

# Prävention von Karzinomerkrankungen durch Beta-Karotin?

N. J. Temple und T. K. Basu

Department of Foods and Nutrition, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada, T6G 2M8

## Zusammenfassung

Die mögliche Rolle von Beta-Karotin als krebsverhütendem Nahrungsbestandteil wird erörtert. Prospektive und retrospektive Studien am Menschen deuten sehr stark darauf hin, daß Beta-Karotin eine krebsverhütende Wirkung bei Lungenkrebs und möglicherweise auch Magenkrebs ausübt.

Es kann ebenso protektiv gegen Ovarialkarzinom, Zervikalkrebs, Mammakarzinom und andere Krebsarten wirken, nicht jedoch gegen Dickdarm- oder Rektalkarzinom. Es scheint, daß eher Beta-Karotin selbst der Schutzfaktor ist, als der gesamte Vitamin-A-Komplex. Tierexperimente an einer Vielzahl von Tiermodellen zeigen ebenfalls, daß Beta-Karotin antikarzinogen ist und in mehreren Karzinomstadien in das Krebsgeschehen eingreift. Mögliche Wirkungsmechanismen werden erörtert: daß es zuerst in Vitamin A umgewandelt werden muß; daß es den karzinogenen Stoffwechsel verändert; daß es ein Antioxidans ist; und daß es die Immunabwehr stärkt.

## Summary

The possible role of beta-carotene as a protective nutrient against cancer is reviewed. Human prospective and retrospective studies strongly indicate that beta-carotene protects against lung cancer and probably against stomach cancer. It may also be protective against cancer of the ovary, cervix, breast and other cancers, but not the colon or rectum. The protective factor appears to be beta-carotene itself, rather than total vitamin A. Experiments using a variety of animal models also show that beta-carotene is anti-carcinogenic and appears to act at several stages of the process. Possible mechanisms of action are discussed, namely that it must first be converted to vitamin A, that it alters carcinogen metabolism, that it is an anti-oxidant and that it enhances the immune defenses.

## Einleitung

1981 haben *Peto et al.* (44) verschiedene Daten neu interpretiert und die Hypothese aufgestellt, daß Beta-Karotin eine spezifisch vorbeugende Wirkung gegen Krebs hat. Dadurch wurde vielerorts lebhaftes Interesse geweckt, und viele Berichte sind seitdem erschienen, die neues Licht auf die Frage werfen. Die Hypothese ähnelt dem Burkittschen Konzept über Ballaststoffe insofern, als sich ein zunächst höchst einfach scheinendes Problem bei näherer Betrachtung als bedeutend komplexer erwies (68).

Die überwiegende Mehrzahl der Befunde, die auf eine krebsvorbeugende Wirkung des Beta-Karotins schließen lassen, stammen von Untersuchungen an Menschen mit und ohne Krebsleiden. Derartige Befunde sind nicht selten mit ernsthaften Interpretationsproblemen verbunden (42). Häufig ist der gemessene Parameter die mit der Nahrung aufgenommene Gesamtmenge an Vitamin A (d. h. Retinol plus Beta-Karotin). Retinol und seine Derivate haben jedoch ebenfalls antikarzinogene Eigenschaften (27, 62, 63). Selbst in jenen Fällen, bei denen Beta-Karotin spezifisch gemessen wurde, ist es gleichzeitig eng mit der Aufnahme grüner und gelber Gemüsearten verknüpft. Der wahre vorbeugende Faktor kann demnach das Beta-Karotin, aber auch Indole von Ballaststoffen, Phenole, Glukuronidasehemmer oder sogar ein niedriger Fleischverzehr sein. Außerdem ist die Erhebung von Verzehrsgewohnheiten mit Ungenauigkeiten behaftet. Wurde diese Erhebung bei bereits an Krebs erkrankten Patienten vorgenommen (retrospektive Studien), dann kann die Erkrankung die Nahrungsauswahl beeinflussen haben (oder die Erinnerung des Patienten an diese).

Die Beta-Karotinspiegel sind in vielen Fällen aufgrund von Blutanalysen quantifiziert worden. Im Gegensatz zum Retinol des Blutes ist die Blutkonzentration von Beta-Karotin ein zuverlässiger Parameter der Aufnahme mit der Nahrung (72, 73). Selbst dann kann sie u. U. jedoch ein indirektes Maß für andere Bestandteile der Nahrung sein.

Ein weiteres Problem ist die Angleichung von Kontroll- und Patienten-Gruppe. Es wäre ideal, eine

Reihe möglicherweise relevanter Faktoren mit einzubeziehen, entweder beim Vergleich selbst oder bei der Analyse der Ergebnisse unter Zugrundelegung der Methode der multiplen Regression. Rauchen ist ein besonders wichtiger Faktor. Es ist nicht nur eng mit mehreren Krebsarten verknüpft; Raucher nehmen unterdurchschnittlich wenig Karotin mit der Nahrung auf (59) und haben niedrige Karotinblutspiegel (11, 14, 40, 52, 64).

## Lungenkrebs

Diätetische oder analytische Indikatoren der Beta-Karotinaufnahme haben eine enge Beziehung zum Lungenkrebsrisiko (Tabelle 1). Die vorhandenen Daