeschlossen, in denen die diätetische Magnesiumaufnahme untersucht wurde. Bei den Karzinomen wurde keine Trennung zwischen diätetischem und supplementiertem Magnesium vorgenommen. In der Tabelle 59 sind die Ergebnisse der beiden Arbeiten zusammengefasst.

Tab. 59 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Magnesiumzufuhr auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien

Autor (Jahr)	Anzahl inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Chen et al. (2012)	8 KS	Grenzwertig inverse Korrelation zwischen einer hohen (kombiniert diätetischen und supplementierten) Magnesiumzufuhr und der KRK-Inzidenz: RR = 0,89 (0,79-1,00); P = 0,045
Wark et al. (2012)	KRK: 6 KS KRA: 3 FKS	Inverse Korrelation zwischen einer hohen (kombiniert diätetischen und supplementierten) Magnesiumzufuhr und der KRK-Inzidenz: RR = 0,88 (0,81-0,97) Grenzwertig inverse Korrelation zwischen einer hohen (diätetischen) Magnesiumzufuhr und der KRA-Inzidenz: RR = 0,87 (0,75-1,00)
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; KRK = kolorektales Karzinom; KRA = kolorektales Adenom</i></p>		

Beide Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass eine hohe Magnesiumzufuhr (grenzwertig) invers mit der Karzinominzidenz korrelierte. In den Subgruppenanalysen beider Metaanalysen wurde zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen differenziert. Es zeigte sich in beiden Arbeiten, dass die inversen Zusammenhänge für die relative Inzidenz des Kolonkarzinoms bestanden (Chen et al.: RR = 0,81; 95% KI: 0,70-0,93 und Wark et al.: RR = 0,87; 95% KI: 0,78-0,96). Für das Auftreten des Rektumkarzinoms ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Da in beiden Arbeiten zur Karzinominzidenz eine kombinierte Betrachtung von diätetischem und supplementiertem Magnesium stattfand, ist es nicht zielführend die miteinander verglichenen hohen oder niedrigen Aufnahmemengen aus den eingeschlossenen Einzelstudien darzustellen.

Für eine klare Empfehlung sind die Ergebnisse (aufgrund der lediglich grenzwertig inversen Korrelationen in der Gesamtbetrachtung bei Chen et al. und den jeweils unterschiedlichen Ergebnissen zu Kolon- und Rektumkarzinomen) ausreichend. Auch für eine fundierte Aussage zur Adenominzidenz ist die vorliegende Datenlage aus lediglich drei Fall-Kontroll-Studien nicht aussagekräftig genug.

Merke: Die Datenlage ist nicht ausreichend, um eine hohe Magnesiumzufuhr zur Reduktion der KRK-Inzidenz empfehlen zu können. Dies gilt sowohl für supplementiertes als auch für diätetisch zugeführtes Magnesium.

- Kalzium

In zwei Metaanalysen (Heine-Bröring et al. 2015; Keum et al. 2014) wurden die Zusammenhänge zwischen der Kalziumaufnahme und der KRK-Inzidenz untersucht.

Keum et al. untersuchten die Gesamt-Kalziumzufuhr (kombiniert aus diätetischem sowie supplementiertem Kalzium) sowie die Zufuhr von Kalzium in Form von Nahrungsergänzungsmitteln. Sie schlossen insgesamt 21 Publikationen ein.

In der Studie von Heine-Bröring et al. wurden die Zusammenhänge der Aufnahme verschiedener Nahrungsergänzungsmittel mit dem KRK-Auftreten untersucht. Sie untersuchten speziell die Effekte von supplementiertem Kalzium und schlossen hierfür insgesamt sechs prospektive Kohortenstudien ein. In der Tabelle 60 sind die Ergebnisse beider Metaanalysen aufgeführt.

Tab. 60 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Kalziumzufuhr auf die KRK-Inzidenz

Autor (Jahr)	Anzahl inklud. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Keum et al. (2014)	21 KS	<p><u>Gesamt-Kalzium (supplementiert und diätetisch zugeführt):</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme und der KRK-Inzidenz in der Dosis-Wirkungs-Beziehung (Referenz: 250 mg/d): RR (1000 mg/d vs. 250 mg/d) = 0,82 (0,71-0,95) RR (1750 mg/d vs. 250 mg/d) = 0,74 (0,65-0,85)</p> <p><u>Supplementiertes Kalzium:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme und der KRK-Inzidenz in der Dosis-Wirkungs-Beziehung (Referenz: 0 mg/d): RR (pro Erhöhung um 300 mg/d) = 0,91 (0,86-0,98)</p>
Heine-Bröring et al. (2015)	6 KS	<p><u>Supplementiertes Kalzium:</u> Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme und der KRK-Inzidenz: RR = 0,80 (0,70-0,92)</p>
<p><i>Legende: KS = Kohortenstudie; KRK = kolorektales Karzinom</i></p>		

In den Arbeiten wurde gezeigt, dass sowohl eine hohe diätetische als auch die hohe supplementierte Kalziumaufnahme invers mit dem relativen KRK-Auftreten korrelierten. Es bestand in beiden Arbeiten eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. In den von Heine-Bröring et al. eingeschlossenen Arbeiten betrug die niedrigste Aufnahme des supplementierten Kalziums 0 mg/d und die höchste lag, je nach Einzelstudie, im Bereich von ≥ 200 mg/d bis ≥ 1000 mg/d. Die Vergleichsgruppen der Arbeit von Keum et al. sind in der Tabelle zu finden. Keum et al. differenzierten bei der kombinierten Gesamt-Kalziumaufnahme verschiedene Untergruppen (nicht tabellarisch dargestellt). Hierbei ist das Ergebnis der Gruppe mit einem geringen Verbrauch von Kalziumpräparaten (Anwendung von

<5% der Population) hervorzuheben. Dies kommt der alleinigen Betrachtung der diätetischen Zufuhr ohne Nahrungsergänzungsmittel am nächsten. In der linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung bei einer Erhöhung der Zufuhr pro 300 mg/d betrug das relative Risiko in dieser Gruppe 0,90 (95% KI: 0,85-0,96). Eine Angabe zur Referenzgruppe war nicht zu finden.

In Zusammenschau der beiden Metaanalysen ist eine Verringerung der KRK-Inzidenz durch eine hohe Kalziumaufnahme (zum Beispiel >1000 mg/d) denkbar. Eine klare Überlegenheit zwischen supplementiertem gegenüber diätetisch zugeführtem Kalzium konnte allerdings nicht nachgewiesen werden, was auch die Leitlinienempfehlung bestätigt.

Als Grund für den schützenden Effekt verwiesen Keum et al. unter anderem auf eine Arbeit, nach der Kalzium die Differenzierung von Tumorzellen sowie deren Wachstum und die Apoptose günstig beeinflusst (Lamprecht und Lipkin 2001). Ferner könne Kalzium als Chelator gegen freie Fettsäuren und Gallensäuren wirken und deren kanzerogene Effekte auf die Darmschleimhaut verringern (Newmark et al. 1984). Die biochemische Plausibilität der Zusammenhänge wäre somit gegeben.

Merke: Eine hohe Kalziumaufnahme (zum Beispiel >1000 mg/d) kann möglicherweise die KRK-Inzidenz verringern. Ein klarer Vorteil durch supplementiertes Kalzium wurde nicht nachgewiesen.

Einen hohen Kalziumgehalt weisen gemäß der DGE unter anderem Milchprodukte, grüne Gemüsearten (zum Beispiel Brokkoli, Grünkohl und Rucola), Sprossen und Nüsse auf (vergleiche Tabelle 61). Die DGE empfiehlt für Erwachsene ebenfalls eine Aufnahme von 1000 mg/d. Interessante Fragestellungen für zukünftige Arbeiten wären zum Beispiel, ob ein Kalziummangel mit einer erhöhten Karzinominzidenz zusammenhängt oder wie sich zum Beispiel Aufnahmemengen weit oberhalb der von der DGE empfohlenen Tageszufuhr auswirken, da zum Beispiel beim HCC die Tendenz eines gesteigerten Karzinomrisikos bei einer hohen Aufnahme von Milchprodukten (die als Kalziumlieferanten dienen können) beschrieben wurde.

Tab. 61 – Kalziumgehalt verschiedener Lebensmittel (Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz 2020)

Lebensmittel	Menge an Kalzium/100 g des Lebensmittels
Kuhmilch	120 mg
Bergkäse 45% Fett i. Tr.	1100 mg
Grünkohl, gegart	179 mg
Haselnuss	149 mg
Leinsamen	206 mg

- Vitamine

Zu den Zusammenhängen zwischen der diätetischen Aufnahme verschiedener Vitamine beziehungsweise der Zufuhr der Vitamine über Nahrungsergänzungsmittel und der KRK-Inzidenz wurden insgesamt sieben Arbeiten gefunden.

- Vitamin A

Park et al. (2010) und Heine-Bröring et al. (2015) untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Vitamin A-Aufnahme und der Inzidenz von Kolonkarzinomen. Rektumkarzinome wurden nicht berücksichtigt.

Park et al. poolten 13 Kohortenstudien und untersuchten sowohl die diätetische Aufnahme als auch die Gesamtaufnahme des Vitamins (kombiniert aus der diätetischen und supplementierten Zufuhr). Die Kolonkarzinominzidenz wurde weder durch die diätetische noch durch die Gesamtzufuhr (diätetisch und supplementiert) von Vitamin A signifikant beeinflusst.

Heine-Bröring et al. führten eine Metaanalyse aus zwei Kohortenstudien durch und betrachteten nur supplementiertes Vitamin A. Sie verglichen die Kategorien „Anwendung versus keine Anwendung“ und „hohe versus niedrige Zufuhr“. Eine inverse Korrelation zeigte sich bei der Anwendung von Vitamin A-Präparaten und der Kolonkarzinominzidenz (RR = 0,77; 95% KI: 0,62-0,94). Im Vergleich einer hohen gegenüber einer niedrigen Vitamin A-Aufnahme ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse scheint ein Nutzen von supplementiertem Vitamin A hinsichtlich der Inzidenz des Kolonkarzinoms unwahrscheinlich. Dem eingangs beschriebenen Statement der Leitlinie (Keine Empfehlung zur Anwendung von Vitamin A-Präparaten zur Primärprävention des KRK) wird sich angeschlossen.

Merke: Ein Einfluss der Vitamin A-Zufuhr auf die Inzidenz des Kolonkarzinoms wurde nicht nachgewiesen. Dies gilt für diätetisch zugeführtes Vitamin A sowie für Vitamin A in Form von Nahrungsergänzungsmitteln.

- Vitamin B₆

In einer Metaanalyse von Larsson et al. (2010) aus neun prospektiven Studien wurden die Zusammenhänge zwischen einer hohen Vitamin B₆-Aufnahme und der KRK-Inzidenz untersucht. Sowohl die meisten der eingeschlossenen Einzelstudien als auch die gepoolten Ergebnisse aller Arbeiten zeigten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Vitamin B₆-Aufnahme und der KRK-Inzidenz.

- Vitamin B₁₂

Sun et al. (2016) untersuchten mit einer Metaanalyse aus 17 Arbeiten (sieben Kohortenstudien und zehn Fall-Kontroll-Studien) die Zusammenhänge zwischen der Vitamin B₁₂-Zufuhr und dem KRK-Auftreten. Weder eine hohe noch eine niedrige Vitamin B₁₂-Aufnahme korrelierte signifikant mit der KRK-Inzidenz in der Gesamtauswertung. Auch die gepoolten Ergebnisse, getrennt nach Studiendesign, zeigten keine signifikanten Zusammenhänge.

Merke: Ein Einfluss der Vitamin B₆- oder Vitamin B₁₂-Zufuhr auf die KRK-Inzidenz wurde nicht nachgewiesen.

- Folsäure

In drei Metaanalysen (Heine-Bröring et al. 2015; Moazzen et al. 2018; Qin et al. 2015) und einer gepoolten Studie (Kim et al. 2010a) wurden die Zusammenhänge der Folsäurezufuhr (sowohl diätetisch als auch supplementiert) und der Inzidenz von Kolonkarzinomen (Kim et al.) beziehungsweise kolorektalen Karzinomen (Heine-Bröring et al., Moazzen et al. und Qin et al.) untersucht.

Die Tabelle 62 zeigt die Ergebnisse der verschiedenen Arbeiten.

Tab. 62 – Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Einfluss der Folsäureaufnahme auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Moazzen et al. (2018)	Metaanalyse aus 11 RCTs, 14 KS und 19 FKS	<p><u>Einnahme von Folsäurepräparaten:</u></p> <p>Keine signifikanten Auswirkungen auf die KRK- und KRA-Inzidenz durch supplementierte Folsäure in RCTs und Kohortenstudien.</p> <p><u>Gesamtzufuhr von Folsäure (inklusive der diätetischen Aufnahme):</u></p> <p>Inverse Korrelation zwischen einer hohen Gesamtaufnahme von Folsäure und der KRK-Inzidenz in</p> <p style="padding-left: 40px;">Kohortenstudien: RR = 0,71 (0,59-0,86) und in</p> <p style="padding-left: 40px;">Fall-Kontroll-Studien: OR = 0,77 (0,62-0,95)</p>
Kim et al. (2010)	Gepoolte Analyse aus 13 KS	<p><u>Diätetische Folsäureaufnahme:</u></p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer hohen diätetischen Folsäureaufnahme und der Kolonkarzinom-Inzidenz.</p> <p><u>Gesamtzufuhr von Folsäure (diätetische und supplementierte Zufuhr):</u></p> <p>Inverse Korrelation zwischen einer hohen Gesamtaufnahme von Folsäure (≥ 560 vs < 240 $\mu\text{g/d}$) und der Kolonkarzinom-Inzidenz:</p> <p style="padding-left: 40px;">RR = 0,87 (0,78-0,98); P = 0,009</p>
Qin et al. (2015)	Metaanalyse aus 8 RCTs	<p><u>Einnahme von Folsäurepräparaten:</u></p> <p>Keine signifikanten Auswirkungen auf die KRK-Inzidenz durch supplementierte Folsäure in RCTs.</p>
Heine-Bröring et al. (2015)	Metaanalyse aus 3 KS	<p><u>Einnahme von Folsäurepräparaten:</u></p> <p>Inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme von Folsäurepräparaten und der KRK-Inzidenz.</p> <p style="padding-left: 40px;">RR = 0,88 (0,78-0,98)</p>

Legende: RCT = Randomisierte kontrollierte Studie; KS = Kohortenstudie; FKS = Fall-Kontroll-Studie; KRK = kolorektales Karzinom; KRA = kolorektales Adenom

Zunächst lässt sich anhand der vorliegenden Arbeiten festhalten, dass die Einnahme von folsäurehaltigen Präparaten zum Beispiel in Form von Nahrungsergänzungsmitteln die KRK-Inzidenz beziehungsweise auch die Inzidenz kolorektaler Adenome nicht signifikant beeinflusst. Insbesondere die Ergebnisse der von Qin et al. und Moazzen et al. eingeschlossenen RCTs untermauern dies. Das Ergebnis von Heine-Bröring et al. (inverse Korrelation zwischen einer hohen Zufuhr von Folsäurepräparaten und der KRK-Inzidenz aus drei Kohortenstudien) ist diesbezüglich zu vernachlässigen.

Der Leitlinienempfehlung (in dieser wurde ebenfalls keine Empfehlung zum Nutzen von Folsäuresupplementen zur KRK-Primärprävention ausgesprochen) wird sich folglich angeschlossen.

Kim et al. und Moazzen et al. betrachteten zusätzlich auch die Gesamtaufnahme von Folsäure. Dies meint die gemeinsame Betrachtung mit der Nahrung zugeführter Folsäure wie auch supplementierter Folsäure. In beiden Arbeiten wurde eine inverse Korrelation zugunsten einer hohen Aufnahme beschrieben. Kim et al. verglichen dabei eine Menge von ≥ 560 versus < 240 $\mu\text{g}/\text{d}$ an Folsäure. In der spezifischen Untersuchung der diätetisch zugeführten Folsäure konnten sie jedoch keine signifikanten Zusammenhänge ermitteln.

Ein schädigender Einfluss von Folsäure auf die KRK-Entwicklung konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings sind protektive Auswirkungen durch eine hohe Folsäureaufnahme bei den inkonsistenten Ergebnissen der Arbeiten ebenfalls als „fraglich“ zu beschreiben.

Merke: Die Zusammenhänge zwischen der Gesamt-Folsäureaufnahme und der KRK-Inzidenz sind bei inkonsistenten Ergebnissen unklar. Eine klare Risikoreduktion wurde nicht nachgewiesen.

Eine Verringerung der Inzidenz kolorektaler Karzinome und Adenome speziell durch die Einnahme von Folsäurepräparaten wurde nicht nachgewiesen.

- Vitamin C

In der gepoolten Studie von Park et al. (2010) wurden sowohl die Zusammenhänge der diätetischen Vitamin C-Aufnahme als auch die Gesamtaufnahme (diätetisch und supplementiert) von Vitamin C mit der Kolonkarzinominzidenz untersucht. Rektumkarzinome wurden nicht betrachtet. Es wurden 13 Kohortenstudien eingeschlossen. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer hohen Zufuhr von Vitamin C aus der Nahrung und der Inzidenz eines Kolonkarzinoms. Auch die Gesamtaufnahme korrelierte nicht signifikant mit dem Karzinomaufreten.

Heine-Bröring et al. (2015) schlossen in ihre Metaanalyse drei Kohortenstudien ein und untersuchten die Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Vitamin-C-Supplementen und der Kolonkarzinominzidenz. Auch hier wurden Rektumkarzinome nicht berücksichtigt. In ihrer Metaanalyse wurden ebenfalls keine signifikanten Zusammenhänge beschrieben.

Merke: Ein Einfluss auf die Inzidenz des Kolonkarzinoms durch eine hohe Aufnahme von Vitamin C über die Nahrung oder durch die Anwendung von Vitamin-C-Präparaten wurde nicht nachgewiesen.

- Vitamin D

In die Metaanalyse von Heine-Bröring et al. (2015) wurden insgesamt sechs Kohortenstudien eingeschlossen und die Zusammenhänge zwischen der Aufnahme von Vitamin D-Präparaten und der KRK-Inzidenz untersucht. Es zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Merke: Ein Einfluss auf die KRK-Inzidenz durch die Anwendung von Vitamin D-Präparaten wurde in einer Metaanalyse nicht nachgewiesen.

- Vitamin E

In der gepoolten Studie von Park et al. (2010) und der Metaanalyse von Heine-Bröring et al. (2015) wurden auch die Zusammenhänge zwischen der Vitamin E-Zufuhr und der Inzidenz des Kolonkarzinoms untersucht. Rektumkarzinome wurden nicht betrachtet. Park et al. schlossen 13 Kohortenstudien ein. Sie analysierten die Gesamtaufnahme des Vitamins (kombiniert aus der diätetischen Zufuhr und der Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln) und auch speziell die Zusammenhänge der Vitamin E-Aufnahme aus der Nahrung. Es konnten jeweils keine signifikanten Korrelationen zwischen der Vitamin E-Zufuhr und der Karzinominzidenz ermittelt werden.

Heine-Bröring et al. schlossen fünf Kohortenstudien ein und es wurden nur die Zusammenhänge für Vitamin E-Präparate untersucht. Im Vergleich der „Anwendung versus keiner Anwendung“ ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. In der Untersuchung „hohe versus niedrige Zufuhr“ hingegen wurde eine (grenzwertig) inverse Korrelation zwischen einer hohen Aufnahme von Vitamin E-Präparaten und der Kolonkarzinominzidenz beschrieben. Das relative Risiko betrug 0,82 (95% KI: 0,67-0,99). Es ist unklar, warum sich bei der „Anwendung“ der Präparate keine Zusammenhänge eingestellt hatten, obgleich die hohe Zufuhr (die eine „Anwendung“ der Präparate bedingt) mit einer niedrigen Karzinominzidenz zusammenhing. Von den Autoren wurde dies nicht weiter begründet. Die Zusammenhänge werden daher als unklar bewertet und eine Empfehlung zum Nutzen von Vitamin E-haltigen Präparaten kann nicht gegeben werden.

Merke: Eine Reduktion der KRK-Inzidenz durch eine hohe Aufnahme von Vitamin E über die Nahrung wurde nicht nachgewiesen.

Eine Empfehlung zum Nutzen von Vitamin-E-Präparaten kann bei unklaren Ergebnissen nicht gegeben werden.

Nahrungsmittel und Getränke

In diesem Abschnitt sind die Zusammenhänge des Konsums bestimmter Lebensmittelgruppen und Getränke mit der Inzidenz kolorektaler Neoplasien (Karzinome und Adenome) dargestellt.

Pflanzliche Lebensmittel

Es werden hier zunächst die Ergebnisse der Arbeiten zu den Zusammenhängen zwischen dem allgemeinen Obst- sowie Gemüsekonsum und der Karzinominzidenz dargestellt. In der Folge findet sich auch eine Übersicht darüber, inwiefern speziell Lauchgewächse oder Hülsenfrüchte die Inzidenz beeinflussen.

- **Obst und Gemüse**

Zu den Zusammenhängen des Obst- und Gemüsekonsums und der KRK-Inzidenz wurden zwei Metaanalysen (Aune et al. 2011b; Schwingshackl et al. 2018) gefunden. Die Ergebnisse der beiden Metaanalysen sind in Tabelle 63 zusammengefasst.

Tab. 63 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Obst- und Gemüsekonsums auf die KRK-Inzidenz

Autor (Jahr)	Anzahl inkl. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Schwings- hackl et al. (2018)	Gemüse: 14 prospektive Arbeiten Obst: 14 prospektive Arbeiten	<p><u>Gemüsekonsum (Konsumspannweite 0-972 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Gemüsekonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 0,96 (0,92-1,00); P = 0,03</p> <p><u>Obstkonsum (Konsumspannweite 4-1384 g/d):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Obstkonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 0,93 (0,88-0,98); P = 0,01</p>
Aune et al. (2011)	Obst und Gemüse: 11 KS Gemüse: 16 KS Obst: 14 KS	<p><u>Gesamtaufnahme von Obst und Gemüse (gemeinsam):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Obst- und Gemüsekonsum und der KRK-Inzidenz sowie der Inzidenz für das Kolonkarzinom. KRK: RR = 0,92 (0,86-0,99) Kolonkarzinom: RR = 0,91 (0,84-0,99) Rektumkarzinom: Keine signifikanten Zusammenhänge</p> <p><u>Gemüsekonsum (speziell):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Gemüsekonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 0,91 (0,86-0,96)</p> <p><u>Obstkonsum (speziell):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Obstkonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 0,90 (0,83-0,98)</p>
<p>Legende: KS = Kohortenstudie; KRK = kolorektales Karzinom</p>		

Wie Schwingshackl et al. und Aune et al. unabhängig voneinander zeigten, war sowohl ein hoher Obst- als auch ein hoher Gemüsekonsum mit einer geringfügig verringerten Inzidenz des KRK assoziiert. In beiden Arbeiten bestand lediglich eine niedrige bis moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (Aune et al. 2011a; Schwingshackl et al. 2018). Genaue Angaben zur Spannweite der jeweiligen Zufuhr in den eingeschlossenen Einzelstudien wurden nur von Schwingshackl et al. getätigt. Sie gaben für den Obstkonsum eine Spannweite von 4 – 1384 g/d an und für die Zufuhr von Gemüse 0 – 972 g/d an. Aune et al. machten keine Angaben darüber. Exemplarisch wird daher auf die Aufnahmekategorien der eingeschlossenen EPIC-Studie verwiesen: mehr als 600 g/d an Obst und Gemüse wurden einer Aufnahme von <221 g/d gegenübergestellt. Die anderen inkludierten Arbeiten lagen in einem ähnlichen Bereich.

In beiden Arbeiten wurde eine nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung hergestellt. Die größten Reduktionen der relativen KRK-Inzidenz wurden bei einer täglichen Zufuhr von bis zu 100-200 g/d (beziehungsweise 1-3 Mahlzeiten pro Tag; 1 Mahlzeit = 80 g/d) an Obst beziehungsweise Gemüse beschrieben. Eine Steigerung des Konsums darüber hinaus hatte keinen großen Effekt. Besonders deutlich wird dies anhand der folgenden Tabelle 64, die die Ergebnisse der Dosis-Wirkungs-Analyse von Schwingshackl et al. darstellt.

Tab. 64 – Nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Obst- und Gemüsekonsum und der KRK-Inzidenz; entnommen und angepasst nach Schwingshackl et al. (2018)

Mahlzeiten pro Tag (1 Mahlzeit = 80 g/d)	Gemüse RR (95% KI)	Obst RR (95% KI)
0	1,00 (Referenz)	1,00 (Referenz)
1	0,97 (0,95-0,98)	0,96 (0,94-0,98)
2	0,94 (0,91-0,97)	0,92 (0,89-0,96)
3	0,92 (0,88-0,96)	0,91 (0,87-0,95)
4	0,91 (0,87-0,95)	0,91 (0,87-0,95)
5	0,91 (0,87-0,95)	0,91 (0,86-0,95)
6	0,90 (0,86-0,94)	0,91 (0,86-0,95)

Beachtet man das RR und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall zeigt sich, dass bei einer Konsumsteigerung von mehr als drei Mahlzeiten pro Tag beziehungsweise einer Menge von >240 g/d keine wesentlichen Änderungen mehr auftraten. Ein höherer Konsum scheint somit keinen protektiven Mehrwert zu haben (Schwingshackl et al. 2018).

Die deutsche S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) empfiehlt konsensbasiert ebenfalls den vermehrten Obst- und Gemüsekonsum (mindestens 5 Portionen pro Tag).

S3-Leitlinie: Trotz der nicht eindeutigen Datenlage zur Primärprävention des KRK sollten Obst und Gemüse vermehrt konsumiert werden (5 Portionen am Tag). (*Expertenkonsens*)

Generell wird sich dieser Empfehlung angeschlossen. Im Hintergrundtext zur Leitlinienempfehlung wurde nicht weiter beschrieben, worauf sich die 5 Portionen am Tag bezogen. Die Definition einer Portion war ebenfalls nicht angegeben. Anhand der vorliegenden Daten scheinen auch geringere Mengen an Obst- und Gemüse bereits die relative KRK-Inzidenz zu verringern, wobei die Aufnahme höherer Mengen keinesfalls bedenklich ist.

Merke: Eine hohe Obst- und Gemüsezufuhr kann die KRK-Inzidenz geringfügig senken. Die Zusammenhänge waren stärker für das Kolon- als für das Rektumkarzinom.

Eine tägliche Zufuhr von 2-3 Portionen (entsprechen zirka 160-240 g/d) an Obst- und Gemüse wird vorgeschlagen, wobei höhere Konsummengen ebenfalls unbedenklich sind.

- Lauchgewächse (Knoblauch und Zwiebeln) und knoblauchhaltige Präparate

Es wurden drei Metaanalysen (Hu et al. 2014; Turati et al. 2014b; Zhu et al. 2014a) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Lauchgewächsen (Knoblauch und Zwiebeln) sowie die Zusammenhänge zwischen der Anwendung von knoblauchhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln und der Inzidenz kolorektaler Neoplasien untersucht wurden.

Von Zhu et al. (2014a) wurden insgesamt acht prospektive Studien eingeschlossen. Hu et al. (2014) identifizierten fünf prospektive Kohortenstudien und in der Arbeit von Turati et al. (2014b) waren es insgesamt 16 Arbeiten (zehn Fall-Kontroll-Studien und sechs Kohortenstudien). In allen drei Arbeiten zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die KRK-Inzidenz wurde durch einen erhöhten Konsum von Lauchgemüse im Allgemeinen beziehungsweise einen hohen Konsum von Knoblauch oder Zwiebeln im Speziellen nicht beeinflusst.

Zhu et al. und Hu et al. untersuchten zudem die Zusammenhänge zwischen der Anwendung von knoblauchhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln und der KRK-Inzidenz. Diesen Präparaten wurde teilweise eine risikosenkende Wirkung zugesprochen. In beiden Metaanalysen wurde kein verringertes KRK-Auftreten bei der Anwendung der Präparate beschrieben. Zhu et al. ermittelten sogar ein (geringfügig) häufigeres Karzinomaufreten (RR = 1,18; 95% KI: 1,02-1,36; P = 0,03)

bei der Anwendung der Präparate (Hu et al. 2014; Zhu et al. 2014a). Die Anwendung wird folglich nicht empfohlen.

Merke: Ein Einfluss des Konsums von Lauchgemüse (Zwiebeln, Knoblauch) auf die Inzidenz eines KRK wurde nicht nachgewiesen.

Die Anwendung von knoblauchhaltigen Präparaten oder Nahrungsergänzungsmitteln zur Verringerung der KRK-Inzidenz wird nicht empfohlen.

- Lauchgewächse und die Inzidenz kolorektaler Adenome

In der Arbeit von Turati et al. (2014b) wurde ebenfalls eine Metaanalyse aus vier Fall-Kontroll-Studien zu den Zusammenhängen des Lauchgemüsekonsums und der Inzidenz kolorektaler Adenome durchgeführt. Das gepoolte relative Risiko bei einer hohen versus niedrigen Zufuhr betrug 0,88 (95% KI: 0,80-0,98). Es bestand keine nennenswerte Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien. Von den vier Einzelstudien zeigte allerdings lediglich eine Arbeit eine inverse Korrelation und die anderen drei beschrieben keine signifikanten Zusammenhänge. Somit ist der Effekt wahrscheinlich geringer als die Metaanalyse es nahelegt. Für eine fundierte Empfehlung würden zudem die Ergebnisse aus Kohortenstudien benötigt, die in diese Metaanalyse nicht eingeflossen sind. Die Zusammenhänge werden somit als unklar gewertet.

Merke: Aufgrund der mangelnden Datenlage sind die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von Lauchgemüse und der Inzidenz kolorektaler Adenome unklar. Weitere Studien sind abzuwarten.

- Hülsenfrüchte (Sojabohnen und Bohnen)

Es fanden sich zwei Metaanalysen (Schwingshackl et al. 2018; Zhu et al. 2015) zu den Zusammenhängen des Konsums von Hülsenfrüchten und der KRK-Inzidenz. Zhu et al. (2015) schlossen insgesamt 14 Kohortenstudien ein und ermittelten eine inverse Korrelation bei einer nicht näher bezeichneten hohen Gesamtzufuhr von

Hülsenfrüchten im Vergleich zu einer niedrigen Aufnahme (RR = 0,91; 95% KI: 0,84-0,98; P = 0,01). Bei den Arten von Hülsenfrüchten wurde zwischen Sojabohnen und Bohnen differenziert. Lediglich die hohe Aufnahme von Sojabohnen korrelierte invers mit der relativen Karzinominzidenz (RR = 0,85; 95% KI: 0,73-0,99; P = 0,04). In den Untersuchungen bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Zhu et al. selbst beschrieben, dass in den von ihnen inkludierten Studien keine einheitliche Messung der Konsumhäufigkeit stattfand. Sie empfahlen die Durchführung weiterer Arbeiten mit „einem besseren Diät-Assessment und einer genaueren Adjustierung für potenzielle Confounder“ (Zhu et al. 2015).

In die Metaanalyse von Schwingshackl et al. (2018) wurden insgesamt elf Arbeiten eingeschlossen. Die KRK-Inzidenz wurde weder durch eine hohe noch durch eine niedrige Zufuhr signifikant beeinflusst. Es bestand in dieser Arbeit nur eine niedrige Heterogenität.

In Zusammenschau der Ergebnisse beider Arbeiten sowie unter der Prämisse der von Zhu et al. beschriebenen Mängel ist ein maßgeblicher Einfluss durch Hülsenfrüchte auf die KRK-Inzidenz unwahrscheinlich.

Merke: Ein maßgeblicher Einfluss des Konsums von Hülsenfrüchten auf die Inzidenz eines KRK wurde nicht nachgewiesen.

Fisch

Zu den Zusammenhängen zwischen dem Fischkonsum und der Inzidenz des KRK wurden zwei Metaanalysen (Pham et al. 2013; Schwingshackl et al. 2018) gefunden.

Pham et al. schlossen dabei insgesamt fünf Kohortenstudien und zwölf Fall-Kontroll-Studien ein. Alle Studien wurden in der japanischen Bevölkerung durchgeführt. Die Auswertung der Kohortenstudien und der Fall-Kontroll-Studien fand getrennt statt. Es zeigte sich lediglich in der Gesamtauswertung der Fall-Kontroll-Studien eine inverse Korrelation zwischen einem nicht näher bezeichneten hohen Fischkonsum und der KRK-Inzidenz (OR = 0,84; 95% KI: 0,75-0,94). Die Auswertung der Kohortenstudien ergab keine signifikanten Zusammenhänge (Pham et al. 2013). Bei inkonsistenten Ergebnissen zwischen den Fall-Kontroll- und Kohortenstudien wurde auf eine Durchsicht der Arbeiten zur Ermittlung etwaiger Aufnahmebereiche verzichtet.

In die Metaanalyse von Schwingshackl et al. wurden 21 Arbeiten eingeschlossen. Hier war die Auswahl der Studien nicht auf Japan beschränkt. Im Vergleich der höchsten gegenüber der niedrigsten Aufnahmekategorie zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Fischkonsum und dem Auftreten eines KRK. Die Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten war gering (Schwingshackl et al. 2018).

In der deutschen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) konnte keine klare Empfehlung abgegeben werden:

S3-Leitlinie: Zu erhöhtem Fischkonsum kann keine Empfehlung abgegeben werden. (*Evidenzstufe 2a*)

Anhand der beiden vorliegenden Metaanalysen (insbesondere durch die Ergebnisse von Schwingshackl et al.) scheint eine Assoziation zwischen dem Fischkonsum und der KRK-Inzidenz unwahrscheinlich. Eine Empfehlung könnte folglich lauten, dass beispielsweise keine Zusammenhänge gefunden worden sind

oder dass der Konsum von Fisch im Hinblick auf das KRK-Auftreten unbedenklich ist.

Merke: Ein maßgeblicher Einfluss des Fischkonsums auf die KRK-Inzidenz konnte nicht nachgewiesen werden.

Fleisch

In vier Arbeiten (Alexander et al. 2010; Han et al. 2019; Schwingshackl et al. 2018; Smolinska und Paluszkiewicz 2010) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Fleischkonsum und dem KRK-Auftreten untersucht.

Das Kapitel ist unterteilt in die Einflüsse von nicht-verarbeitetem Fleisch (hierzu zählt zum Beispiel rotes Fleisch, wie Rind-, Lamm- oder Schweinefleisch) und die Auswirkungen des Konsums von verarbeitetem Fleisch (zum Beispiel Wurst- oder Schinkenprodukte).

Bereits in der deutschen S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) wurde folgendes Statement veröffentlicht:

S3-Leitlinie: Rotes bzw. verarbeitetes Fleisch sollte nur in geringen Maßen (nicht täglich) konsumiert werden (*Empfehlungsgrad B; Evidenzstufe 2a*)

Es wurde sich in der Leitlinie auf die Literatur bis 2006 bezogen.

Ziel dieses Kapitels ist es, die Empfehlung zu überprüfen und gegebenenfalls neue Erkenntnisse durch die differenzierte Betrachtung von verarbeiteten und nicht-verarbeiteten Fleischprodukten mit einfließen zu lassen. Vorab wird auch auf das Kapitel „Ernährungsmuster“ verwiesen. Dort findet sich ein Abschnitt zu vegetarischen Lebensweisen.

- Nicht-verarbeitetes rotes Fleisch

In drei Arbeiten (Han et al. 2019; Schwingshackl et al. 2018; Smolinska und Paluszkiewicz 2010) wurden die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von nicht-verarbeitetem Fleisch und der KRK-Inzidenz untersucht. Die folgende Tabelle 65 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Arbeiten.

Tab. 65 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von nicht-verarbeitetem rotem Fleisch auf die KRK-Inzidenz

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Smolinska, Paluszkiewicz (2010)	Metaanalyse aus 12 Fall-Kontroll- Studien und 10 Kohortenstudien	Positive Korrelation zwischen einem hohen (mindestens >50 g/d oder >1x/Tag) Konsum von rotem Fleisch und der Inzidenz eines Kolonkarzinoms. >50 g/d: RR = 1,21 (1,07-1,37) >1x/Tag: RR = 1,37 (1,09-1,71) Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch und der Rektumkarzinom-Inzidenz
Schwingshackl et al. (2018)	Metaanalyse aus 25 prospektiven Studien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch (Konsumspannweite: 0-203 g/d) und der KRK-Inzidenz. RR = 1,12 (1,06-1,18)
Han et al. (2019)	Metaanalyse aus 5 Kohortenstudien	Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer Reduktion des Konsums von rotem Fleisch (um 3 Mahlzeiten/Woche) und der KRK-Inzidenz.

Im Kern bestätigten die Ergebnisse der Arbeiten von Smolinska und Paluszkiewicz und Schwingshackl et al. die Empfehlung der Leitlinie. In die Arbeit von Smolinska und Paluszkiewicz (2010) wurden nur Studien eingeschlossen, in denen eine Konsummenge von mindestens 50 g/d beziehungsweise eine Konsumfrequenz von mehr als einmal täglich vorlag. Sie beschrieben dies als hohe Aufnahmemenge, wobei mit „mehr als 50 g/d“ eine nach oben offene Aufnahmespanne angegeben wurde. Auch bei der mehr als einmal täglichen Konsumfrequenz wurde nicht weiter auf die Konsummenge eingegangen. Es macht einen Unterschied, ob die Karzinompatienten täglich ein Stück Fleisch à 100 g oder à 300 g verzehrten. In ihren Ergebnissen korrelierte der Konsum von nicht-verarbeitetem Fleisch lediglich mit der Kolonkarzinom- und nicht mit der Rektumkarzinominzidenz. Schwingshackl et al. (2018) gaben in ihrer Untersuchung der höchsten versus niedrigsten

Aufnahmekategorien der eingeschlossenen Studien eine Konsumspannweite von 0-203 g/d an rotem Fleisch an. In ihrer Arbeit korrelierte der hohe Konsum von rotem Fleisch sowohl mit der Kolon- als auch mit der Rektumkarzinominzidenz in der differenzierten Betrachtung nach Tumorlokalisierung (Daten hier nicht angegeben).

Beide Arbeiten legen somit eine erhöhte Inzidenz des kolorektalen Karzinoms durch eine hohe Fleischzufuhr nahe, wobei die Zusammenhänge für das Kolonkarzinom stärker waren als für das Rektumkarzinom. Vergleicht man die Angaben zur Menge von Smolinska und Paluszkiewicz mit denen von Schwingshackl et al., kann vermutet werden, dass es sich wahrscheinlich um weit höhere Mengen als 50 g/d handeln müsste (zum Beispiel >200 g/d an rotem Fleisch, wie bei Schwingshackl et al.), die sich letztlich risikosteigernd auswirken könnten (Schwingshackl et al. 2018; Smolinska und Paluszkiewicz 2010).

In der dritten Metaanalyse von Han et al. (2019) wurde die Reduktion des Fleischkonsums (um 3 Mahlzeiten pro Woche) untersucht. Interessanterweise war diese Reduktion nicht mit einer reduzierten KRK-Inzidenz assoziiert. Han et al. kamen somit zu dem Schluss, dass die Konsumreduktion wenig bis keine Effekte auf die KRK-Inzidenz habe und bildeten mit ihrer Arbeit einen Gegenpol zu den bisherigen Ergebnissen (Han et al. 2019).

Es sollte folglich nicht die pauschale Aussage getroffen werden, dass ein hoher Konsum von rotem Fleisch die Inzidenz des KRK steigert – dies ist nicht sicher belegt. Auch die Leitlinie definiert nicht klar, was unter „geringen Maßen“ des Fleischkonsums zu verstehen ist und empfiehlt eine unscharf begrenzte, nicht-tägliche Zufuhr. Studien, in denen die Reduktion des Konsums untersucht wurde, sind rar. Bei nur einer gefundenen Publikation (Han et al.), sollten weitere derartige Studien durchgeführt werden, um die Ergebnisse von Han et al. zu überprüfen.

Merke: Die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von rotem Fleisch und der KRK-Inzidenz sind nicht eindeutig:

Ein unklar hoher Konsum von rotem Fleisch kann möglicherweise die KRK-Inzidenz erhöhen. Es bestehen allerdings Hinweise, dass die alleinige Reduktion des Konsums von rotem Fleisch keinen Effekt auf die Karzinominzidenz hat.

- Verarbeitetes Fleisch

Es werden die Ergebnisse aus drei Arbeiten (Alexander et al. 2010; Han et al. 2019; Schwingshackl et al. 2018) vorgestellt, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Konsum von verarbeitetem Fleisch (zum Beispiel Schinken oder Wurstwaren) und der KRK-Inzidenz untersucht wurden. Die Arbeiten von Schwingshackl et al. (2018) und Han et al. (2019) wurden bereits im vorherigen Abschnitt zum nicht-verarbeitetem Fleisch vorgestellt. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 66 zu finden.

Tab. 66 – Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die KRK-Inzidenz

Autor (Jahr)	Art der Arbeit	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Alexander et al. (2010)	Metaanalyse aus 28 Kohortenstudien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von verarbeitetem Fleisch und der KRK-Inzidenz. RR = 1,16 (1,10-1,23)
Schwingshackl et al. (2018)	Metaanalyse aus 18 prospektiven Studien	Positive Korrelation zwischen einem hohen Konsum von rotem Fleisch (Konsumspannweite: 0-122 g/d) und der KRK-Inzidenz. RR = 1,14 (1,06-1,21)
Han et al. (2019)	Metaanalyse aus 15 Kohortenstudien	Inverse Korrelation zwischen einer Reduktion des Konsums von verarbeitetem Fleisch (um 3 Mahlzeiten/Woche) und der KRK-Inzidenz. RR = 0,93 (0,89-0,95)

Übereinstimmend publizierten Alexander et al. (2010) und Schwingshackl et al. (2018), dass ein hoher (verglichen mit einem niedrigen) Konsum von verarbeitetem Fleisch mit einer erhöhten KRK-Inzidenz assoziiert sei. Die Zusammenhänge bestätigten sich auch in der differenzierten Betrachtung von Kolon- oder Rektumkarzinomen. Bei beiden Lokalisationen war die positive Korrelation

zwischen hohem Konsum von verarbeitetem Fleisch und der Tumorinzidenz persistent (Daten hier nicht angegeben). Im Vergleich zum nicht-verarbeiteten Fleisch sind die Zusammenhänge beim verarbeiteten Fleisch stärker zu werten. Es zeigte sich beim nicht-verarbeiteten Fleisch nur in der Arbeit von Schwingshackl et al. eine positive Korrelation sowohl für Kolon- als auch für Rektumkarzinome.

Zur Ermittlung etwaiger Aufnahmebereiche erfolgte die Durchsicht der von Alexander et al. eingeschlossenen Arbeiten. In nicht allen eingeschlossenen Studien wurde die höchste oder niedrigste Aufnahmekategorie klar definiert. Es wurden in den meisten Einzelstudien die Einheiten „Mahlzeiten pro Tag“ und „Gramm pro Tag“ genutzt. In diesen Arbeiten betrug die Zufuhr in der unteren Referenzkategorie in der Regel <1 Mahlzeit pro Tag beziehungsweise <10 g/d – sie geht also in die Nähe des Bereichs von „keinem Konsum“. Die höchste (angegebene) Aufnahmekategorie lag im Bereich von >3-5 Mahlzeiten pro Tag beziehungsweise >30-80 g/d (Alexander et al. 2010).

Die Angaben von Schwingshackl et al. decken sich grob mit den Angaben aus der Arbeit von Alexander et al.. Sie gaben einen Aufnahmebereich von 0-122 g/d an (Schwingshackl et al. 2018).

Zum praktischen Vergleich beträgt das Gewicht einer Scheibe Wurst zirka 10-20 g. Bei Annahme von zirka 80-120 g als oberes Aufnahmeextrem und Annahme des unteren Referenzbereichs, der gegen „keinen Konsum“ geht, müssten mindestens 4-6 Scheiben Wurst täglich gegessen werden, um die relative KRK-Inzidenz entsprechend zu erhöhen. Ob größere Mengen (bei den nach oben offenen Angaben der höchsten Zufuhr) einen stärkeren Effekt haben, wurde nicht beantwortet.

Auch in diesem Abschnitt wird die Metaanalyse von Han et al. (2019) angeführt. Sie untersuchten, inwiefern sich die Reduktion des Konsums von verarbeiteten Fleischprodukten auf die KRK-Inzidenz auswirkt. Es zeigte sich, dass sich bei einer Reduktion des Konsums (hier um drei Mahlzeiten pro Woche) eine inverse Korrelation mit dem KRK-Auftreten einstellte. Die Konsumreduktion könnte sich somit günstig auf die Tumorinzidenz auswirken.

Als möglicher Hintergrund der höheren Inzidenz beim Verzehr von verarbeitetem Fleisch wurde angenommen, dass verarbeitetes Fleisch im Vergleich zu nicht-verarbeitetem Fleisch vermehrt kanzerogene Stickstoffverbindungen und

polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe enthalte. Diese würden sich direkt zellschädigend auswirken und könnten somit die Tumorentwicklung begünstigen (Grosse et al. 2006; Santarelli et al. 2008).

Im Gegensatz zum nicht-verarbeiteten Fleisch sind die Ergebnisse beim verarbeiteten Fleisch klarer. Es konnte zum einen gezeigt werden, dass sowohl ein hoher Konsum von verarbeitetem Fleisch mit einer erhöhten Inzidenz zusammenhängt. Weiterhin wurde beschrieben, dass eine Reduktion des Konsums die Auftretenswahrscheinlichkeit verringern kann. Natürlich sollte auch dieses Ergebnis beim Vorliegen von nur einer Arbeit reproduziert werden. In der Leitlinie könnte allerdings zukünftig stärker zwischen nicht-verarbeitetem und verarbeitetem Fleisch differenziert werden.

Merke: Ein hoher Konsum von verarbeiteten Fleischprodukten (zum Beispiel Wurst und Schinken) geht mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer erhöhten KHK-Inzidenz einher. Der Konsum sollte limitiert werden. Hierzu wird ein Konsummaximum von zirka 80-120 g/d vorgeschlagen.

Milchprodukte

Es wurden drei Metaanalysen (Aune et al. 2012c; Barrubés et al. 2019; Schwingshackl et al. 2018) gefunden, in denen die Zusammenhänge der Zufuhr von Milchprodukten und der KRK-Inzidenz untersucht wurden. Die Ergebnisse der Arbeiten sind in Tabelle 67 dargestellt. Es wird angemerkt, dass Barrubés et al. sowohl Kohortenstudien als auch Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen haben. Es fand eine getrennte Auswertung nach Studiendesign statt. Die Ergebnisse aus den Fall-Kontroll-Studien werden aufgrund der höheren Aussagekraft von Kohortenstudien hier nicht angeführt.

Tab. 67 – Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf die KRK-Inzidenz

Autor (Jahr)	Anzahl inkl. Arbeiten	Gepoolte Ergebnisse (95% KI)
Barrubés et al. (2019)	15 KS	<p><u>Milchprodukte (Gesamt):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milchprodukten und der KRK-Inzidenz. RR = 0,80 (0,70-0,91); P <0,01</p> <p><u>Einzelne Milchprodukte:</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milch, Käse und Joghurt und der KRK-Inzidenz. RR (Milch) = 0,82 (0,76-0,88); P <0,01 RR (Käse) = 0,85 (0,76-0,96); P <0,01 RR (Joghurt) = 0,87 (0,79-0,96); P <0,01</p>
Schwingshackl et al. (2018)	18 prospektive Arbeiten	<p><u>Milchprodukte (Gesamt):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milchprodukten (Konsumspannweite: 0-1700 g/d) und der KRK-Inzidenz. RR = 0,83 (0,76-0,89)</p>
Aune et al. (2012)	19 KS	<p><u>Milchprodukte (Gesamt):</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milchprodukten und der KRK-Inzidenz. RR = 0,81 (0,74-0,90)</p> <p><u>Einzelne Milchprodukte:</u> Inverse Korrelation zwischen einem hohen Konsum von Milch und der KRK-Inzidenz. RR = 0,83 (0,74-0,93)</p> <p>Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Zufuhr von Käse oder Joghurt und der KRK-Inzidenz.</p>
<p>Legende: KS = Kohortenstudie; KRK = kolorektales Karzinom</p>		

Generell zeigten die Arbeiten übereinstimmend, dass eine hohe Zufuhr von Milchprodukten im Gesamten mit einer geringeren relativen KRK-Inzidenz zusammenhing. In allen Metaanalysen bestand eine moderate Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Arbeiten. Für einzelne Milchprodukte ermittelten Aune et al. und Barrubes et al., dass insbesondere ein hoher Milchkonsum verglichen mit einem niedrigen mit einem geringeren KRK-Auftreten korrelierte. Beim Käse und Joghurt kamen Aune et al. und Barrubes et al. zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen. Während Barrubes et al. jeweils inverse Korrelationen beschrieben, ermittelten Aune et al. keine signifikanten Zusammenhänge.

Eine Aufnahmespannweite wurde nur in der Arbeit von Schwingshackl et al. angegeben. Sie betrug in den Einzelstudien 0-1700 g/d an Milchprodukten. Es erfolgte zusätzlich die Durchsicht der von Aune et al. und Barrubes et al. eingeschlossenen Einzelstudien, um die hohen beziehungsweise niedrigen Aufnahmebereiche besser einordnen zu können. Bei den Milchprodukten wurden zum Beispiel Studien eingeschlossen, in denen die höchste Aufnahmekategorie ≥ 7 Mahlzeiten/Tag oder in einer anderen Arbeit mit ≥ 2 Mahlzeiten/Woche angegeben wurde. Bei den meisten Arbeiten lag der hohe Aufnahmebereich dazwischen (in etwa 2-4 Mahlzeiten pro Tag). Barrubes et al. definierten eine Mahlzeit an Milchprodukten als eine Menge von 200 g und Aune et al. gaben hierfür 177 g an. Die niedrige Kategorie in den Einzelstudien betrug $< 1-2$ Mahlzeiten pro Tag.

Bei der Milch wurden von Aune et al. und Barrubes et al. Arbeiten eingeschlossen, in denen die höchste Aufnahme ≥ 4 Gläser pro Tag oder in einer anderen Studie ≥ 1 Glas pro Tag betrug. Bei den meisten Studien betrug die hohe Zufuhr > 1 Glas pro Tag. Die Menge eines Glases wurde von Aune et al. mit 244 g (bzw. 244 ml) und von Barrubes et al. mit 200 g beschrieben. Die niedrige Referenzkategorie in den Einzelstudien wurde in der Regel mit einem Konsum von < 1 Glas Milch pro Tag angegeben.

Da sich insbesondere beim Milchkonsum (als Untergruppe der Milchprodukte) inverse Korrelationen mit der Tumorinzidenz einstellten, kann eine tägliche Zufuhr von mindestens einem Glas Milch zur Reduktion des KRK-Auftretens empfohlen werden. Begründet wurden die inversen Assoziationen durch den hohen

Kalziumgehalt in Milch und ihren Produkten. Der grundlegende Mechanismus wurde bereits im Abschnitt des Kalziums beschrieben.

Merke: Eine hohe Zufuhr von Milch (und ihren Produkten) kann die KRK-Inzidenz verringern. Eine Zufuhr von mindestens einem Glas Milch pro Tag (entspricht zirka 200-240 ml) kann empfohlen werden.

Getränke (Heißgetränke, gesüßte Getränke, Alkohol)

Die Zusammenhänge zwischen dem Konsum verschiedener Getränkearten und der KRK-Inzidenz wurden ebenfalls untersucht. Es fanden sich Daten zu Heißgetränken, wie Kaffee und Tee, gesüßten Getränken und auch alkoholischen Getränken. Die Ergebnisse sind nun abschnittsweise zusammengefasst.

- Kaffee

Es wurden drei Studien (Gan et al. 2017; Li et al. 2013a; Zhang et al. 2010) gefunden, in denen die Zusammenhänge zwischen dem Kaffeekonsum und der KRK-Inzidenz untersucht wurden.

Gan et al. (2017) führten eine Metaanalyse durch und Zhang et al. (2010) wählten das Design einer gepoolten Analyse. Beide schlossen ausschließlich prospektive Kohortenstudien ein. In beiden Arbeiten zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Kaffeekonsum und der KRK-Inzidenz.

In die Metaanalyse von Li et al. (2013) wurden 25 Fall-Kontroll-Studien und 16 Kohortenstudien eingeschlossen und getrennt nach Studiendesign ausgewertet. Lediglich in der gepoolten Auswertung der Fall-Kontroll-Studien zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen einem nicht näher definierten hohen Kaffeekonsum und der KRK-Inzidenz (OR = 0,85; 95% KI: 0,75-0,97). Die Auswertung der Kohortenstudien ergab keine signifikanten Zusammenhänge.

Da insbesondere die Auswertungen der prospektiven Arbeiten keine überzeugenden Zusammenhänge lieferten, wird dem Ergebnis der gepoolten Auswertung der Fall-Kontroll-Studien von Li et al. eine untergeordnete Rolle beigemessen.

Merke: Ein eindeutig protektiver Effekt eines hohen Kaffeekonsums gegenüber der KRK-Inzidenz konnte nicht nachgewiesen werden.

- Tee

In der bereits im Abschnitt „Kaffee“ angeführten gepoolten Studie von Zhang et al. (2010) wurden ebenfalls die Zusammenhänge zwischen dem Teekonsum und der KRK-Inzidenz untersucht. Sie führten dazu die Ergebnisse aus vier amerikanischen Kohortenstudien zusammen. Es zeigte sich, dass eine Menge von >900 g/d (entsprechen 900 ml an Tee pro Tag oder zirka vier Tassen Tee) versus „kein Konsum“ mit einer erhöhten relativen KRK-Inzidenz korrelierte (RR = 1,28; 95% KI: 1,02-1,61; P = 0,01). Die Autoren erwarteten dieses Ergebnis nicht und gingen eher von einer zufälligen Korrelation aus. Ein grundlegender Mechanismus wurde nicht angegeben.

Zehn Jahre später untersuchten Zhu et al. (2020) im Rahmen einer Metaanalyse aus 20 Kohortenstudien ebenfalls diese Zusammenhänge. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Teekonsum und der KRK-Inzidenz bestehen. Es bestand lediglich eine geringe Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien, was die nicht-signifikanten Zusammenhänge untermauert.

Merke: Ein maßgeblicher Einfluss eines hohen Teekonsums auf die KRK-Inzidenz konnte nicht nachgewiesen werden.

- Gesüßte Getränke/Softdrinks

Zhang et al. (2010) und Schwingshackl et al. (2018) untersuchten die Zusammenhänge zwischen dem Konsum gesüßter Getränke/Softdrinks und der KRK-Inzidenz. In den Ergebnissen beider gepoolten Arbeiten wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Konsum von Softdrinks oder gesüßten Getränken und dem Auftreten eines KRK beschrieben. Es ist also davon auszugehen, dass die Karzinominzidenz nicht durch diese Getränkegruppe beeinflusst wird.

Merke: Ein Einfluss auf die KRK-Inzidenz durch den Konsum gesüßter Getränke oder Softdrinks wurde nicht nachgewiesen.

- Alkohol

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln zu den Karzinomen, wird auch hier zu Beginn auf die Mengendefinition des National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2015) verwiesen. Die Alkoholmenge eines Standardgetränks beträgt 12-14 Gramm. Die Menge an Alkohol in knapp 350 ml Bier, 150 ml Wein und 40 ml an Spirituosen ist dabei identisch. Eine bessere Vergleichbarkeit bei teilweise unterschiedlichen Einheiten wie „Drinks/Tag“ oder „Gramm/Tag“ ist somit gegeben.

Die S3-Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie 2019a) empfiehlt zur Reduktion der KRK-Inzidenz eine (generelle) Limitierung des Alkoholkonsums:

S3-Leitlinie: Zur Reduktion des Risikos eines KRK sollte der Alkoholkonsum limitiert werden. (*Empfehlungsgrad B; Evidenzstufe 2a*)

Eine genaue Mengenempfehlung wurde nicht abgegeben. Im Hintergrundtext wurde beschrieben, dass bereits eine Alkoholaufnahme von 100 g wöchentlich (dies entspricht zirka 7-8 alkoholischen Getränken/Woche beziehungsweise etwa einem Getränk pro Tag) mit einem signifikanten Anstieg (um zirka 15%) sowohl des Kolon- als auch des Rektumkarzinomrisikos zusammenhing. Dies basiert auf der Dose-Response-Metaanalyse von Moskal et al. (2007), in der allerdings keine Referenzkategorie beziehungsweise keine kategorisierte Untersuchung verschiedener Aufnahmemengen zu finden war. Bei der Durchsicht der Arbeit von Moskal et al. war nicht zu ermitteln, womit die 100 g Alkohol pro Woche verglichen wurden.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurde darauf verzichtet erneut darzustellen, dass ein hoher Alkoholkonsum möglicherweise die KRK-Inzidenz ungünstig beeinflusst. Vielmehr wurde überprüft, inwiefern oder ob sich verschiedene Mengen des Alkoholkonsums unterschiedlich auf das Karzinomaufreten auswirken.

In einer Metaanalyse von Fedirko et al. (2011) fand eine differenzierte Untersuchung der Zusammenhänge verschieden stark ausgeprägter Konsumkategorien von

Alkohol und der KRK-Inzidenz statt. Insgesamt wurden 27 Kohortenstudien und 34 Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen. Die Tabelle 68 fasst die Ergebnisse zusammen.

Tab. 68 – Einfluss des Alkoholkonsums auf die KRK-Inzidenz, Ergebnisse der Metaanalyse von Fedirko et al. (2011)	
Untersuchte Kategorien des Alkoholkonsums	Ergebnisse (95% KI)
Konsum versus kein Konsum	Positive Korrelation zwischen einem vorhandenen Alkoholkonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 1,12 (1,06-1,19)
Leichter Alkoholkonsum ($\leq 12,5$ g/d; ≤ 1 Getränk/d) versus kein Konsum	Keine signifikanten Zusammenhänge
Moderater Alkoholkonsum (12,6-49,9 g/d; 2-3 Getränke/d) versus kein Konsum	Positive Korrelation zwischen einem moderaten Alkoholkonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 1,21 (1,13-1,28)
Schwerer Alkoholkonsum (≥ 50 g/d; ≥ 4 Getränke/d) versus kein Konsum	Positive Korrelation zwischen einem schweren Alkoholkonsum und der KRK-Inzidenz. RR = 1,52 (1,27-1,81)

Wie von Fedirko et al. gezeigt wurde, steigerte ein moderater Alkoholkonsum von zirka 2-3 alkoholischen Getränken pro Tag die relative Inzidenz des KRK. Es ist ebenfalls anzunehmen, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit bei höheren Mengen weiter ansteigt, wie beim „schweren Alkoholkonsum“ deutlich wurde. Ab einem moderaten Konsum bestand sowohl bei Kolon- als auch bei Rektumkarzinomen eine positive Korrelation mit der Inzidenz beider Karzinome. Auch die getrennte Untersuchung nach Studiendesign bestätigte die Korrelationen sowohl für die eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien als auch für die Kohortenstudien bei moderatem oder schwerem Alkoholkonsum.

Interessanterweise bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem leichten Alkoholkonsum von bis zu einem Getränk pro Tag, sodass die Arbeit von Fedirko et al. den Hintergrundtext der Leitlinie nicht vollständig unterstützt. Es ist nicht gesichert, dass bereits ein geringer, beispielsweise nicht-täglicher Alkoholkonsum (≤ 1 Getränk/d), die KRK-Inzidenz maßgeblich beeinflusst. In zukünftigen Studien wäre dies wichtig zu prüfen. Anhand der vorliegenden Daten kann empfohlen werden, dass langfristig nicht mehr als zwei alkoholische Getränke pro Tag konsumiert werden sollten.

Merke: Es bestehen starke Hinweise darauf, dass ein hoher Alkoholkonsum mit einer erhöhten KRK-Inzidenz zusammenhängen kann. Ein langfristiger Konsum von mehr als zwei Getränken pro Tag sollte vermieden werden.

Bei einem leichten Konsum von weniger als einem Getränk pro Tag sind die Zusammenhänge nicht eindeutig und sollten weiter überprüft werden.

Ernährungsmuster

Um einen praxisnahen Bezug herzustellen, werden nun die Ergebnisse aus Studien zusammengefasst, in denen die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Ernährungsmustern oder Diätformen und der KRK-Inzidenz untersucht wurden. Es wurden zu diesem Thema insgesamt vier Arbeiten (Erben et al. 2018; Garcia-Larsen et al. 2019; Godos et al. 2017a; Mehta et al. 2017) gefunden.

„Gesundes“ und „westliches“ Ernährungsmuster

In einer gepoolten Kohortenstudie (Mehta et al. 2017) und einer Metaanalyse (Garcia-Larsen et al. 2019) wurden die Zusammenhänge zweier Diätmuster und der KRK-Inzidenz untersucht. In beiden Arbeiten wurde ein „gesundes“ und ein in der Tendenz vergleichsweise ungesundes, „westliches“ Muster beschrieben.

Mehta et al. fassten dazu die Daten aus zwei groß angelegten amerikanischen Studien zusammen. Die weibliche Population wurde aus der Nurses' Health Study (NHS) und die männlichen Studienteilnehmer stammen aus der Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Aus den insgesamt 137.217 Studienteilnehmern ergab sich nach zirka 32 Jahren des Follow-ups eine Gesamtzahl von 3.260 KRK-Patienten.

In die Metaanalyse von Garcia-Larsen et al. wurden insgesamt 28 Arbeiten (davon 16 Kohortenstudien, zehn Fall-Kontroll-Studien und zwei Querschnittsstudien) eingeschlossen.

Die Beschreibungen des „gesunden“ beziehungsweise des „westlichen“ Musters waren in beiden Arbeiten sehr ähnlich. Eine Darstellung der Diätweisen und der Ergebnisse der beiden Arbeiten findet sich in der folgenden Tabelle 69.

Tab. 69 – Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Diät mit der KRK-Inzidenz; entnommen und angepasst nach Mehta et al. (2017) und Garcia-Larsen et al. (2019)	
Gesundes Muster	Westliches Muster
Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von: <ul style="list-style-type: none"> • Obst und Gemüse • Vollkornprodukten • Fisch • Geflügel • Fettreduzierten Milchprodukten 	Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von: <ul style="list-style-type: none"> • Roten oder verarbeiteten Fleischprodukten • Hoch-fetthaltigen Milchprodukten (zum Beispiel Vollmilch oder Sahne) • Raffinierten Getreideprodukten (zum Beispiel Weißbrot oder Cornflakes) • Kartoffeln • Süßigkeiten oder Nachtische
Ergebnisse (höchste versus niedrigste Adhärenz an das entsprechende Muster):	
Inverse Korrelationen zwischen einer hohen Adhärenz an das gesunde Muster und der KRK-Inzidenz. <u>Garcia-Larsen et al. (Metaanalyse):</u> RR = 0,76; 95% KI: 0,68-0,86 <u>Mehta et al. (gepoolte Kohortenstudie):</u> RR = 0,86; 95% KI: 0,77-0,95; P = 0,01	Positive Korrelationen zwischen einer hohen Adhärenz an das westliche Muster und der KRK-Inzidenz. <u>Garcia-Larsen et al. (Metaanalyse):</u> RR = 1,25; 95% KI: 1,11-1,40 <u>Mehta et al. (gepoolte Kohortenstudie):</u> RR = 1,31; 95% KI: 1,15-1,48; P <0,0001

Wie beide Arbeiten übereinstimmend zeigten, war eine gesunde Ernährungsweise eher mit einer geringeren KRK-Inzidenz assoziiert. Die tendenziell eher ungesunde, „westliche“ Diät korrelierte mit einem erhöhten Karzinomaufreten (Garcia-Larsen et al. 2019; Mehta et al. 2017).

In der Metaanalyse von Garcia-Larsen et al. war die inverse Korrelation beim gesunden Muster beziehungsweise die positive Korrelation beim westlichen Muster in der getrennten Auswertung nach Studiendesign sowohl für Fall-Kontroll-Studien

als auch für die eingeschlossenen Kohortenstudien persistent (Daten hier nicht dargestellt).

In beiden Arbeiten fand auch eine Unterscheidung zwischen Kolon- und Rektumkarzinomen statt, wobei die Ergebnisse hierbei nicht übereinstimmend waren. Eine genaue Aussage, ob die Inzidenz von Kolon- beziehungsweise Rektumkarzinomen unterschiedlich beeinflusst wird, ist somit nicht möglich.

Merke: Die Datenlage deutet darauf hin, dass eine gesunde Ernährungsweise mit einem geringeren KRK-Auftreten zusammenhängt. Eine tendenziell ungesunde, „westliche“ Diät hingegen korrelierte mit einer erhöhten KRK-Inzidenz.

Vegetarische Diäten:

In zwei Arbeiten wurden die Zusammenhänge zwischen vegetarischen Diäten und der Inzidenz kolorektaler Neoplasien untersucht.

Godos et al. (2017a) verglichen in ihrer Metaanalyse aus drei Kohortenstudien verschiedene fleischarme und vegetarische Diäten mit einer nicht-vegetarischen Lebensweise im Hinblick auf die KRK-Inzidenz. Das Auftreten eines KRKs wurde durch eine streng vegetarische Diät mit dem kompletten Verzicht auf Fleischprodukte nicht signifikant beeinflusst. Es zeigten sich allerdings inverse Korrelationen bei einer pesco-vegetarischen (Verzicht auf Fleisch, nicht jedoch auf Fisch) und bei einer semi-vegetarischen (Fleischkonsum $\leq 1x$ pro Woche aber $\geq 1x$ pro Monat) Diät. Die relativen Risiken der Karzinomentwicklung im Vergleich zur nicht-vegetarischen Diät betragen für die pesco-vegetarische Diät 0,67 (95% KI: 0,53-0,83) und für die semi-vegetarische Diät 0,86 (95% KI: 0,79-0,94).

In einer deutschen Querschnittstudie von Erben et al. (2018) wurden die Zusammenhänge zwischen einer vegetarischen und einer semi-vegetarischen Ernährung mit dem Risiko der Entwicklung fortgeschrittener kolorektaler Neoplasien (Adenome >1 cm, high-grade Dysplasien und Karzinome) untersucht. Insgesamt wurden 14.309 Teilnehmer eines deutschen Studienkollektivs eingeschlossen, wovon 1.561 Menschen eine fortgeschrittene kolorektale Neoplasie hatten. Es ergaben sich keine signifikanten Korrelationen zwischen einer vegetarischen

beziehungsweise einer semi-vegetarischen Diät und dem Vorliegen kolorektaler Neoplasien.

Beide Arbeiten zeigten also, dass die streng vegetarische Lebensweise wahrscheinlich keinen Vorteil hinsichtlich der KRK-Inzidenz hat. Es fanden sich in der Metaanalyse sogar Hinweise darauf, dass Diäten mit „wenig“ Fleisch beziehungsweise Fisch das relative Risiko eher günstig beeinflussen könnten (Erben et al. 2018; Godos et al. 2017a).

Auch im Kapitel zum Fleisch ergaben sich insbesondere beim nicht-verarbeiteten Fleisch teils widersprüchliche Korrelationen. Ein maßvoller Fleischkonsum (zum Beispiel ein nicht-täglicher Konsum) sollte einen vernünftigen Mittelweg darstellen und sich nicht maßgeblich auf die KRK-Inzidenz auswirken.

Merke: Ein Einfluss einer streng vegetarischen Diät auf die KRK-Inzidenz konnte nicht nachgewiesen werden. Bei fleischreduzierten Ernährungsweisen (pesco- oder semi-vegetarische Diäten) bestanden Hinweise auf inverse Korrelationen, die jedoch zunächst reproduziert werden sollten.

3.2.5.4 Konsequenzen / Fazit für die Praxis

- Ein hoher Alkoholkonsum (langfristiger Konsum von mehr als zwei alkoholischen Getränken pro Tag) kann zu einem erhöhten Auftreten kolorektaler Karzinome führen und sollte vermieden werden. Bei einem geringeren Konsum (zum Beispiel einer Zufuhr von ≤ 1 Getränk pro Tag bzw. einem nicht täglichen Konsum) waren die Zusammenhänge nicht eindeutig.
- Ein hoher Konsum von verarbeitetem Fleisch kann die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms erhöhen. Es wird eine Limitation des Konsums auf maximal 80-120 g/d vorgeschlagen. Bei nicht-verarbeitetem Fleisch waren die Korrelationen weniger stark ausgeprägt und teils nicht eindeutig.
 - Eine rein vegetarische Ernährungsweise korrelierte nicht invers mit dem kolorektalen Karzinomrisiko.
- Ein hoher Ballaststoffkonsum (vornehmlich aus Getreide- und Vollkornprodukten) kann die KRK-Inzidenz verringern. Eine Aufnahme von mindestens 30 g/d wird empfohlen.
- Eine erhöhte Aufnahme von Milchprodukten (vor allem Milch per se) kann die KRK-Inzidenz verringern. Die Zufuhr von mindestens einem Glas Milch pro Tag (entspricht zirka 200-240 ml) kann empfohlen werden.
 - Eine hohe Kalziumaufnahme (zum Beispiel >1000 mg/d) kann möglicherweise die KRK-Inzidenz verringern. Ein klarer Vorteil durch supplementiertes Kalzium wurde nicht nachgewiesen.
- Ein erhöhter Obst- und Gemüsekonsum kann möglicherweise das Risiko eines kolorektalen Karzinoms senken. Täglich sollten mindestens 2-3 Portionen (160-260 g/d) an Obst und Gemüse zugeführt werden.
 - Vorteile einzelner Sorten (zum Beispiel Lauchgemüse oder Hülsenfrüchte) konnten nicht ermittelt werden.
- Sonstige Nährstoffe, die die Inzidenz beeinflussen, konnten nicht identifiziert werden.
 - Bei der Folsäurezufuhr ergaben sich unklare Zusammenhänge, die es zukünftig zu überprüfen gilt.
 - Ein günstiger Einfluss von vitaminhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln auf die KRK-Inzidenz konnte nicht nachgewiesen werden.

4 Diskussion

Da die nationalen und internationalen Leitlinien zur Primärprävention der untersuchten malignen Tumore auf Basis von Ernährungsregimen nur wenige Empfehlungen lieferten, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das Ziel war es, ernährungsbezogene Risikofaktoren der Karzinome zu identifizieren und diese in Bezug zu den aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Primärprävention der Tumore zu setzen. Empfehlungen zur Ernährung im Rahmen der Nachsorge beziehungsweise im postoperativen Setting wurden in den nationalen und internationalen Leitlinien bereits hinreichend beschrieben und waren nicht Teil der Untersuchung.

Gemeinsame ernährungsassoziierte Risikofaktoren:

Bei allen Karzinomen wurde deutlich, dass neben der Ernährung die „klassischen“ Risikofaktoren, wie Adipositas, Rauchen, das Vorliegen eines Diabetes mellitus und körperliche Inaktivität, eine wesentliche Rolle spielen. Der grundlegende gemeinsame Mechanismus besteht dabei in einer erhöhten systemischen Entzündungsaktivität. Über die Dysregulation diverser Signalwege entstehen Zellschädigungen, was das Auftreten von Tumorerkrankungen begünstigt (Greten und Grivennikov 2019; Singh et al. 2019). Generell sollte (neben Lebensstilveränderungen, wie einer Nikotinkarenz oder der Steigerung der körperlichen Aktivität) eine gesunde und ausgewogene Ernährung empfohlen werden, da diese zum Beispiel das Auftreten der Risikofaktoren, wie Adipositas und des Diabetes mellitus, verringern kann.

Vergleich der Empfehlungen der DGE mit den karzinomspezifischen Ergebnissen:

Die DGE publizierte bereits im Jahr 2014 die „Lebensmittelbezogenen Ernährungsempfehlungen für Deutschland“, die eine gesunde und ausgewogene Lebensweise darstellen. Diese Empfehlungen sind nicht spezifisch für die Prävention von Krebserkrankungen. Sie dienen dazu, in der Allgemeinbevölkerung die Inzidenz von Krankheiten zu reduzieren. In der folgenden Tabelle 70 sind die Kernaussagen der DGE sowie die karzinomspezifischen Ergebnisse gegenübergestellt.

Tab. 70 – Vergleich zwischen empfohlenen Nährstoffen und Lebensmitteln der DGE und den Ergebnissen zum Einfluss auf die Karzinominzidenz in der vorliegenden Untersuchung

Lebensmittel	Empfehlung der DGE	Ergebnisse zur Inzidenz der Karzinome
Ballaststoffe und Getreideprodukte	200-300 g/d an Brot 30 g/d an Ballaststoffen	Die HCC- und KRK-Inzidenz wurde durch eine hohe Aufnahme verringert. Eine Zufuhr von 30 g/d an Ballaststoffen vornehmlich aus Vollkornprodukten wird empfohlen.
Salz	Maximal 6 g/d	Zur Verringerung der Magenkarzinominzidenz sollte die tägliche Salzzufuhr <5-6 g/d betragen.
Obst und Gemüse	250 g/d an Obst (2 Portionen) 400 g/d an Gemüse (3 Portionen)	Die ESCC- und KRK-Inzidenz wurde durch einen hohen Konsum verringert. Für die übrigen untersuchten Tumore waren die Korrelationen nicht konstant.
Milchprodukte	200-250 g/d an Milch (-produkten) 50-60 g/d an Käse	Die KRK-Inzidenz könnte durch ein Glas Milch pro Tag verringert werden. Über größere Mengen besteht Unsicherheit.
Fleisch und Fisch	300-600 g/Woche an fettarmem Fleisch oder Wurst 80-150 g/Woche an fettarmem Fisch Weißes Fleisch (z.B. Geflügel) sei rotem Fleisch vorzuziehen	Ein hoher Konsum von verarbeitetem Fleisch (z.B. Wurst) wirkt sich stärker auf die Inzidenz der untersuchten Tumore aus als ein hoher Konsum von nicht-verarbeitetem (rotem) Fleisch. Hinsichtlich der KRK-Inzidenz sollte der Konsum von verarbeitetem Fleisch auf 80-120 g/d limitiert werden. Der Fisch- oder Geflügelkonsum konnte nicht zu dem Auftreten der untersuchten Karzinome korreliert werden.
Flüssigkeiten	Mindestens 1,5 l/d vornehmlich Wasser oder Tee	Die Flüssigkeitszufuhr an sich war nicht Teil der vorliegenden Untersuchung. Ein hoher Teekonsum zeigte keine klare Verringerung der Inzidenz aller untersuchten Tumore. Ein Konsum von zirka 3 Tassen Kaffee pro Tag kann zur Reduktion der HCC-Inzidenz beitragen.
Alkohol	Richtwerte: Frauen: 10 g/d Männer: 20 g/d	Ein maßvoller, nicht täglicher Alkoholkonsum steigerte die Inzidenz aller untersuchten Karzinome nicht eindeutig. Ein täglicher Konsum von mehr als 1-2 Getränken pro Tag (12-24 g/d) sollte allerdings vermieden werden. Beim ESCC und beim Pankreaskarzinom spielten Spirituosen eine größere Rolle als Bier oder Wein.

Legende: DGE = Deutsche Gesellschaft für Ernährung; HCC = hepatozelluläres Karzinom; KRK = kolorektales Karzinom; ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Reduktion der Inzidenz von Tumorerkrankungen durch Ernährungsmuster:

In der Literaturrecherche konnten vorteilhafte Ernährungsmuster identifiziert werden. Im Vordergrund stand dabei eine „gesunde Ernährung“, die mit einer verringerten Inzidenz der untersuchten Krankheitsbilder korrelierte (Bertuccio et al. 2013; Garcia-Larsen et al. 2019; Liu et al. 2014; Lu et al. 2017; Mehta et al. 2017). Dabei werden vor allem Obst und Gemüse, Vollkornprodukte sowie fettreduzierte Milchprodukte zu sich genommen. An die Stelle von rotem oder verarbeitetem Fleisch rücken zum Beispiel Fisch oder Geflügelprodukte. Auch die Empfehlungen der DGE (vgl. Kapitel 3.1 oder Tab. 70) stellen eine gesunde Ernährungsweise dar, sodass diese Ernährungsanleitung (unter Beachtung der Anmerkungen zur Karzinominzidenz) als gute Grundlage zur Reduktion des Auftretens viszeraler Tumore dienen könnte. Eine „westliche Diät“ (siehe Tab. 71) hingegen bildete einen Gegenpol zur gesunden Ernährungsweise. Sie korrelierte eher mit einer erhöhten Karzinominzidenz und der Konsum der darin beinhalteten Lebensmittel sollte nur in Maßen stattfinden.

Tab. 71 – Darstellung eines gesunden und eines westlichen Ernährungsmusters	
Gesundes Muster → sollte favorisiert werden	Westliches Muster → sollte vermieden werden
<p>Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frischem Obst und Gemüse • Ballaststoffen und Vollkornprodukten • Fisch • Geflügel • Fettreduzierten Milchprodukten <p>Charakterisiert durch eine geringe Zufuhr von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochfetthaltigen Lebensmitteln • Verarbeiteten Lebensmitteln • Rotem oder verarbeitetem Fleisch 	<p>Charakterisiert durch eine hohe Zufuhr von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roten oder verarbeiteten Fleischprodukten • Hoch-fetthaltigen Milchprodukten (zum Beispiel Vollmilch oder Sahne) • Raffinierten Getreideprodukten (zum Beispiel Weißbrot oder Cornflakes) • Süßigkeiten oder Nachtische <p>Charakterisiert durch eine geringe Zufuhr von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obst und Gemüse • Ballaststoffen

Eine mediterrane Diät ist bekannt für protektive Einflüsse auf das Herz-Kreislauf-Risiko und wurde als ideale Ernährungsweise für die kardiovaskuläre Gesundheit beschrieben (Martinez-Gonzalez et al. 2019). Für Krebserkrankungen wurde gezeigt, dass sich eine mediterrane Diät zumindest nicht negativ auswirkt (Du et al. 2019; Li et al. 2013b; Ma et al. 2019b; Molina-Montes et al. 2017; Schwingshackl und Hoffmann 2014; Turati et al. 2014c). Da Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste und Tumorerkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland darstellen (Statistisches Bundesamt 2022), ist die mediterrane Ernährung insbesondere aufgrund der Unbedenklichkeit hinsichtlich des Karzinomauftretens und für das Gesamtüberleben (wenn dazu noch die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betrachtet werden) eine sinnvolle Diätweise. Weitere „kardioprotektive“ Ernährungsweisen, wie die DASH-Diät oder eine Diät gemessen am AHEI-2010, bilden im Kern ebenfalls eine gesunde Lebensweise ab und sind, was das Karzinomrisiko angeht, unbedenklich (Larsson et al. 2017; Ma et al. 2019b).

4.1 Limitationen

Die vorliegende Arbeit wird durch die Qualität der eingeschlossenen Studien limitiert, deren Ergebnisse in einem hohen Prozentsatz unsicher sind. Für eine evidenzbasierte Empfehlung mit hoher Aussagekraft werden gemäß des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (2009) im besten Falle randomisiert-kontrollierte Studien genutzt. Diese bilden den Goldstandard der medizinischen Forschung ab. Außer bei der Anwendung von Nahrungsergänzungsmitteln, ist diese Form des Studiendesigns allerdings für ernährungsmedizinische Fragestellungen unmöglich umzusetzen. Eine verblindete Vergleichsgruppe zu bilden, die zum Beispiel lediglich ein Placebo-Lebensmittel zuführt, wäre ethisch verwerflich. Weiterhin müssten die Teilnehmer über einen langen Zeitraum entsprechend der Karzinomentwicklung verfolgt werden, um die entsprechenden Effekte auch messen zu können, was in der Praxis nicht machbar ist.

Die zitierten Studien beruhen demnach weitestgehend auf Fragebögen (in Form von Food Frequency Questionnaires; FFQ), mit den entsprechenden methodischen Unzulänglichkeiten, um Rückschlüsse auf die Ernährung zu ziehen. Es gibt eine Vielzahl an FFQs, die typischerweise >100 Items enthalten und sich teilweise

unterscheiden. Den Goldstandard eines FFQs gibt es nicht (Cade et al. 2002). Sämtliche FFQs haben den Nachteil, dass sie Verzerrungseffekten unterliegen. Teilweise wird die Ernährung über den letzten Monat, teilweise aber auch über das letzte Jahr gemessen, was von vornherein nicht ausreichend ist. Ein Self-Reporting-Bias, also die Abweichung zwischen den angegebenen Aufnahmemengen von den „wahren“ Zufuhrmengen, ist nie auszuschließen. Insbesondere, wenn die Ernährung über einen langen Zeitraum gemessen wird, ist es eher unwahrscheinlich, dass die einzelnen Items korrekt erinnert und angegeben werden (Althubaiti 2016; Shim et al. 2014). Diesen Verzerrungseffekten kann bis zu einem gewissen Grad durch eine hohe Anzahl an eingeschlossenen Probanden entgegengewirkt werden. Im Vergleich zu kardiovaskulären Erkrankungen, bei denen aufgrund der bekannten allgemeinen Risikofaktoren ein großes Studien- und Fallkollektiv eher rekrutiert werden kann, ist dies bei den verschiedenen Krebserkrankungen erschwert, weil andere Risikofaktoren als die Ernährung im Vordergrund stehen.

Die Metaanalysen kompensieren die Verzerrungen der FFQs teilweise. Es lassen sich, da in den Einzelstudien teils verschiedene Fragebögen genutzt wurden, die unterschiedlich standardisiert und validiert wurden, allerdings nur schwer Rückschlüsse auf die tatsächlich zugeführten Mengen in der Zeiteinheit ziehen. Der Großteil der hier ausgewählten Metaanalysen gibt somit vor allem grundlegende Tendenzen an (Stewart und Parmar 1993). Genauere Angaben zum Beispiel zu den Konsummengen, die für den Patienten am Ende interessant sind, können nur aus Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien abgeleitet werden.

Umgang mit den Limitationen und Empfehlung von Konsummengen:

Da die Metaanalysen quantitativ einen höheren Evidenzgehalt als Einzelstudien haben, wurde in der vorliegenden Untersuchung deren Aussagekraft höher bewertet als Ergebnisse, die sich aus einer einzelnen retro- oder prospektiven Studie ergaben.

Um auch Empfehlungen zur Konsummenge geben zu können, wurden die unterschiedlichen hohen beziehungsweise niedrigen Aufnahmekategorien der einzelnen Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien durch Prüfung der eingeschlossenen Einzelstudien ermittelt. Es ergaben sich hieraus hohe

beziehungsweise niedrige Aufnahmespannweiten, die in den Ergebnissen beschrieben wurden.

Die Ergebnisse aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Metaanalysen spielten eine untergeordnete Rolle, da die Metaanalysen aufgrund der fehlenden Primärdaten keine repräsentativen Vergleichsgruppen hatten. Die Dosis-Wirkungs-Beziehung beschreibt dann lediglich eine Steigerung der Aufnahme um X mg/d von einer unbekanntem Baseline-Zufuhr. Eine Ausnahme bildete hier teilweise der Alkoholkonsum, da die Referenzkategorien der Einzelstudien in der Regel aus Nicht-Konsumenten gebildet wurden (somit ergibt sich auch in der Metaanalyse eine Referenzkategorie aus Nicht-Konsumenten).

Die Angabe der Aufnahmebereiche war somit der einzige Weg, zu der Karzinominzidenz in Abhängigkeit von der Menge der Nahrungs- oder Nährstoffzufuhr, Stellung zu nehmen.

4.2 Konsequenzen für weitere Studien

Viele Arbeiten verglichen die Kategorien „hohe Zufuhr“ versus „niedrige Zufuhr“, wobei die niedrige Zufuhr die Referenzkategorie bildete. In wenigen Arbeiten wurde allerdings auch die Reduktion der Aufnahme eines bestimmten Lebensmittels in Relation zur Karzinominzidenz gesetzt. Die Frage wäre folglich: *„Verringert sich die Karzinominzidenz, wenn bestimmte Lebensmittel seltener konsumiert werden?“* Dieser Frage sind die hier zitierten Untersuchungen nur vereinzelt nachgegangen.

Ein Beispiel sind die häufig in der Laienpresse diskutierten Ernährungsempfehlungen von Hundertjährigen. So heißt es in Google: „Hundertjährige essen keine Burger mit Pommes Frites, sie kaufen keine Tiefkühlpizzen und wärmen auch keine Fertiggerichte in der Mikrowelle auf. [...] Die Menschen essen hauptsächlich Bohnen, Gemüse, Nüsse, Vollkornprodukte und Gewürze aus ihren eigenen Gärten. Viele ernähren sich vegetarisch, manche essen Fleisch, allerdings selten.“ (Hundt o. D.)

Studien, die anamnestisch über die Ernährungsweise von sehr alten Menschen mit Hinblick auf die Karzinominzidenz berichteten, wurden allerdings nicht gefunden.

5 Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ernährungsbezogene Risikofaktoren bei der Inzidenz maligner Tumore des Gastrointestinaltrakts zu identifizieren sowie die Ergebnisse in Bezug zu den Ernährungsempfehlungen nationaler und internationaler Leitlinien zu setzen.

Methodik: Es wurde eine Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank für den Zeitraum von 2010 bis 2020 durchgeführt. Beschränkt wurde die Erhebung auf Metaanalysen, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien zu Karzinomen von Ösophagus, Magen, Leber und Gallenwegen, Pankreas und dem Kolorektum. Folgende Schlagwörter wurden verwendet: „cancer“ (karzinomspezifisch) und „diet“, „consumption“ oder „intake“. Es wurden insgesamt 137 Metaanalysen, 10 gepoolte Studien, 43 Kohortenstudien, 5 Fall-Kontroll-Studien und eine Querschnittsstudie identifiziert und eingeschlossen.

Ergebnisse: Eine hohe Zufuhr von Ballaststoffen (vornehmlich aus Vollkornprodukten) kann die Inzidenz des hepatozellulären Karzinoms (HCC) und die des kolorektalen Karzinoms (KRK) verringern. Es wird eine tägliche Aufnahme von 30 g/d empfohlen. Die tägliche Aufnahme von weniger als 5-6 g Salz kann die Magenkarzinominzidenz verringern. Ein hoher Konsum von Obst- und Gemüse senkte die Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und das KRK-Auftreten, während bei den anderen untersuchten Karzinomen die Zusammenhänge nicht konstant waren. Die Zufuhr von einem Glas Milch pro Tag könnte die KRK-Inzidenz verringern, wobei bei größeren Mengen Unsicherheiten bestanden. Insbesondere ein hoher Konsum von verarbeitetem Fleisch (z.B. Wurst oder Schinkenprodukten) wirkte sich stärker auf das Auftreten der untersuchten Tumore aus als ein hoher Konsum von nicht-verarbeitetem Fleisch. Eine Aufnahme von 80-120 g/d an verarbeitetem Fleisch sollte zur Vermeidung eines KRK nicht überschritten werden. Eine moderate tägliche Kaffeezufuhr von zirka 3 Tassen pro Tag kann die Inzidenz des HCC verringern. Ein maßvoller und nicht täglicher Alkoholkonsum erhöhte das Auftreten der untersuchten Karzinome nicht eindeutig. Eine Zufuhr von mehr als 1-2 alkoholischen Getränken pro Tag sollte jedoch vermieden werden.

Konsequenzen: Eindeutige Ernährungsregime, die das Auftreten eines Karzinoms im Gastrointestinaltrakt vermeiden lassen, gibt es nicht. Jedoch stellen gesunde

Ernährungsmuster, wie insbesondere eine mediterrane Ernährung, aufgrund der Unbedenklichkeit eine sinnvolle Diätweise dar. Weitere Ernährungsweisen, wie der dietary approach to stop hypertension (DASH-Diät) oder eine Diät gemessen am alternate healthy eating index (AHEI-) 2010, bilden im Kern ebenfalls eine gesunde Lebensweise ab und sind, was das Karzinomrisiko angeht, unbedenklich.

6 Summary

Objective: The aim of this study was to identify dietary risk factors associated with the incidence of malignant tumors of the gastrointestinal tract and to relate these findings to the nutrition-related statements of national and international Guidelines.

Methods: A systematic literature search for articles published between 2010 and 2020 was conducted using the PubMed-Database. Meta-analyses, cohort studies, and case-control studies focusing on carcinomas of the esophagus, stomach, liver and bile ducts, pancreas, and colorectum were included. The Keywords included: "cancer" (specific to the site of the carcinoma) and "diet," "consumption," or "intake." A total of 137 meta-analyses, 10 pooled studies, 43 cohort studies, 5 case-control studies and one cross-sectional study were identified and included.

Results: High intake of fibers (primarily from whole grains) may decrease the incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) and colorectal carcinoma (CRC), with a recommended daily intake of 30 g/day. Daily intake of less than 5-6 g of salt may reduce gastric cancer incidence. High consumption of fruits and vegetables decreased the incidence of esophageal squamous cell carcinomas and CRC, while associations with other examined carcinomas were not consistent. Consumption of one glass of milk per day may reduce CRC incidence, although uncertainties exist regarding larger quantities. Particularly, high consumption of processed meats (e.g., sausage or ham products) has a stronger impact on the occurrence of examined carcinomas than high consumption of unprocessed meats. The intake of processed meat should be limited to 80-120 g/day to reduce CRC risk. Moderate daily coffee intake of approximately 3 cups per day may reduce HCC incidence. Moderate and non-daily alcohol consumption did not clearly increase the occurrence of the examined carcinomas. However, consumption of more than 1-2 alcoholic drinks per day should be avoided.

Conclusion: Definitive dietary regimens to prevent gastrointestinal tract carcinomas are lacking. However, healthy dietary patterns such as the Mediterranean Diet, primarily due to its safety profile, represent a useful dietary approach. Other dietary patterns such as the dietary approach to stop hypertension (DASH) diet or a diet based on the alternate healthy eating index (AHEI-) 2010 also reflect a healthy lifestyle and are safe in terms of carcinoma risk.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACPGBI	Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland
AEG-Tumor	Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs
AHEI-2010	Alternative Healthy Eating Index-2010
aMED	alternate Mediterranean Diet Score
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index (in kg/m ²)
bzw.	beziehungsweise
CCA	Cholangiozelluläres Karzinom
CUP-Panel	continuous update project-Panel (Expertengruppe des WCRF)
DASH-Diät	Dietary Approach to Stop Hypertension
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DEBInet	Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz
DII	Dietary Inflammatory Index
d.h.	das heißt
EAC	Adenokarzinom des Ösophagus

EASL	European Association for the Study of the Liver
EC	Ösophaguskarzinom
eCCA	extrahepatisches CCA
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESCC	Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FKJ	Feinnadelkatheterjejunostomie
FKS	Fall-Kontroll-Studie
GERD	Gastroösophageale Refluxerkrankung
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HP	<i>Helicobacter Pylori</i>
HpBCC	Helicobacter pylori-Biomarker Cohort Consortium
HPFS	Health Professionals Follow-up Study
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
iCCA	intrahepatisches CCA
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
inklud.	inkludiert
KI	Konfidenzintervall (95% KI)
KRA	Kolorektales Adenom
KRK	Kolorektales Karzinom

KS	Kohortenstudie
MA	Metaanalyse
mDASH	modified Dietary Approach to Stop Hypertension
MDS	Mediterranean Diet Score
MUFA	monounsaturated fatty acids; einfach-ungesättigte Fettsäuren
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NIH-AARP-Diet and Health Study	National Institutes of Health-American Association of Retired Persons- Diet and Health Study
NHS	Nurses' Health Study
o.D.	ohne Datum
OR	Odds Ratio
P	P-Wert
PanC4	Pancreatic Cancer Case-Control Consortium
PLC	Primary Liver Cancer; Primäres Leberkarzinom (Überlappungen aus HCCs und CCAs)
PEJ	Perkutane endoskopische Jejunostomie
PUFA	polyunsaturated fatty acids; mehrfach-ungesättigte Fettsäuren
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko/Risk Ratio
SFA	saturated fatty acids; gesättigte Fettsäuren
SMHS	Shanghai Men's Health Study

StoP-Project	Stomach cancer Pooling-Project
SWHS	Shanghai Women's Health Study
Tab.	Tabelle
vgl.	vergleiche
VITAL-Studie	VITamins And Lifestyle-Studie
WCRF	World Cancer Research Fund
WHO	World Health Organization

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Altersstandardisierte Inzidenzraten des Ösophaguskarzinoms (2018)	S. 20
Abbildung 2	Altersstandardisierte Inzidenzraten des Magenkarzinoms (2018)	S. 68
Abbildung 3	Mittlere Salz- und Natriumzufuhr in verschiedenen Regionen der Welt	S. 85
Abbildung 4	Altersstandardisierte Inzidenzraten des hepatozellulären Karzinoms (2018)	S. 118
Abbildung 5	Altersstandardisierte Inzidenzraten des Pankreaskarzinoms (2018)	S. 175
Abbildung 6	Altersstandardisierte Inzidenzraten des kolorektalen Karzinoms (2018)	S. 234

Tabellen

Tabelle 1	Empfehlungen zur täglichen Aufnahme verschiedener Lebensmittelgruppen entsprechend des „Ernährungskreises der DGE“	S. 15
Tabelle 2	Vitamin A-Gehalt verschiedener Lebensmittel	S. 33
Tabelle 3	Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Vitamin B6-Aufnahme und der Ösophaguskarzinominzidenz	S. 34
Tabelle 4	Vitamin B6-Gehalt verschiedener Lebensmittel	S. 35
Tabelle 5	Vitamin E-Gehalt verschiedener Lebensmittel	S. 39
Tabelle 6	Zusammenhänge zwischen der Obst- und Gemüsezufuhr und dem Auftreten eines EAC	S. 40
Tabelle 7	Einfluss der Aufnahme von Nüssen und Nussprodukten auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 45
Tabelle 8	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Fischkonsums auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 47
Tabelle 9	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von rotem Fleisch auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 49-50
Tabelle 10	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 53-54
Tabelle 11	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von alkoholischen Getränken auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 58

Tabelle 12	Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Ernährung und der Inzidenz eines ESCC	S. 62
Tabelle 13	Einfluss der Temperatur von Speisen/Getränken auf die Inzidenz eines Ösophaguskarzinoms	S. 66
Tabelle 14	Einfluss der Lipidzufuhr auf die Magenkarzinominzidenz	S. 79
Tabelle 15	Gehalt von gesättigten- und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren verschiedener Lebensmittel	S. 80
Tabelle 16	Cholesteringehalt verschiedener Lebensmittel	S. 82 und S. 187
Tabelle 17	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Salzzufuhr auf die Magenkarzinominzidenz	S. 83
Tabelle 18	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Vitaminaufnahme auf die Magenkarzinominzidenz	S. 88
Tabelle 19	Lebensmittel mit hohen Mengen an Vitamin A, C und E	S. 90
Tabelle 20	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Obst- und Gemüsekonsums auf die Magenkarzinominzidenz	S. 92
Tabelle 21	Einfluss der Nusszufuhr auf die Inzidenz eines (subcardialen) Magenkarzinoms, Ergebnisse aus den Kohortenstudien	S. 94

Tabelle 22	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von rotem Fleisch auf die Magenkarzinominzidenz	S. 97-98
Tabelle 23	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die Magenkarzinominzidenz	S. 99
Tabelle 24	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf die Magenkarzinominzidenz	S. 101
Tabelle 25	Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse einer Metaanalyse	S. 104
Tabelle 26	Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse einer gepoolten Studie	S. 105
Tabelle 27	Einfluss des Kaffeekonsums auf die Inzidenz eines Magenkarzinoms, Ergebnisse und Charakteristika aus fünf Metaanalysen	S. 108
Tabelle 28	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums eingelegter Lebensmittel auf die Magenkarzinominzidenz	S. 109
Tabelle 29	Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Diät und der Inzidenz eines Magenkarzinoms	S. 112
Tabelle 30	Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine mediterrane Diät und der Inzidenz eines Magenkarzinoms	S. 114
Tabelle 31	Charakteristika und Ergebnisse der Kohortenstudien zum Einfluss der Ballaststoff- und Vollkornproduktzufuhr auf die HCC-Inzidenz	S. 123-124

Tabelle 32	Ballaststoffgehalt verschiedener Lebensmittel	S. 125
Tabelle 33	Charakteristika und Ergebnisse der Kohortenstudien zum Einfluss des Fleischkonsums auf die HCC-Inzidenz	S. 132-133
Tabelle 34	Einfluss der Zufuhr von Milchprodukten auf die Inzidenz eines HCC	S. 137
Tabelle 35	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Alkoholkonsums auf die HCC-Inzidenz	S. 142
Tabelle 36	Charakteristika und Empfehlungen zu einer mediterranen Diät	S. 146
Tabelle 37	Aufnahmeempfehlungen des AHEI-2010	S. 148
Tabelle 38	Einfluss diverser Nährstoffe, Lebensmittel und Diäten (1 und 2) auf die Inzidenz primärer Lebertumoren	S. 152-153
Tabelle 39	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Alkoholkonsums auf die CCA-Inzidenz	S. 167
Tabelle 40	Aufnahmeempfehlungen der DASH-Diät und einer mediterranen Diät	S. 172
Tabelle 41	Einfluss verschiedener Diätmuster auf das Risiko eines CCA	S. 173
Tabelle 42	Einfluss der Aufnahme von Lipiden auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms	S. 187
Tabelle 43	Zinkgehalt verschiedener Lebensmittel	S. 189
Tabelle 44	Multivariable HRs in Abhängigkeit der Magnesiumaufnahme, Ergebnisse einer Kohortenstudie	S. 191
Tabelle 45	Magnesiumgehalt verschiedener Lebensmittel	S. 192

Tabelle 46	Einfluss der Aufnahme von Vitamin A auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 196
Tabelle 47	Einfluss der Aufnahme von Vitamin B ₆ und Vitamin B ₁₂ auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 197
Tabelle 48	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Folsäurezufuhr auf die Pankreaskarzinominzidenz	S. 198
Tabelle 49	Folsäuregehalt verschiedener Lebensmittel	S. 199
Tabelle 50	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Vitamin C-Aufnahme auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 201
Tabelle 51	Vitamin C-Gehalt verschiedener Lebensmittel	S. 203
Tabelle 52	Einfluss der Nusszufuhr auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms, Ergebnisse aus einer Metaanalyse und den eingeschlossenen Kohortenstudien	S. 210
Tabelle 53	Einfluss des Fleischkonsums auf das Risiko eines Pankreaskarzinoms	S. 217
Tabelle 54	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Kaffeekonsums auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 221
Tabelle 55	Einfluss des Alkoholkonsums auf die Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 226
Tabelle 56	Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Ernährung und der Inzidenz eines Pankreaskarzinoms	S. 230

Tabelle 57	Zusammenhänge zwischen der Ballaststoffzufuhr sowie verschiedenen Quellen von Ballaststoffen und der KRK-Inzidenz, Ergebnisse aus einer Metaanalyse	S. 242
Tabelle 58	Ballaststoffgehalt verschiedener Vollkorn und Getreideprodukte	S. 243
Tabelle 59	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Magnesiumzufuhr auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien	S. 248
Tabelle 60	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss der Kalziumzufuhr auf die KRK-Inzidenz	S. 250
Tabelle 61	Kalziumgehalt verschiedener Lebensmittel	S. 252
Tabelle 62	Charakteristika und Ergebnisse der Studien zum Einfluss der Folsäureaufnahme auf die Inzidenz kolorektaler Neoplasien	S. 255
Tabelle 63	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Obst- und Gemüsekonsums auf die KRK-Inzidenz	S. 260
Tabelle 64	Nicht-lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Obst- und Gemüsekonsum und der KRK-Inzidenz	S. 262
Tabelle 65	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von nicht-verarbeitetem rotem Fleisch auf die KRK-Inzidenz	S. 269
Tabelle 66	Charakteristika und Ergebnisse der Arbeiten zum Einfluss des Konsums von verarbeitetem Fleisch auf die KRK-Inzidenz	S. 271

Tabelle 67	Charakteristika und Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss des Konsums von Milchprodukten auf die KRK-Inzidenz	S. 275
Tabelle 68	Einfluss des Alkoholkonsums auf die KRK-Inzidenz, Ergebnisse einer Metaanalyse	S. 281
Tabelle 69	Zusammenhänge einer hohen Adhärenz an eine gesunde/westliche Diät mit der KRK-Inzidenz	S. 284
Tabelle 70	Vergleich zwischen den Aufnahmeempfehlungen der DGE zu verschiedenen Nährstoffen oder Lebensmitteln/Getränken und den spezifischen Ergebnissen zum Einfluss auf die Karzinominzidenz	S. 289
Tabelle 71	Darstellung eines gesunden und eines westlichen Ernährungsmusters	S. 290

9 Literaturverzeichnis

- Alexander, D. D., A. J. Miller, C. A. Cushing, and K. A. Lowe. 2010. 'Processed meat and colorectal cancer: a quantitative review of prospective epidemiologic studies', *Eur J Cancer Prev*, 19: 328-41.
- Althubaiti, A. 2016. 'Information bias in health research: definition, pitfalls, and adjustment methods', *J Multidiscip Healthc*, 9: 211-7.
- Andrici, J., and G. D. Eslick. 2015. 'Hot Food and Beverage Consumption and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis', *Am J Prev Med*, 49: 952-60.
- Aschner, M., and K. Erikson. 2017. 'Manganese', *Adv Nutr*, 8: 520-21.
- Asli, L. A., T. Braaten, A. Olsen, A. Tjonneland, K. Overvad, L. M. Nilsson, F. Renstrom, E. Lund, and G. Skeie. 2018. 'Potato consumption and risk of pancreatic cancer in the HELGA cohort', *Br J Nutr*, 119: 1408-15.
- Aune, D., D. S. Chan, R. Lau, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, and T. Norat. 2011a. 'Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies', *BMJ*, 343: d6617.
- . 2012a. 'Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies', *Cancer Causes Control*, 23: 521-35.
- Aune, D., D. S. M. Chan, A. R. Vieira, D. A. Navarro Rosenblatt, R. Vieira, D. C. Greenwood, J. E. Cade, V. J. Burley, and T. Norat. 2012b. 'Dietary fructose, carbohydrates, glycemic indices and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies', *Ann Oncol*, 23: 2536-46.
- Aune, D., R. Lau, D. S. Chan, R. Vieira, D. C. Greenwood, E. Kampman, and T. Norat. 2011b. 'Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies', *Gastroenterology*, 141: 106-18.
- . 2012c. 'Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies', *Ann Oncol*, 23: 37-45.
- Aviles-Gaxiola, S., C. Chuck-Hernandez, and S. O. Serna Saldivar. 2018. 'Inactivation Methods of Trypsin Inhibitor in Legumes: A Review', *J Food Sci*, 83: 17-29.
- Bae, J. M., and S. R. Shim. 2020. 'Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Epidemiological Study of Population-based Cohort Studies', *Asian Pac J Cancer Prev*, 21: 2793-98.
- Banales, J. M., V. Cardinale, G. Carpino, M. Marzioni, J. B. Andersen, P. Invernizzi, G. E. Lind, T. Folseraas, S. J. Forbes, L. Fouassier, A. Geier, D. F. Calvisi, J. C. Mertens, M. Trauner, A. Benedetti, L. Maroni, J. Vaquero, R. I. Macias, C. Raggi, M. J. Perugorria, E. Gaudio, K. M. Boberg, J. J. Marin, and D. Alvaro. 2016. 'Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 13: 261-80.
- Bao, Y., F. B. Hu, E. L. Giovannucci, B. M. Wolpin, M. J. Stampfer, W. C. Willett, and C. S. Fuchs. 2013. 'Nut consumption and risk of pancreatic cancer in women', *Br J Cancer*, 109: 2911-6.
- Barrubés, L., N. Babio, N. Becerra-Tomas, N. Rosique-Esteban, and J. Salas-Salvado. 2019. 'Association Between Dairy Product Consumption and Colorectal Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies', *Adv Nutr*, 10: S190-S211.

- Ben, Q., Y. Sun, R. Chai, A. Qian, B. Xu, and Y. Yuan. 2014. 'Dietary fiber intake reduces risk for colorectal adenoma: a meta-analysis', *Gastroenterology*, 146: 689-99 e6.
- Bertuccio, P., V. Rosato, A. Andreano, M. Ferraroni, A. Decarli, V. Edefonti, and C. La Vecchia. 2013. 'Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis', *Ann Oncol*, 24: 1450-8.
- Bo, Y., Y. Lu, Y. Zhao, E. Zhao, L. Yuan, W. Lu, L. Cui, and Q. Lu. 2016. 'Association between dietary vitamin C intake and risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis', *Int J Cancer*, 138: 1843-50.
- Bravi, F., C. Bosetti, A. Tavani, S. Gallus, and C. La Vecchia. 2013. 'Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 1413-21 e1.
- Brenner, Hermann, Petra Schrotz-King, Bernd Holleczeck, Alexander Katalinic, and Michael Hoffmeister. 2016. 'Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland', *Dtsch Arztebl International*, 113: 101-06.
- Bridgewater, J., P. R. Galle, S. A. Khan, J. M. Llovet, J. W. Park, T. Patel, T. M. Pawlik, and G. J. Gores. 2014. 'Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma', *J Hepatol*, 60: 1268-89.
- Cade, J., R. Thompson, V. Burley, and D. Warm. 2002. 'Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review', *Public Health Nutr*, 5: 567-87.
- Chen, G. C., Z. Pang, and Q. F. Liu. 2012. 'Magnesium intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies', *Eur J Clin Nutr*, 66: 1182-6.
- Chen, H., S. Qin, M. Wang, T. Zhang, and S. Zhang. 2015a. 'Association between cholesterol intake and pancreatic cancer risk: evidence from a meta-analysis', *Sci Rep*, 5: 8243.
- Chen, J., W. Jiang, L. Shao, D. Zhong, Y. Wu, and J. Cai. 2016. 'Association between intake of antioxidants and pancreatic cancer risk: a meta-analysis', *Int J Food Sci Nutr*, 67: 744-53.
- Chen, K., Q. Zhang, M. Peng, Y. Shen, P. Wan, and G. Xie. 2014. 'Relationship between tea consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis based on prospective cohort studies and case-control studies', *Eur J Cancer Prev*, 23: 353-60.
- Chen, Y., Y. Tong, C. Yang, Y. Gan, H. Sun, H. Bi, S. Cao, X. Yin, and Z. Lu. 2015b. 'Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies', *BMC Cancer*, 15: 449.
- Chiuve, S. E., T. T. Fung, E. B. Rimm, F. B. Hu, M. L. McCullough, M. Wang, M. J. Stampfer, and W. C. Willett. 2012. 'Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease', *J Nutr*, 142: 1009-18.
- Choi, Y., S. Song, Y. Song, and J. E. Lee. 2013. 'Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis', *World J Gastroenterol*, 19: 1020-9.
- Cui, L., L. Li, Y. Tian, F. Xu, and T. Qiao. 2018. 'Association between Dietary Vitamin E Intake and Esophageal Cancer Risk: An Updated Meta-Analysis', *Nutrients*, 10.
- D'Elia, L., G. Rossi, R. Ippolito, F. P. Cappuccio, and P. Strazzullo. 2012. 'Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies', *Clin Nutr*, 31: 489-98.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung. 2014. 'Lebensmittelbezogene Ernährungsempfehlungen in Deutschland'.

- . 2015. "Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten (2. Version 2015)." In: Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V.
- . 2021. 'Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr', Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., Zugriff am: 11.09.2021, 14:45 Uhr. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte>.
- Deutsches Ernährungsberatungs- & -informationsnetz. 2020. 'Nährwertangaben zu Lebensmitteln', Zugriff am: 10.07.2023, 15:00 Uhr. <https://www.ernaehrung.de/lebensmittel/>.
- Di, Y., L. Ding, L. Gao, and H. Huang. 2023. 'Association of meat consumption with the risk of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*, 23: 782.
- Dibaba, D., P. Xun, K. Yokota, E. White, and K. He. 2015. 'Magnesium intake and incidence of pancreatic cancer: the VITamins and Lifestyle study', *Br J Cancer*, 113: 1615-21.
- Dong, J., J. Zou, and X. F. Yu. 2011. 'Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies', *World J Gastroenterol*, 17: 1204-10.
- Du, S., Y. Li, Z. Su, X. Shi, N. L. Johnson, P. Li, Y. Zhang, Q. Zhang, L. Wen, K. Li, Y. Chen, X. Zhang, Y. Fei, and X. Ding. 2019. 'Index-based dietary patterns in relation to gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis', *Br J Nutr*. 1-11.
- Duarte-Salles, T., V. Fedirko, M. Stepien, K. Aleksandrova, C. Bamia, P. Lagiou, A. S. Laursen, L. Hansen, K. Overvad, A. Tjonneland, M. C. Boutron-Ruault, G. Fagherazzi, M. His, H. Boeing, V. Katzke, T. Kuhn, A. Trichopoulou, E. Valanou, M. Kritikou, G. Masala, S. Panico, S. Sieri, F. Ricceri, R. Tumino, H. B. Bueno-de-Mesquita, P. H. Peeters, A. Hjartaker, G. Skeie, E. Weiderpass, E. Ardanaz, C. Bonet, M. D. Chirlaque, M. Dorronsoro, J. R. Quiros, I. Johansson, B. Ohlsson, K. Sjöberg, M. Wennberg, K. T. Khaw, R. C. Travis, N. Wareham, P. Ferrari, H. Freisling, I. Romieu, A. J. Cross, M. Gunter, Y. Lu, and M. Jenab. 2015. 'Dietary fat, fat subtypes and hepatocellular carcinoma in a large European cohort', *Int J Cancer*, 137: 2715-28.
- Duarte-Salles, T., V. Fedirko, M. Stepien, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Lagiou, A. Lukanova, E. Trepo, K. Overvad, A. Tjonneland, J. Halkjaer, M. C. Boutron-Ruault, A. Racine, C. Cadeau, T. Kuhn, K. Aleksandrova, D. Trichopoulos, K. Tsiotas, P. Boffetta, D. Palli, V. Pala, R. Tumino, C. Sacerdote, S. Panico, H. B. Bueno-de-Mesquita, V. K. Dik, P. H. Peeters, E. Weiderpass, I. Torhild Gram, A. Hjartaker, J. Ramon Quiros, A. Fonseca-Nunes, E. Molina-Montes, M. Dorronsoro, C. Navarro Sanchez, A. Barricarte, B. Lindkvist, E. Sonestedt, I. Johansson, M. Wennberg, K. T. Khaw, N. Wareham, R. C. Travis, I. Romieu, E. Riboli, and M. Jenab. 2014. 'Dairy products and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition', *Int J Cancer*, 135: 1662-72.
- Elmadfa, I., and A. L. Meyer. 2019. *Ernährungslehre: 90 Abbildungen, 110 Tabellen; unter Mitarbeit von Dr. Alexa Meyer* (Verlag Eugen Ulmer: Stuttgart).
- Erben, V., P. R. Carr, B. Holleccek, C. Stegmaier, M. Hoffmeister, and H. Brenner. 2018. 'Dietary patterns and risk of advanced colorectal neoplasms: A large population based screening study in Germany', *Prev Med*, 111: 101-09.
- Fan, H., J. Kou, D. Han, P. Li, D. Zhang, Q. Wu, and Q. He. 2015. 'Association between vitamin C intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies', *Sci Rep*, 5: 13973.

- Farrow, B., and B. M. Evers. 2002. 'Inflammation and the development of pancreatic cancer', *Surg Oncol*, 10: 153-69.
- Fedirko, V., A. Lukanova, C. Bamia, A. Trichopolou, E. Trepo, U. Nothlings, S. Schlesinger, K. Aleksandrova, P. Boffetta, A. Tjonneland, N. F. Johnsen, K. Overvad, G. Fagherazzi, A. Racine, M. C. Boutron-Ruault, V. Grote, R. Kaaks, H. Boeing, A. Naska, G. Adarakis, E. Valanou, D. Palli, S. Sieri, R. Tumino, P. Vineis, S. Panico, H. B. A. Bueno-de-Mesquita, P. D. Siersema, P. H. Peeters, E. Weiderpass, G. Skeie, D. Engeset, J. R. Quiros, R. Zamora-Ros, M. J. Sanchez, P. Amiano, J. M. Huerta, A. Barricarte, D. Johansen, B. Lindkvist, M. Sund, M. Werner, F. Crowe, K. T. Khaw, P. Ferrari, I. Romieu, S. C. Chuang, E. Riboli, and M. Jenab. 2013a. 'Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans', *Ann Oncol*, 24: 543-53.
- Fedirko, V., I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Rota, L. Scotti, F. Islami, E. Negri, K. Straif, I. Romieu, C. La Vecchia, P. Boffetta, and M. Jenab. 2011. 'Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies', *Ann Oncol*, 22: 1958-72.
- Fedirko, V., A. Trichopolou, C. Bamia, T. Duarte-Salles, E. Trepo, K. Aleksandrova, U. Nothlings, A. Lukanova, P. Lagiou, P. Boffetta, D. Trichopoulos, V. A. Katzke, K. Overvad, A. Tjonneland, L. Hansen, M. C. Boutron-Ruault, G. Fagherazzi, N. Bastide, S. Panico, S. Grioni, P. Vineis, D. Palli, R. Tumino, H. B. Bueno-de-Mesquita, P. H. Peeters, G. Skeie, D. Engeset, C. L. Parr, P. Jakszyn, M. J. Sanchez, A. Barricarte, P. Amiano, M. Chirlaque, J. R. Quiros, M. Sund, M. Werner, E. Sonestedt, U. Ericson, T. J. Key, K. T. Khaw, P. Ferrari, I. Romieu, E. Riboli, and M. Jenab. 2013b. 'Consumption of fish and meats and risk of hepatocellular carcinoma: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)', *Ann Oncol*, 24: 2166-73.
- Filippini, T., M. Malavolti, F. Borrelli, A. A. Izzo, S. J. Fairweather-Tait, M. Horneber, and M. Vinceti. 2020. 'Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer', *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD005004.
- Fon Sing, M., W. S. Yang, S. Gao, J. Gao, and Y. B. Xiang. 2011. 'Epidemiological studies of the association between tea drinking and primary liver cancer: a meta-analysis', *Eur J Cancer Prev*, 20: 157-65.
- Freedman, N. D., A. J. Cross, K. A. McGlynn, C. C. Abnet, Y. Park, A. R. Hollenbeck, A. Schatzkin, J. E. Everhart, and R. Sinha. 2010. 'Association of meat and fat intake with liver disease and hepatocellular carcinoma in the NIH-AARP cohort', *J Natl Cancer Inst*, 102: 1354-65.
- Fu, H., J. Zeng, C. Liu, Y. Gu, Y. Zou, and H. Chang. 2020. 'Folate Intake and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis of Epidemiological Studies', *Dig Dis Sci*.
- Fundación Dieta Mediterránea. 2010. 'Mediterranean Diet Pyramid: a lifestyle for today, Guidelines for Adult population', Zugriff am: 29.04.2023, 13:30 Uhr. <https://dietamediterranea.com/en/nutrition/>.
- Gallus, S., F. Turati, A. Tavani, J. Polesel, R. Talamini, S. Franceschi, and C. La Vecchia. 2011. 'Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer', *Cancer Causes Control*, 22: 33-9.
- Gan, Y., J. Wu, S. Zhang, L. Li, S. Cao, N. Mkandawire, K. Ji, C. Herath, C. Gao, H. Xu, Y. Zhou, X. Song, S. Chen, Y. Chen, T. Yang, J. Li, Y. Qiao, S. Hu, X. Yin, and Z. Lu. 2017. 'Association of coffee consumption with risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies', *Oncotarget*, 8: 18699-711.

- Garcia-Larsen, V., V. Morton, T. Norat, A. Moreira, J. F. Potts, T. Reeves, and I. Bakolis. 2019. 'Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis', *Eur J Clin Nutr*, 73: 366-86.
- Ge, S., X. Feng, L. Shen, Z. Wei, Q. Zhu, and J. Sun. 2012. 'Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies', *Gastroenterol Res Pract*, 2012: 808120.
- Genkinger, J. M., M. Wang, R. Li, D. Albanes, K. E. Anderson, L. Bernstein, P. A. van den Brandt, D. R. English, J. L. Freudenheim, C. S. Fuchs, S. M. Gapstur, G. G. Giles, R. A. Goldbohm, N. Hakansson, P. L. Horn-Ross, A. Koushik, J. R. Marshall, M. L. McCullough, A. B. Miller, K. Robien, T. E. Rohan, C. Schairer, D. T. Silverman, R. Z. Stolzenberg-Solomon, J. Virtamo, W. C. Willett, A. Wolk, R. G. Ziegler, and S. A. Smith-Warner. 2014. 'Dairy products and pancreatic cancer risk: a pooled analysis of 14 cohort studies', *Ann Oncol*, 25: 1106-15.
- Godos, J., F. Bella, S. Sciacca, F. Galvano, and G. Grosso. 2017a. 'Vegetarianism and breast, colorectal and prostate cancer risk: an overview and meta-analysis of cohort studies', *J Hum Nutr Diet*, 30: 349-59.
- Godos, J., A. Micek, M. Marranzano, F. Salomone, D. D. Rio, and S. Ray. 2017b. 'Coffee Consumption and Risk of Biliary Tract Cancers and Liver Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies', *Nutrients*, 9.
- Gower, E., C. Estes, S. Blach, K. Razavi-Shearer, and H. Razavi. 2014. 'Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection', *J Hepatol*, 61: S45-57.
- Greten, F. R., and S. I. Grivnenikov. 2019. 'Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences', *Immunity*, 51: 27-41.
- Grosse, Y., R. Baan, K. Straif, B. Secretan, F. El Ghissassi, V. Cogliano, and W. H. O. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2006. 'Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins', *Lancet Oncol*, 7: 628-9.
- Guo, X. F., X. F. Shao, J. M. Li, S. Li, K. L. Li, and D. Li. 2019. 'Fruit and vegetable intake and liver cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies', *Food Funct*, 10: 4478-85.
- Haddy, N., C. Sass, S. Drosch, M. Zaiou, G. Siest, A. Ponthieux, D. Lambert, and S. Visvikis. 2003. 'IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort', *Atherosclerosis*, 170: 277-83.
- Han, J., Y. Jiang, X. Liu, Q. Meng, Q. Xi, Q. Zhuang, Y. Han, Y. Gao, Q. Ding, and G. Wu. 2015. 'Dietary Fat Intake and Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies', *PLoS One*, 10: e0138580.
- Han, M. A., D. Zeraatkar, G. H. Guyatt, R. W. M. Vernooij, R. El Dib, Y. Zhang, A. Algarni, G. Leung, D. Storman, C. Valli, M. Rabassa, N. Rehman, M. K. Parvizian, M. Zworth, J. J. Bartoszko, L. C. Lopes, D. Sit, M. M. Bala, P. Alonso-Coello, and B. C. Johnston. 2019. 'Reduction of Red and Processed Meat Intake and Cancer Mortality and Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies', *Ann Intern Med*.
- Han, Y. J., J. Li, W. Huang, Y. Fang, L. N. Xiao, and Z. E. Liao. 2013. 'Fish consumption and risk of esophageal cancer and its subtypes: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *Eur J Clin Nutr*, 67: 147-54.

- Hashemian, M., G. Murphy, A. Etemadi, S. M. Dawsey, L. M. Liao, and C. C. Abnet. 2017. 'Nut and peanut butter consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes', *Am J Clin Nutr*, 106: 858-64.
- Hashemian, M., G. Murphy, A. Etemadi, H. Poustchi, M. Sharafkhan, F. Kamangar, A. Pourshams, A. F. Malekshah, M. Khoshnia, A. Gharavi, A. Hekmatdoost, P. J. Brennan, P. Boffetta, S. M. Dawsey, C. C. Abnet, and R. Malekzadeh. 2018. 'Nut consumption and the risk of oesophageal squamous cell carcinoma in the Golestan Cohort Study', *Br J Cancer*, 119: 176-81.
- He, D., X. Huang, Z. P. Wang, D. Chen, J. Chen, and C. Y. Duan. 2017a. 'Dietary fat intake and risk of esophageal carcinoma: a meta-analysis of observational studies', *Oncotarget*, 8: 99049-56.
- He, Z., T. T. Zhao, H. M. Xu, Z. N. Wang, Y. Y. Xu, Y. X. Song, Z. R. Ni, H. Xu, S. C. Yin, X. Y. Liu, and Z. F. Miao. 2017b. 'Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies', *Oncotarget*, 8: 84459-72.
- Heine-Bröring, R. C., R. M. Winkels, J. M. Renkema, L. Kragt, A. C. van Orten-Luiten, E. F. Tigchelaar, D. S. Chan, T. Norat, and E. Kampman. 2015. 'Dietary supplement use and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies', *Int J Cancer*, 136: 2388-401.
- Hooi, J. K. Y., W. Y. Lai, W. K. Ng, M. M. Y. Suen, F. E. Underwood, D. Tanyingoh, P. Malfertheiner, D. Y. Graham, V. W. S. Wong, J. C. Y. Wu, F. K. L. Chan, J. J. Y. Sung, G. G. Kaplan, and S. C. Ng. 2017. 'Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis', *Gastroenterology*, 153: 420-29.
- Hopfner, M., A. Huether, A. P. Sutter, V. Baradari, D. Schuppan, and H. Scherubl. 2006. 'Blockade of IGF-1 receptor tyrosine kinase has antineoplastic effects in hepatocellular carcinoma cells', *Biochem Pharmacol*, 71: 1435-48.
- Hu, J., C. La Vecchia, E. Negri, M. de Groh, H. Morrison, L. Mery, and Group Canadian Cancer Registries Epidemiology Research. 2015. 'Macronutrient intake and stomach cancer', *Cancer Causes Control*, 26: 839-47.
- Hu, J. Y., Y. W. Hu, J. J. Zhou, M. W. Zhang, D. Li, and S. Zheng. 2014. 'Consumption of garlic and risk of colorectal cancer: an updated meta-analysis of prospective studies', *World J Gastroenterol*, 20: 15413-22.
- Hua, Y. F., G. Q. Wang, W. Jiang, J. Huang, G. C. Chen, and C. D. Lu. 2016. 'Vitamin C Intake and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis of Published Case-Control and Cohort Studies', *PLoS One*, 11: e0148816.
- Huang, J., G. Pan, H. Jiang, W. Li, J. Dong, H. Zhang, X. Ji, and Z. Zhu. 2017a. 'A meta-analysis between dietary carbohydrate intake and colorectal cancer risk: evidence from 17 observational studies', *Biosci Rep*, 37.
- Huang, X., Y. Gao, X. Zhi, N. Ta, H. Jiang, and J. Zheng. 2016a. 'Association between vitamin A, retinol and carotenoid intake and pancreatic cancer risk: Evidence from epidemiologic studies', *Sci Rep*, 6: 38936.
- Huang, Y., H. Chen, L. Zhou, G. Li, D. Yi, Y. Zhang, Y. Wu, X. Liu, X. Wu, Q. Song, L. Liu, and D. Yi. 2017b. 'Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies', *Public Health Nutr*, 20: 3183-92.
- Huang, Y. Q., X. Lu, H. Min, Q. Q. Wu, X. T. Shi, K. Q. Bian, and X. P. Zou. 2016b. 'Green tea and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies in Asian populations', *Nutrition*, 32: 3-8.

- Hundt, P. o. D. 'Die Lehren eines Hundertjährigen', Generali Vitality Zugriff am: 19.02.2024, 17:30 Uhr. <https://www.generalivitality.com/de/de/blog/die-lehren-eines-hundertjaehrigen/>.
- Iacopetta, B. 2002. 'Are there two sides to colorectal cancer?', *Int J Cancer*, 101: 403-8.
- IARC, (International Agency for Research on Cancer). 2018. 'Estimated number of new cases in 2018, worldwide, both sexes, all ages', World Health Organization, Zugriff am: 15.01.2020, 15:20 Uhr. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1.
- International Agency for Research on Cancer. 2018. 'Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages', World Health Organization, Zugriff am: 10/30. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_global_id=.
- Islami, F., V. Fedirko, I. Tramacere, V. Bagnardi, M. Jenab, L. Scotti, M. Rota, G. Corrao, W. Garavello, J. Schuz, K. Straif, E. Negri, P. Boffetta, and C. La Vecchia. 2011. 'Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis', *Int J Cancer*, 129: 2473-84.
- Jiang, G., B. Li, X. Liao, and C. Zhong. 2016. 'Poultry and fish intake and risk of esophageal cancer: A meta-analysis of observational studies', *Asia Pac J Clin Oncol*, 12: e82-91.
- Jiang, W., M. Wang, H. Z. Jiang, G. C. Chen, and Y. F. Hua. 2019. 'Meta-analysis of fish consumption and risk of pancreatic cancer in 13 prospective studies with 1.8 million participants', *PLoS One*, 14: e0222139.
- Jin, Y., T. Yang, D. Li, and W. Ding. 2019a. 'Effect of dietary cholesterol intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis', *J Int Med Res*, 47: 4059-68.
- Jin, Z. Y., G. Wallar, J. Y. Zhou, J. Yang, R. Q. Han, P. H. Wang, A. M. Liu, X. P. Gu, X. F. Zhang, X. S. Wang, M. Su, X. Hu, Z. Sun, G. Li, L. N. Mu, Q. Y. Lu, X. Liu, L. M. Li, N. He, M. Wu, J. K. Zhao, and Z. F. Zhang. 2019b. 'Consumption of garlic and its interactions with tobacco smoking and alcohol drinking on esophageal cancer in a Chinese population', *Eur J Cancer Prev*, 28: 278-86.
- Kennedy, O. J., P. Roderick, R. Buchanan, J. A. Fallowfield, P. C. Hayes, and J. Parkes. 2017. 'Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis', *BMJ Open*, 7: e013739.

- Kesavan, Y., E. Giovannucci, C. S. Fuchs, and D. S. Michaud. 2010. 'A prospective study of magnesium and iron intake and pancreatic cancer in men', *Am J Epidemiol*, 171: 233-41.
- Keum, N., D. Aune, D. C. Greenwood, W. Ju, and E. L. Giovannucci. 2014. 'Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies', *Int J Cancer*, 135: 1940-8.
- Khayatzaheh, S., A. Feizi, P. Saneei, and A. Esmailzadeh. 2015. 'Vitamin D intake, serum Vitamin D levels, and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis', *J Res Med Sci*, 20: 790-6.
- Kim, D. H., S. A. Smith-Warner, D. Spiegelman, S. S. Yaun, G. A. Colditz, J. L. Freudenheim, E. Giovannucci, R. A. Goldbohm, S. Graham, L. Harnack, E. J. Jacobs, M. Leitzmann, S. Mannisto, A. B. Miller, J. D. Potter, T. E. Rohan, A. Schatzkin, F. E. Speizer, V. L. Stevens, R. Stolzenberg-Solomon, P. Terry, P. Toniolo, M. P. Weijenberg, W. C. Willett, A. Wolk, A. Zeleniuch-Jacquotte, and D. J. Hunter. 2010a. 'Pooled analyses of 13 prospective cohort studies on folate intake and colon cancer', *Cancer Causes Control*, 21: 1919-30.
- Kim, H. J., S. Y. Lim, J. S. Lee, S. Park, A. Shin, B. Y. Choi, T. Shimazu, M. Inoue, S. Tsugane, and J. Kim. 2010b. 'Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies', *Cancer Sci*, 101: 508-16.
- Kim, M., and K. Park. 2018. 'Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies', *Nutrients*, 10.
- Kipp, A. P., D. Strohm, R. Brigelius-Flohe, L. Schomburg, A. Bechthold, E. Leschik-Bonnet, H. Heseker, and Society German Nutrition. 2015. 'Revised reference values for selenium intake', *J Trace Elem Med Biol*, 32: 195-9.
- Koh, W. P., Y. Y. Dan, G. B. Goh, A. Jin, R. Wang, and J. M. Yuan. 2016. 'Dietary fatty acids and risk of hepatocellular carcinoma in the Singapore Chinese health study', *Liver Int*, 36: 893-901.
- Kong, P., Q. Cai, Q. Geng, J. Wang, Y. Lan, Y. Zhan, and D. Xu. 2014. 'Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies', *PLoS One*, 9: e116060.
- Koulouris, A. I., R. Luben, P. Banim, and A. R. Hart. 2019. 'Dietary Fiber and the Risk of Pancreatic Cancer', *Pancreas*, 48: 121-25.
- Koushik, A., D. Spiegelman, D. Albanes, K. E. Anderson, L. Bernstein, P. A. van den Brandt, L. Bergkvist, D. R. English, J. L. Freudenheim, C. S. Fuchs, J. M. Genkinger, G. G. Giles, R. A. Goldbohm, P. L. Horn-Ross, S. Mannisto, M. L. McCullough, A. E. Millen, A. B. Miller, K. Robien, T. E. Rohan, A. Schatzkin, J. M. Shikany, R. Z. Stolzenberg-Solomon, W. C. Willett, A. Wolk, R. G. Ziegler, and S. A. Smith-Warner. 2012. 'Intake of fruits and vegetables and risk of pancreatic cancer in a pooled analysis of 14 cohort studies', *Am J Epidemiol*, 176: 373-86.
- Lamprecht, S. A., and M. Lipkin. 2001. 'Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis', *Ann N Y Acad Sci*, 952: 73-87.
- Larsson, S. C., E. L. Giovannucci, and A. Wolk. 2016a. 'Prospective Study of Glycemic Load, Glycemic Index, and Carbohydrate Intake in Relation to Risk of Biliary Tract Cancer', *Am J Gastroenterol*, 111: 891-6.
- . 2016b. 'Sweetened Beverage Consumption and Risk of Biliary Tract and Gallbladder Cancer in a Prospective Study', *J Natl Cancer Inst*, 108.

- Larsson, S. C., N. Hakansson, and A. Wolk. 2017. 'Healthy dietary patterns and incidence of biliary tract and gallbladder cancer in a prospective study of women and men', *Eur J Cancer*, 70: 42-47.
- Larsson, S. C., N. Orsini, and A. Wolk. 2010. 'Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies', *JAMA*, 303: 1077-83.
- Larsson, S. C., and A. Wolk. 2012. 'Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies', *Br J Cancer*, 106: 603-7.
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft Deutsche Krebshilfe AWMF). 2022a. 'Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Langversion 3.0', AWMF, Zugriff am: 17.06.2022, 12:50 Uhr. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/>.
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). 2019a. 'S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1', AWMF, Zugriff am: 15.05.2019, 14:20 Uhr. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
- . 2019b. 'S3-Leitlinie Magenkarzinom, Langversion 2.01', AWMF, Zugriff am: 05.12.2019, 08:40 Uhr. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>.
- . 2022b. 'S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 3.1', AWMF, Zugriff am: 04.08.2022, 09:40 Uhr. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>.
- Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),. 2021. 'S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom, Langversion 2.0'.
- Leong, K., J. Hartley, and S. Karandikar. 2017. 'Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Follow Up, Lifestyle and Survivorship', *Colorectal Dis*, 19 Suppl 1: 67-70.
- Li, B., G. Jiang, G. Zhang, Q. Xue, H. Zhang, C. Wang, and T. Zhao. 2014. 'Intake of vegetables and fruit and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies', *Eur J Nutr*, 53: 1511-21.
- Li, B. L., G. X. Jiang, Q. Xue, H. Zhang, C. Wang, G. X. Zhang, and Z. Y. Xu. 2016. 'Dairy consumption and risk of esophageal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of observational studies', *Asia Pac J Clin Oncol*, 12: e269-79.
- Li, G., D. Ma, Y. Zhang, W. Zheng, and P. Wang. 2013a. 'Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies', *Public Health Nutr*, 16: 346-57.
- Li, J. N., L. Zhao, J. Wu, B. Wu, H. Yang, H. H. Zhang, and J. M. Qian. 2012. 'Differences in gene expression profiles and carcinogenesis pathways between colon and rectal cancer', *J Dig Dis*, 13: 24-32.
- Li, K., and B. Zhang. 2020. 'The association of dietary beta-carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis', *Rev Esp Enferm Dig*, 112: 620-26.
- Li, L., and X. Gai. 2017. 'The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis', *Biosci Rep*, 37.
- Li, L., Y. Gan, C. Wu, X. Qu, G. Sun, and Z. Lu. 2015a. 'Coffee consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies', *BMC Cancer*, 15: 733.

- Li, L. Y., Y. Luo, M. D. Lu, X. W. Xu, H. D. Lin, and Z. Q. Zheng. 2015b. 'Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis', *World J Surg Oncol*, 13: 44.
- Li, M., J. Y. Li, A. L. Zhao, and J. Gu. 2007. 'Colorectal cancer or colon and rectal cancer? Clinicopathological comparison between colonic and rectal carcinomas', *Oncology*, 73: 52-7.
- Li, W. Q., Y. Park, J. W. Wu, J. S. Ren, A. M. Goldstein, P. R. Taylor, A. R. Hollenbeck, N. D. Freedman, and C. C. Abnet. 2013b. 'Index-based dietary patterns and risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 1130-36 e2.
- Lin, H. L., Q. Z. An, Q. Z. Wang, and C. X. Liu. 2013. 'Folate intake and pancreatic cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis', *Public Health*, 127: 607-13.
- Lin, Y., A. Tamakoshi, T. Hayakawa, S. Naruse, M. Kitagawa, and Y. Ohno. 2005. 'Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan', *J Gastroenterol*, 40: 297-301.
- Liu, H., Y. Hua, X. Zheng, Z. Shen, H. Luo, X. Tao, and Z. Wang. 2015. 'Effect of coffee consumption on the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies', *PLoS One*, 10: e0128501.
- Liu, J., J. Wang, Y. Leng, and C. Lv. 2013. 'Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies', *Int J Cancer*, 133: 473-85.
- Liu, L., W. Zhuang, R. Q. Wang, R. Mukherjee, S. M. Xiao, Z. Chen, X. T. Wu, Y. Zhou, and H. Y. Zhang. 2011. 'Is dietary fat associated with the risk of colorectal cancer? A meta-analysis of 13 prospective cohort studies', *Eur J Nutr*, 50: 173-84.
- Liu, W., H. Zhou, Y. Zhu, and C. Tie. 2017. 'Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: an overall and dose-response meta-analysis', *Oncotarget*, 8: 86828-42.
- Liu, X., X. Wang, S. Lin, J. Yuan, and I. T. Yu. 2014. 'Dietary patterns and oesophageal squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis', *Br J Cancer*, 110: 2785-95.
- Liu, X., W. Yang, J. L. Petrick, L. M. Liao, W. Wang, N. He, P. T. Campbell, Z. F. Zhang, E. Giovannucci, K. A. McGlynn, and X. Zhang. 2021. 'Higher intake of whole grains and dietary fiber are associated with lower risk of liver cancer and chronic liver disease mortality', *Nat Commun*, 12: 6388.
- Liu, Y., X. Wang, X. Sun, S. Lu, and S. Liu. 2018. 'Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: A meta-analysis of observational studies', *Medicine (Baltimore)*, 97: e0114.
- Lu, P. Y., L. Shu, S. S. Shen, X. J. Chen, and X. Y. Zhang. 2017. 'Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: A Meta-Analysis', *Nutrients*, 9.
- Lucenteforte, E., C. La Vecchia, D. Silverman, G. M. Petersen, P. M. Bracci, B. T. Ji, C. Bosetti, D. Li, S. Gallinger, A. B. Miller, H. B. Bueno-de-Mesquita, R. Talamini, J. Polesel, P. Ghadirian, P. A. Baghurst, W. Zatonski, E. Fontham, W. R. Bamlet, E. A. Holly, Y. T. Gao, E. Negri, M. Hassan, M. Cotterchio, J. Su, P. Maisonneuve, P. Boffetta, and E. J. Duell. 2012. 'Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4)', *Ann Oncol*, 23: 374-82.

- Ma, X., Y. Yang, H. L. Li, W. Zheng, J. Gao, W. Zhang, G. Yang, X. O. Shu, and Y. B. Xiang. 2017. 'Dietary trace element intake and liver cancer risk: Results from two population-based cohorts in China', *Int J Cancer*, 140: 1050-59.
- Ma, Y., W. Yang, T. Li, Y. Liu, T. G. Simon, J. Sui, K. Wu, E. L. Giovannucci, A. T. Chan, and X. Zhang. 2019a. 'Meat intake and risk of hepatocellular carcinoma in two large US prospective cohorts of women and men', *Int J Epidemiol*, 48: 1863-71.
- Ma, Y., W. Yang, T. G. Simon, S. A. Smith-Warner, T. T. Fung, J. Sui, D. Chong, T. VoPham, J. A. Meyerhardt, D. Wen, E. L. Giovannucci, A. T. Chan, and X. Zhang. 2019b. 'Dietary Patterns and Risk of Hepatocellular Carcinoma Among U.S. Men and Women', *Hepatology*, 70: 577-86.
- Makiuchi, T., T. Sobue, T. Kitamura, J. Ishihara, N. Sawada, M. Iwasaki, S. Sasazuki, T. Yamaji, T. Shimazu, and S. Tsugane. 2016. 'Association between green tea/coffee consumption and biliary tract cancer: A population-based cohort study in Japan', *Cancer Sci*, 107: 76-83.
- . 2017. 'The relationship between vegetable/fruit consumption and gallbladder/bile duct cancer: A population-based cohort study in Japan', *Int J Cancer*, 140: 1009-19.
- Makiuchi, T., T. Sobue, T. Kitamura, J. Ishihara, N. Sawada, M. Iwasaki, T. Yamaji, T. Shimazu, and S. Tsugane. 2020. 'Relationship between Meat/Fish Consumption and Biliary Tract Cancer: The Japan Public Health Center-Based Prospective Study', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 29: 95-102.
- Martinez-Gonzalez, M. A., A. Gea, and M. Ruiz-Canela. 2019. 'The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health', *Circ Res*, 124: 779-98.
- McGee, E. E., S. S. Jackson, J. L. Petrick, A. L. Van Dyke, H. O. Adami, D. Albanes, G. Andreotti, L. E. Beane-Freeman, A. Berrington de Gonzalez, J. E. Buring, A. T. Chan, Y. Chen, G. E. Fraser, N. D. Freedman, Y. T. Gao, S. M. Gapstur, J. M. Gaziano, G. G. Giles, E. J. Grant, F. Grodstein, P. Hartge, M. Jenab, C. M. Kitahara, S. F. Knutsen, W. P. Koh, S. C. Larsson, I. M. Lee, L. M. Liao, J. Luo, R. L. Milne, K. R. Monroe, M. L. Neuhauser, K. M. O'Brien, U. Peters, J. N. Poynter, M. P. Purdue, K. Robien, D. P. Sandler, N. Sawada, C. Schairer, H. D. Sesso, T. G. Simon, R. Sinha, R. Stolzenberg-Solomon, S. Tsugane, R. Wang, E. Weiderpass, S. J. Weinstein, E. White, A. Wolk, J. M. Yuan, A. Zeleniuch-Jacquotte, X. Zhang, B. Zhu, K. A. McGlynn, P. T. Campbell, and J. Koshiol. 2019. 'Smoking, Alcohol, and Biliary Tract Cancer Risk: A Pooling Project of 26 Prospective Studies', *J Natl Cancer Inst*, 111: 1263-78.
- Mehta, R. S., M. Song, R. Nishihara, D. A. Drew, K. Wu, Z. R. Qian, T. T. Fung, T. Hamada, Y. Masugi, A. da Silva, Y. Shi, W. Li, M. Gu, W. C. Willett, C. S. Fuchs, E. L. Giovannucci, S. Ogino, and A. T. Chan. 2017. 'Dietary Patterns and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Molecular Subtypes', *Gastroenterology*, 152: 1944-53 e1.
- Michaud, D. S., E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, and C. S. Fuchs. 2003. 'Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study', *Am J Epidemiol*, 157: 1115-25.
- Mirvish, S. S. 1995. 'Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC', *Cancer Lett*, 93: 17-48.
- Moazzen, S., R. Dolatkhah, J. S. Tabrizi, J. Shaarbafi, B. Z. Alizadeh, G. H. de Bock, and S. Dastgiri. 2018. 'Folic acid intake and folate status and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analysis', *Clin Nutr*, 37: 1926-34.

- Molina-Montes, E., M. J. Sanchez, G. Buckland, H. B. Bueno-de-Mesquita, E. Weiderpass, P. Amiano, P. A. Wark, T. Kuhn, V. Katzke, J. M. Huerta, E. Ardanaz, J. R. Quiros, A. Affret, M. His, M. C. Boutron-Ruault, P. H. Peeters, W. Ye, M. Sund, H. Boeing, K. Iqbal, B. Ohlsson, E. Sonestedt, A. Tjonneland, K. E. Petersen, R. C. Travis, G. Skeie, C. Agnoli, S. Panico, D. Palli, R. Tumino, C. Sacerdote, H. Freisling, I. Huybrechts, K. Overvad, A. Trichopoulou, C. Bamia, E. Vasilopoulou, N. Wareham, K. T. Khaw, A. J. Cross, H. A. Ward, E. Riboli, and E. J. Duell. 2017. 'Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort', *Br J Cancer*, 116: 811-20.
- Molina-Montes, E., P. A. Wark, M. J. Sanchez, T. Norat, P. Jakszyn, L. Lujan-Barroso, D. S. Michaud, F. Crowe, N. Allen, K. T. Khaw, N. Wareham, A. Trichopoulou, G. Adarakis, H. Katarachia, G. Skeie, M. Henningsen, A. R. Broderstad, F. Berrino, R. Tumino, D. Palli, A. Mattiello, P. Vineis, P. Amiano, A. Barricarte, J. M. Huerta, E. J. Duell, J. R. Quiros, W. Ye, M. Sund, B. Lindkvist, D. Johansen, K. Overvad, A. Tjonneland, N. Roswall, K. Li, V. A. Grote, A. Steffen, H. Boeing, A. Racine, M. C. Boutron-Ruault, F. Carbonnel, P. H. Peeters, P. D. Siersema, V. Fedirko, M. Jenab, E. Riboli, and B. Bueno-de-Mesquita. 2012. 'Dietary intake of iron, heme-iron and magnesium and pancreatic cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort', *Int J Cancer*, 131: E1134-47.
- Moran, B., C. Cunningham, T. Singh, P. Sagar, J. Bradbury, I. Geh, and S. Karandikar. 2017. 'Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Surgical Management', *Colorectal Dis*, 19 Suppl 1: 18-36.
- Moskal, A., T. Norat, P. Ferrari, and E. Riboli. 2007. 'Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies', *Int J Cancer*, 120: 664-71.
- National Comprehensive Cancer Network, (NCCN). 2019a. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer (Version 1.2019)', Zugriff am: 25.06.2019, 16:20 Uhr. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- . 2019b. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers (Version 2.2019)', Zugriff am: 03.08.2019, 16:30 Uhr. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf.
- . 2019c. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer (Version 3.2019)', Zugriff am: 26.11.2019, 15:45 Uhr. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- . 2019d. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary Cancers (Version 3.2019)', Zugriff am: 03.12.2019, 12:15 Uhr. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf.
- . 2019e. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma (Version 1.2020)', Zugriff am: 13.11.2020, 15:00 Uhr. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
- . 2019f. 'NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Survivorship (Version 1.2019)', Zugriff am: 15.05.2019, 18:30 Uhr.
- National Heart Lung and Blood Institute. 2021. 'DASH Eating Plan', National Institutes of Health, Zugriff am: 29.04.2023, 14:20 Uhr <https://www.nhlbi.nih.gov/education/dash-eating-plan>.

- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2015. 'What is a Standard Drink?', National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Zugriff am: 21.08.2021, 12:50 Uhr. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink>.
- Navarrete-Munoz, E. M., P. A. Wark, D. Romaguera, N. Bhoo-Pathy, D. Michaud, E. Molina-Montes, A. Tjonneland, A. Olsen, K. Overvad, M. C. Boutron-Ruault, F. Clavel-Chapelon, G. Fagherazzi, V. A. Katzke, T. Kuhn, A. Steffen, A. Trichopoulou, E. Klinaki, E. M. Papatesta, G. Masala, V. Krogh, R. Tumino, A. Naccarati, A. Mattiello, P. H. Peeters, C. Rylander, C. L. Parr, G. Skeie, E. Weiderpass, J. R. Quiros, E. J. Duell, M. Dorronsoro, J. M. Huerta, E. Ardanaz, N. Wareham, K. T. Khaw, R. C. Travis, T. Key, M. Stepien, H. Freisling, E. Riboli, and H. B. Bueno-de-Mesquita. 2016. 'Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)', *Am J Clin Nutr*, 104: 760-8.
- Newmark, H. L., M. J. Wargovich, and W. R. Bruce. 1984. 'Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis', *J Natl Cancer Inst*, 72: 1323-5.
- Nieuwenhuis, L., and P. A. van den Brandt. 2018a. 'Total Nut, Tree Nut, Peanut, and Peanut Butter Consumption and the Risk of Pancreatic Cancer in the Netherlands Cohort Study', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 27: 274-84.
- . 2018b. 'Tree nut, peanut, and peanut butter consumption and the risk of gastric and esophageal cancer subtypes: the Netherlands Cohort Study', *Gastric Cancer*, 21: 900-12.
- Obon-Santacana, M., L. Lujan-Barroso, H. Freisling, S. Naudin, M. C. Boutron-Ruault, F. R. Mancini, V. Rebours, T. Kuhn, V. Katzke, H. Boeing, A. Tjonneland, A. Olsen, K. Overvad, C. Lasheras, M. Rodriguez-Barranco, P. Amiano, C. Santiuste, E. Ardanaz, K. T. Khaw, N. J. Wareham, J. A. Schmidt, D. Aune, A. Trichopoulou, P. Thriskos, E. Peppas, G. Masala, S. Grioni, R. Tumino, S. Panico, B. Bueno-de-Mesquita, V. Sciannone, R. Vermeulen, E. Sonestedt, M. Sund, E. Weiderpass, G. Skeie, C. A. Gonzalez, E. Riboli, and E. J. Duell. 2020. 'Consumption of nuts and seeds and pancreatic ductal adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition', *Int J Cancer*, 146: 76-84.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. 2009. 'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009)', University of Oxford,, Zugriff am: 12.01.2024, 13:20 Uhr. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>.
- Pang, Y., M. V. Holmes, Y. Guo, L. Yang, Z. Bian, Y. Chen, A. Iona, I. Y. Millwood, F. Bragg, J. Chen, L. Li, C. Kartsonaki, and Z. Chen. 2018. 'Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people', *Cancer Med*, 7: 229-39.
- Park, H., S. K. Shin, I. Joo, D. S. Song, J. W. Jang, and J. W. Park. 2020. 'Systematic Review with Meta-Analysis: Low-Level Alcohol Consumption and the Risk of Liver Cancer', *Gut Liver*.
- Park, Y., D. Spiegelman, D. J. Hunter, D. Albanes, L. Bergkvist, J. E. Buring, J. L. Freudenheim, E. Giovannucci, R. A. Goldbohm, L. Harnack, I. Kato, V. Krogh, M. F. Leitzmann, P. J. Limburg, J. R. Marshall, M. L. McCullough, A. B. Miller, T. E. Rohan, A. Schatzkin, R. Shore, S. Sieri, M. J. Stampfer, J. Virtamo, M. Weijenberg, W. C. Willett, A. Wolk, S. M. Zhang, and S. A. Smith-Warner. 2010. 'Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin

- supplements and risk of colon cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies', *Cancer Causes Control*, 21: 1745-57.
- Peng, L., X. Liu, Q. Lu, T. Tang, and Z. Yang. 2015. 'Vitamin E intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of observational studies', *Med Sci Monit*, 21: 1249-55.
- Petrick, J. L., P. T. Campbell, J. Koshiol, J. E. Thistle, G. Andreotti, L. E. Beane-Freeman, J. E. Buring, A. T. Chan, D. Q. Chong, M. M. Doody, S. M. Gapstur, J. M. Gaziano, E. Giovannucci, B. I. Graubard, I. M. Lee, L. M. Liao, M. S. Linet, J. R. Palmer, J. N. Poynter, M. P. Purdue, K. Robien, L. Rosenberg, C. Schairer, H. D. Sesso, R. Sinha, M. J. Stampfer, M. Stefanick, J. Wactawski-Wende, X. Zhang, A. Zeleniuch-Jacquotte, N. D. Freedman, and K. A. McGlynn. 2018. 'Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project', *Br J Cancer*, 118: 1005-12.
- Pham, N. M., T. Mizoue, K. Tanaka, I. Tsuji, A. Tamakoshi, K. Matsuo, K. Wakai, C. Nagata, M. Inoue, S. Tsugane, S. Sasazuki, Development Research Group for the, and Japan Evaluation of Cancer Prevention Strategies in. 2013. 'Fish consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population', *Jpn J Clin Oncol*, 43: 935-41.
- Powles, J., S. Fahimi, R. Micha, S. Khatibzadeh, P. Shi, M. Ezzati, R. E. Engell, S. S. Lim, G. Danaei, D. Mozaffarian, Nutrition Global Burden of Diseases, and Group Chronic Diseases Expert. 2013. 'Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide', *BMJ Open*, 3: e003733.
- Qiang, Y., Q. Li, Y. Xin, X. Fang, Y. Tian, J. Ma, J. Wang, Q. Wang, R. Zhang, J. Wang, and F. Wang. 2018. 'Intake of Dietary One-Carbon Metabolism-Related B Vitamins and the Risk of Esophageal Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis', *Nutrients*, 10.
- Qin, B., P. Xun, and K. He. 2012. '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: 1067-73.
- Qin, L. Q., K. He, and J. Y. Xu. 2009. 'Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review', *Int J Food Sci Nutr*, 60 Suppl 7: 330-40.
- Qin, T., M. Du, H. Du, Y. Shu, M. Wang, and L. Zhu. 2015. 'Folic acid supplements and colorectal cancer risk: meta-analysis of randomized controlled trials', *Sci Rep*, 5: 12044.
- Ran, H. Q., J. Z. Wang, and C. Q. Sun. 2016. 'Coffee Consumption and Pancreatic Cancer Risk: An Update Meta-analysis of Cohort Studies', *Pak J Med Sci*, 32: 253-9.
- Rehfeld, J. F. 2017. 'Cholecystokinin-From Local Gut Hormone to Ubiquitous Messenger', *Front Endocrinol (Lausanne)*, 8: 47.
- Ren, J. S., F. Kamangar, D. Forman, and F. Islami. 2012. 'Pickled food and risk of gastric cancer--a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21: 905-15.
- Robert Koch Institut, . 2023. "Krebs in Deutschland für 2019/2020." In. Berlin.
- Roebuck, B. D. 1986. 'Enhancement of pancreatic carcinogenesis by raw soy protein isolate: quantitative rat model and nutritional considerations', *Adv Exp Med Biol*, 199: 91-107.

- Rota, M., C. Pelucchi, P. Bertuccio, K. Matsuo, Z. F. Zhang, H. Ito, J. Hu, K. C. Johnson, D. Palli, M. Ferraroni, G. P. Yu, J. Muscat, N. Lunet, B. Peleteiro, W. Ye, H. Song, D. Zaridze, D. Maximovitch, M. Guevara, T. Fernandez-Villa, J. Vioque, E. M. Navarrete-Munoz, A. Wolk, N. Orsini, A. Bellavia, N. Hakansson, L. Mu, R. Persiani, R. C. Kurtz, A. Lagiou, P. Lagiou, C. Galeone, R. Bonzi, P. Boffetta, S. Boccia, E. Negri, and C. La Vecchia. 2017. 'Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium', *Int J Cancer*, 141: 1950-62.
- Salehi, M., M. Moradi-Lakeh, M. H. Salehi, M. Nojomi, and F. Kolaheer. 2013. 'Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis', *Nutr Rev*, 71: 257-67.
- Sang, L. X., B. Chang, X. H. Li, and M. Jiang. 2013. 'Consumption of coffee associated with reduced risk of liver cancer: a meta-analysis', *BMC Gastroenterol*, 13: 34.
- Santarelli, R. L., F. Pierre, and D. E. Corpet. 2008. 'Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence', *Nutr Cancer*, 60: 131-44.
- Schulpen, M., P. H. Peeters, and P. A. van den Brandt. 2019. 'Mediterranean diet adherence and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis of two Dutch cohorts', *Int J Cancer*, 144: 1550-60.
- Schweitzer, A., J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause, and J. J. Ott. 2015. 'Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013', *Lancet*, 386: 1546-55.
- Schwingshackl, L., and G. Hoffmann. 2014. 'Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *Int J Cancer*, 135: 1884-97.
- Schwingshackl, L., C. Schwedhelm, G. Hoffmann, S. Knuppel, A. Laure Preterre, K. Iqbal, A. Bechthold, S. De Henauw, N. Michels, B. Devleeschauwer, H. Boeing, and S. Schlesinger. 2018. 'Food groups and risk of colorectal cancer', *Int J Cancer*, 142: 1748-58.
- Senser, F., and S. W. Souci. 2004. *Der kleine Souci-Fachmann-Kraut: Lebensmitteltabelle für die Praxis* (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: Stuttgart).
- Shah, S. C., Q. Dai, X. Zhu, R. M. Peek, Jr., W. Smalley, C. Roumie, and M. J. Shrubsole. 2020. 'Associations between calcium and magnesium intake and the risk of incident gastric cancer: A prospective cohort analysis of the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health Study', *Int J Cancer*, 146: 2999-3010.
- Shen, X. J., J. D. Zhou, J. Y. Dong, W. Q. Ding, and J. C. Wu. 2012. 'Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals', *Br J Nutr*, 108: 1550-6.
- Shim, J. S., K. Oh, and H. C. Kim. 2014. 'Dietary assessment methods in epidemiologic studies', *Epidemiol Health*, 36: e2014009.
- Shivappa, N., J. R. Hebert, J. Polesel, A. Zucchetto, A. Crispo, M. Montella, S. Franceschi, M. Rossi, C. La Vecchia, and D. Serraino. 2016. 'Inflammatory potential of diet and risk for hepatocellular cancer in a case-control study from Italy', *Br J Nutr*, 115: 324-31.
- Singh, N., D. Baby, J. P. Rajguru, P. B. Patil, S. S. Thakkannavar, and V. B. Pujari. 2019. 'Inflammation and cancer', *Ann Afr Med*, 18: 121-26.

- Smith, J. P., and T. E. Solomon. 2014. 'Cholecystokinin and pancreatic cancer: the chicken or the egg?', *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 306: G91-G101.
- Smolinska, K., and P. Paluszkiwicz. 2010. 'Risk of colorectal cancer in relation to frequency and total amount of red meat consumption. Systematic review and meta-analysis', *Arch Med Sci*, 6: 605-10.
- Song, P., M. Lu, Q. Yin, L. Wu, D. Zhang, B. Fu, B. Wang, and Q. Zhao. 2014. 'Red meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis', *J Cancer Res Clin Oncol*, 140: 979-92.
- Statistisches Bundesamt. 2022. 'Häufigste Todesursachen in Deutschland im Jahr 2022', Zugriff am: 13.01.2024, 12:45 Uhr. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb>.
- Steinmetz, K. A., and J. D. Potter. 1991. 'Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms', *Cancer Causes Control*, 2: 427-42.
- Stepien, M., T. Duarte-Salles, V. Fedirko, A. Trichopoulou, P. Lagiou, C. Bamia, K. Overvad, A. Tjonneland, L. Hansen, M. C. Boutron-Ruault, G. Fagherazzi, G. Severi, T. Kuhn, R. Kaaks, K. Aleksandrova, H. Boeing, E. Klinaki, D. Palli, S. Grioni, S. Panico, R. Tumino, A. Naccarati, H. B. Bueno-de-Mesquita, P. H. Peeters, G. Skeie, E. Weiderpass, C. L. Parr, J. R. Quiros, G. Buckland, E. Molina-Montes, P. Amiano, M. D. Chirlaque, E. Ardanaz, E. Sonestedt, U. Ericson, M. Wennberg, L. M. Nilsson, K. T. Khaw, N. Wareham, K. E. Bradbury, H. A. Ward, I. Romieu, and M. Jenab. 2016. 'Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort', *Eur J Nutr*, 55: 7-20.
- Stewart, L. A., and M. K. Parmar. 1993. 'Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference?', *Lancet*, 341: 418-22.
- Stolzenberg-Solomon, R. Z., P. Pietinen, P. R. Taylor, J. Virtamo, and D. Albanes. 2002. 'Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers', *Am J Epidemiol*, 155: 783-92.
- Sui, J., W. Yang, Y. Ma, T. Y. Li, T. G. Simon, J. A. Meyerhardt, G. Liang, E. L. Giovannucci, A. T. Chan, and X. Zhang. 2019. 'A Prospective Study of Nut Consumption and Risk of Primary Hepatocellular Carcinoma in the U.S. Women and Men', *Cancer Prev Res (Phila)*, 12: 367-74.
- Sun, L., Z. Zhang, J. Xu, G. Xu, and X. Liu. 2017. 'Dietary fiber intake reduces risk for Barrett's esophagus and esophageal cancer', *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57: 2749-57.
- Sun, M., H. Cui, M. Liang, W. Wang, Y. Wang, X. Liu, S. Liu, and L. Cao. 2020. 'Perceived dietary salt intake and the risk of primary liver cancer: a population-based prospective study', *J Hum Nutr Diet*.
- Sun, N. H., X. Z. Huang, S. B. Wang, Y. Li, L. Y. Wang, H. C. Wang, C. W. Zhang, C. Zhang, H. P. Liu, and Z. N. Wang. 2016. 'A dose-response meta-analysis reveals an association between vitamin B12 and colorectal cancer risk', *Public Health Nutr*, 19: 1446-56.
- Sun, Y., L. J. Lin, L. X. Sang, C. Dai, M. Jiang, and C. Q. Zheng. 2014. 'Dairy product consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis', *World J Gastroenterol*, 20: 15879-98.
- Tian, S. B., J. C. Yu, W. M. Kang, Z. Q. Ma, X. Ye, and Z. J. Cao. 2014. 'Association between dairy intake and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies', *PLoS One*, 9: e101728.

- Tio, M., J. Andrici, M. R. Cox, and G. D. Eslick. 2014. 'Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis', *J Gastroenterol Hepatol*, 29: 250-8.
- Tobey, N. A., D. Sikka, E. Marten, C. Caymaz-Bor, S. S. Hosseini, and R. C. Orlando. 1999. 'Effect of heat stress on rabbit esophageal epithelium', *Am J Physiol*, 276: G1322-30.
- Tramacere, I., L. Scotti, M. Jenab, V. Bagnardi, R. Bellocco, M. Rota, G. Corrao, F. Bravi, P. Boffetta, and C. La Vecchia. 2010. 'Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation', *Int J Cancer*, 126: 1474-86.
- Trichopoulou, A., A. Kouris-Blazos, M. L. Wahlqvist, C. Gnardellis, P. Lagiou, E. Polychronopoulos, T. Vassilakou, L. Lipworth, and D. Trichopoulos. 1995. 'Diet and overall survival in elderly people', *BMJ*, 311: 1457-60.
- Turati, F., C. Galeone, V. Edefonti, M. Ferraroni, P. Lagiou, C. La Vecchia, and A. Tavani. 2012. 'A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer', *Ann Oncol*, 23: 311-8.
- Turati, F., C. Galeone, M. Rota, C. Pelucchi, E. Negri, V. Bagnardi, G. Corrao, P. Boffetta, and C. La Vecchia. 2014a. 'Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies', *Ann Oncol*, 25: 1526-35.
- Turati, F., V. Guercio, C. Pelucchi, C. La Vecchia, and C. Galeone. 2014b. 'Colorectal cancer and adenomatous polyps in relation to allium vegetables intake: a meta-analysis of observational studies', *Mol Nutr Food Res*, 58: 1907-14.
- Turati, F., D. Trichopoulos, J. Polesel, F. Bravi, M. Rossi, R. Talamini, S. Franceschi, M. Montella, A. Trichopoulou, C. La Vecchia, and P. Lagiou. 2014c. 'Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma', *J Hepatol*, 60: 606-11.
- Vogtman, E., H. L. Li, X. O. Shu, W. H. Chow, B. T. Ji, H. Cai, J. Gao, W. Zhang, Y. T. Gao, W. Zheng, and Y. B. Xiang. 2013. 'Dietary glycemic load, glycemic index, and carbohydrates on the risk of primary liver cancer among Chinese women and men', *Ann Oncol*, 24: 238-44.
- Wang, C. B., Q. X. Fu, H. Y. Liu, and R. Wang. 2015a. 'Fish consumption doesn't reduce the risk of hepatocellular carcinoma', *Int J Clin Exp Med*, 8: 10825-34.
- Wang, C. H., C. Qiao, R. C. Wang, and W. P. Zhou. 2015b. 'Dietary fiber intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies', *Sci Rep*, 5: 10834.
- Wang, L., J. Wang, X. Liu, Q. Liu, G. Zhang, and L. Liang. 2016a. 'Association between selenium intake and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of observational studies', *Biosci Rep*, 36.
- Wang, Q., Y. Chen, X. Wang, G. Gong, G. Li, and C. Li. 2014. 'Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: results from a meta-analysis of cohort studies', *Eur J Cancer*, 50: 1498-509.
- Wang, S., M. Zhou, A. Ji, D. Zhang, and J. He. 2018a. 'Milk/dairy products consumption and gastric cancer: an update meta-analysis of epidemiological studies', *Oncotarget*, 9: 7126-35.
- Wang, T., H. Cai, S. Sasazuki, S. Tsugane, W. Zheng, E. R. Cho, S. H. Jee, A. Michel, M. Pawlita, Y. B. Xiang, Y. T. Gao, X. O. Shu, W. C. You, and M. Epplen. 2017. 'Fruit and vegetable consumption, Helicobacter pylori antibodies, and gastric cancer risk: A pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea', *Int J Cancer*, 140: 591-99.

- Wang, X. Y., A. P. Fang, P. Y. Chen, G. C. Liao, Y. J. Zhang, N. Shivappa, J. R. Hebert, Y. M. Chen, and H. L. Zhu. 2018b. 'High dietary inflammatory index scores are associated with an elevated risk of hepatocellular carcinoma in a case-control study', *Food Funct*, 9: 5832-42.
- Wang, Y. T., Y. W. Gou, W. W. Jin, M. Xiao, and H. Y. Fang. 2016b. 'Association between alcohol intake and the risk of pancreatic cancer: a dose-response meta-analysis of cohort studies', *BMC Cancer*, 16: 212.
- Wark, P. A., R. Lau, T. Norat, and E. Kampman. 2012. 'Magnesium intake and colorectal tumor risk: a case-control study and meta-analysis', *Am J Clin Nutr*, 96: 622-31.
- Waterhouse, M., H. A. Risch, C. Bosetti, K. E. Anderson, G. M. Petersen, W. R. Bamlet, M. Cotterchio, S. P. Cleary, T. I. Ibiebele, C. La Vecchia, H. G. Skinner, L. Strayer, P. M. Bracci, P. Maisonneuve, H. B. Bueno-de-Mesquita, W. Zaton Ski, L. Lu, H. Yu, K. Janik-Koncewicz, J. Polesel, D. Serraino, R. E. Neale, and Consortium Pancreatic Cancer Case-Control. 2015. 'Vitamin D and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Case-Control Consortium', *Ann Oncol*, 26: 1776-83.
- Wei, D. H., and Q. Q. Mao. 2020. 'Vitamin B6, vitamin B12 and methionine and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis', *Nutr J*, 19: 111.
- World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. 2017. 'Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer', Zugriff am: 15.05.2019, 12:30 Uhr. wcrf.org/colorectal-cancer-2017.
- . 2018a. 'Diet, nutrition, physical activity and gallbladder cancer', Zugriff am: 09.06.2020, 13:30 Uhr. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Gallbladder-cancer-report.pdf>.
- . 2018b. 'Diet, nutrition, physical activity and liver cancer', Zugriff am: 09.06.2020, 14:30 Uhr. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Liver-cancer-report.pdf>.
- . 2018c. 'Diet, nutrition, physical activity and oesophageal cancer', Zugriff am: 03.08.2019, 15:20 Uhr. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Oesophageal-cancer-report.pdf>.
- . 2018d. 'Diet, nutrition, physical activity and pancreatic cancer', Zugriff am: 13.11.2020, 14:30 Uhr. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Pancreatic-cancer-report.pdf>.
- . 2018e. 'Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer', Zugriff am: 26.11.2019, 15:40 Uhr. <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Stomach-cancer-report.pdf>.
- World Health Organization. 2012. 'Guideline: Sodium Intake for Adults and Children.' in (Geneva).
- Wu, S., J. Liang, L. Zhang, X. Zhu, X. Liu, and D. Miao. 2011. 'Fish consumption and the risk of gastric cancer: systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*, 11: 26.
- Xie, F., D. Wang, Z. Huang, and Y. Guo. 2014. 'Coffee consumption and risk of gastric cancer: a large updated meta-analysis of prospective studies', *Nutrients*, 6: 3734-46.
- Xie, Y., S. Huang, T. He, and Y. Su. 2016. 'Coffee consumption and risk of gastric cancer: an updated meta-analysis', *Asia Pac J Clin Nutr*, 25: 578-88.
- Xiong, J., J. Lin, A. Wang, Y. Wang, Y. Zheng, X. Sang, Y. Xu, X. Lu, and H. Zhao. 2017. 'Tea consumption and the risk of biliary tract cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies', *Oncotarget*, 8: 39649-57.

- Xuan, F., W. Li, X. Guo, and C. Liu. 2020. 'Dietary carbohydrate intake and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis', *Biosci Rep*, 40.
- Yamagiwa, Y., N. Sawada, T. Shimazu, T. Yamaji, A. Goto, R. Takachi, J. Ishihara, M. Iwasaki, M. Inoue, S. Tsugane, and Jphc Study Group. 2020. 'Soy Food Intake and Pancreatic Cancer Risk: The Japan Public Health Center-based Prospective Study', *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 29: 1214-21.
- Yang, W., Y. Ma, Y. Liu, S. A. Smith-Warner, T. G. Simon, D. Q. Chong, Q. Qi, J. A. Meyerhardt, E. L. Giovannucci, A. T. Chan, and X. Zhang. 2019. 'Association of Intake of Whole Grains and Dietary Fiber With Risk of Hepatocellular Carcinoma in US Adults', *JAMA Oncol*, 5: 879-86.
- Yang, W., J. Sui, Y. Ma, T. G. Simon, D. Chong, J. A. Meyerhardt, W. C. Willett, E. L. Giovannucci, A. T. Chan, and X. Zhang. 2020. 'A prospective study of dairy product intake and the risk of hepatocellular carcinoma in U.S. men and women', *Int J Cancer*, 146: 1241-49.
- Yao, X., and Z. Tian. 2015. 'Saturated, Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids Intake and Risk of Pancreatic Cancer: Evidence from Observational Studies', *PLoS One*, 10: e0130870.
- Ye, Y., Y. Wu, J. Xu, K. Ding, X. Shan, and D. Xia. 2017. 'Association between dietary carbohydrate intake, glycemic index and glycemic load, and risk of gastric cancer', *Eur J Nutr*, 56: 1169-77.
- Yin, X., J. Yang, T. Li, L. Song, T. Han, M. Yang, H. Liao, J. He, and X. Zhong. 2015. 'The effect of green tea intake on risk of liver disease: a meta analysis', *Int J Clin Exp Med*, 8: 8339-46.
- Yu, C., Q. Cao, P. Chen, S. Yang, M. Deng, Y. Wang, and L. Li. 2016. 'An updated dose-response meta-analysis of coffee consumption and liver cancer risk', *Sci Rep*, 6: 37488.
- Yu, F., Z. Jin, H. Jiang, C. Xiang, J. Tang, T. Li, and J. He. 2014. 'Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies', *BMC Cancer*, 14: 197.
- Yu, X., J. Chen, W. Jiang, and D. Zhang. 2020. 'Alcohol, Alcoholic Beverages and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies', *Alcohol Alcohol*, 55: 457-67.
- Zamora-Ros, R., L. Lujan-Barroso, H. B. Bueno-de-Mesquita, V. K. Dik, H. Boeing, A. Steffen, A. Tjonneland, A. Olsen, B. H. Bech, K. Overvad, M. C. Boutron-Ruault, A. Racine, G. Fagherazzi, T. Kuhn, V. Katzke, A. Trichopoulou, P. Lagiou, D. Trichopoulos, R. Tumino, S. Panico, P. Vineis, S. Grioni, D. Palli, E. Weiderpass, G. Skeie, J. M. Huerta, M. J. Sanchez, M. Arguelles, P. Amiano, E. Ardanaz, L. Nilsson, B. Wallner, B. Lindkvist, P. Wallstrom, P. H. Peeters, T. J. Key, K. T. Khaw, N. J. Wareham, H. Freisling, M. Stepien, P. Ferrari, M. J. Gunter, N. Murphy, E. Riboli, and C. A. Gonzalez. 2014. 'Tea and coffee consumption and risk of esophageal cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition study', *Int J Cancer*, 135: 1470-9.
- Zeng, J. L., Z. H. Li, Z. C. Wang, and H. L. Zhang. 2014. 'Green tea consumption and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis', *Nutrients*, 6: 4640-50.
- Zeng, S. B., H. Weng, M. Zhou, X. L. Duan, X. F. Shen, and X. T. Zeng. 2015. 'Long-Term Coffee Consumption and Risk of Gastric Cancer: A PRISMA-Compliant Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies', *Medicine (Baltimore)*, 94: e1640.
- Zhang, D., C. Dai, L. Zhou, Y. Li, K. Liu, Y. J. Deng, N. Li, Y. Zheng, Q. Hao, S. Yang, D. Song, Y. Wu, Z. Zhai, S. Cao, and Z. Dai. 2020. 'Meta-analysis of

- the association between nut consumption and the risks of cancer incidence and cancer-specific mortality', *Aging (Albany NY)*, 12: 10772-94.
- Zhang, J., B. Zhou, and C. Hao. 2018. 'Coffee consumption and risk of esophageal cancer incidence: A meta-analysis of epidemiologic studies', *Medicine (Baltimore)*, 97: e0514.
- Zhang, K., H. Dai, W. Liang, L. Zhang, and Z. Deng. 2019. 'Fermented dairy foods intake and risk of cancer', *Int J Cancer*, 144: 2099-108.
- Zhang, T., H. Chen, S. Qin, M. Wang, X. Wang, X. Zhang, F. Liu, and S. Zhang. 2016. 'The association between dietary vitamin A intake and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of 11 studies', *Biosci Rep*, 36.
- Zhang, W., X. O. Shu, H. Li, G. Yang, H. Cai, B. T. Ji, J. Gao, Y. T. Gao, W. Zheng, and Y. B. Xiang. 2012. 'Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China', *J Natl Cancer Inst*, 104: 1173-81.
- Zhang, X., D. Albanes, W. L. Beeson, P. A. van den Brandt, J. E. Buring, A. Flood, J. L. Freudenheim, E. L. Giovannucci, R. A. Goldbohm, K. Jaceldo-Siegl, E. J. Jacobs, V. Krogh, S. C. Larsson, J. R. Marshall, M. L. McCullough, A. B. Miller, K. Robien, T. E. Rohan, A. Schatzkin, S. Sieri, D. Spiegelman, J. Virtamo, A. Wolk, W. C. Willett, S. M. Zhang, and S. A. Smith-Warner. 2010. 'Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies', *J Natl Cancer Inst*, 102: 771-83.
- Zhang, Z., G. Xu, M. Ma, J. Yang, and X. Liu. 2013. 'Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis', *Gastroenterology*, 145: 113-20 e3.
- Zhao, Z., F. Wang, D. Chen, and C. Zhang. 2019. 'Red and processed meat consumption and esophageal cancer risk: a systematic review and meta-analysis', *Clin Transl Oncol*.
- Zhao, Z., Z. Yin, Z. Pu, and Q. Zhao. 2017a. 'Association Between Consumption of Red and Processed Meat and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 15: 486-93 e10.
- Zhao, Z., Z. Yin, and Q. Zhao. 2017b. 'Red and processed meat consumption and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis', *Oncotarget*, 8: 30563-75.
- Zhao, Z., P. Yu, X. Feng, Z. Yin, S. Wang, Z. Qiu, and Q. Zhao. 2018. 'No associations between fruit and vegetable consumption and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies', *Oncotarget*, 9: 32250-61.
- Zheng, P., H. M. Zheng, X. M. Deng, and Y. D. Zhang. 2012. 'Green tea consumption and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies', *BMC Gastroenterol*, 12: 165.
- Zhong, G. C., Y. Peng, K. Wang, L. Wan, Y. Q. Wu, F. B. Hao, J. J. Hu, and H. T. Gu. 2020a. 'Magnesium intake and primary liver cancer incidence and mortality in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial', *Int J Cancer*, 147: 1577-86.
- Zhong, G. C., K. Wang, Y. Peng, N. Shivappa, J. R. Hebert, Y. Q. Wu, and J. P. Gong. 2020b. 'Dietary inflammatory index and incidence of and death from primary liver cancer: A prospective study of 103,902 American adults', *Int J Cancer*, 147: 1050-58.
- Zhu, B., Y. Sun, L. Qi, R. Zhong, and X. Miao. 2015. 'Dietary legume consumption reduces risk of colorectal cancer: evidence from a meta-analysis of cohort studies', *Sci Rep*, 5: 8797.
- Zhu, B., L. Zou, L. Qi, R. Zhong, and X. Miao. 2014a. 'Allium vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis

- of prospective studies', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12: 1991-2001 e1-4; quiz e121.
- Zhu, H. C., X. Yang, L. P. Xu, L. J. Zhao, G. Z. Tao, C. Zhang, Q. Qin, J. Cai, J. X. Ma, W. D. Mao, X. Z. Zhang, H. Y. Cheng, and X. C. Sun. 2014b. 'Meat consumption is associated with esophageal cancer risk in a meat- and cancer-histological-type dependent manner', *Dig Dis Sci*, 59: 664-73.
- Zhu, H., X. Yang, C. Zhang, C. Zhu, G. Tao, L. Zhao, S. Tang, Z. Shu, J. Cai, S. Dai, Q. Qin, L. Xu, H. Cheng, and X. Sun. 2013. 'Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies', *PLoS One*, 8: e70955.
- Zhu, M. Z., D. M. Lu, J. Ouyang, F. Zhou, P. F. Huang, B. Z. Gu, J. W. Tang, F. Shen, J. F. Li, Y. L. Li, H. Y. Lin, J. Li, X. Zeng, J. L. Wu, S. X. Cai, K. B. Wang, J. A. Huang, and Z. H. Liu. 2020. 'Tea consumption and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective cohort studies', *Eur J Nutr*, 59: 3603-15.
- Zhu, Y. H., S. Jeong, M. Wu, Z. Y. Jin, J. Y. Zhou, R. Q. Han, J. Yang, X. F. Zhang, X. S. Wang, A. M. Liu, X. P. Gu, M. Su, X. Hu, Z. Sun, G. Li, L. M. Li, L. N. Mu, Q. Y. Lu, J. K. Zhao, and Z. F. Zhang. 2019. 'Dietary Intake of Fatty Acids, Total Cholesterol, and Stomach Cancer in a Chinese Population', *Nutrients*, 11.

10 Anhang

Suchbegriffe für das Ösophaguskarzinom:

(esophageal cancer [Title/Abstract] OR esophageal carcinoma [Title/Abstract] OR esophageal neoplasms [Title/Abstract] OR oesophageal cancer [Title/Abstract] OR oesophageal carcinoma [Title/Abstract] OR oesophageal neoplasms [Title/Abstract] OR upper aero digestive cancer [Title/Abstract]) AND (nutrition [title/abstract] OR diet [title/abstract] OR diet therapy [title/abstract] OR consumption [title/abstract])

Suchbegriffe für das Magenkarzinom:

(gastric cancer [Title/Abstract] OR gastric carcinoma [Title/Abstract] OR gastric neoplasms [Title/Abstract] OR stomach cancer [Title/Abstract] OR stomach carcinoma [Title/Abstract] OR stomach neoplasms [Title/Abstract]) AND (nutrition [title/abstract] OR diet [title/abstract] OR diet therapy [title/abstract] OR consumption [title/abstract])

Suchbegriffe für hepatobiliäre Tumore:

HCC: (liver cancer [Title/Abstract] OR hepatocellular carcinoma [Title/Abstract] OR liver neoplasms [Title/Abstract] OR HCC [Title/Abstract] OR liver carcinoma [Title/Abstract]) AND (nutrition [title/abstract] OR diet [title/abstract] OR diet therapy [title/abstract] OR consumption [Title/Abstract] OR intake [Title/Abstract])

CCA: (biliary cancer [Title/Abstract] OR biliary carcinoma [Title/Abstract] OR biliary neoplasms [Title/Abstract] OR CCA [Title/Abstract] OR CCC [Title/Abstract] OR bile duct carcinoma [Title/Abstract] OR bile duct cancer [title/abstract] OR bile duct neoplasms [Title/Abstract] OR gallbladder cancer [Title/Abstract] OR gallbladder carcinoma [Title/Abstract] OR gallbladder neoplasms [Title/Abstract]) AND (nutrition [title/abstract] OR diet [title/abstract] OR diet therapy [title/abstract] OR consumption [Title/Abstract] OR intake [Title/Abstract])

Suchbegriffe für das Pankreaskarzinom:

(pancreatic cancer [Title/Abstract] OR pancreas carcinoma [Title/Abstract] OR pancreatic adenocarcinoma [Title/Abstract] OR pancreas neoplasms [Title/Abstract] OR pancreatic neoplasms [Title/Abstract]) AND (nutrition [title/abstract] OR diet [title/abstract] OR diet therapy [title/abstract] OR consumption [Title/Abstract] OR intake [Title/Abstract])

Suchbegriffe für das kolorektale Karzinom:

("colon cancer" [Title/Abstract] OR "colorectal cancer" [Title/Abstract] OR "colorectal neoplasms" [Title/Abstract]) AND ("nutrition" OR "diet" OR "diet therapy")

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber allen zum Ausdruck bringen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

An erster Stelle sei hier Herr Prof. Dr. E. Sebastian Debus zu nennen, der mir dieses interessante und relevante Thema wohlwollend überlassen hat, sodass die Anfertigung dieser Arbeit überhaupt möglich war. Ich danke Ihnen dafür sehr.

Mein allergrößter Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Prof. Dr. Reinhart T. Grundmann. Durch Ihre fachliche Kompetenz und Ihre Expertise, mit der Sie mich stets unterstützt haben, haben Sie wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen. Ihre wertvollen und präzisen Ratschläge, Ihr hohes zeitliches Engagement und Ihre stetige Unterstützung haben mich auf dem Weg zur Dissertation maßgeblich beeinflusst und motiviert. Ich bin Ihnen aufrichtig dankbar.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen tiefsten Dank aussprechen. Besonders möchte ich meine Eltern Regina und Rainer sowie Elisa nennen. Ihr wart besonders während stressigen Phasen ein großer Rückhalt für mich und habt mich stets unterstützt und vorangebracht. Ich danke euch von ganzem Herzen.

12 Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen entfernt.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: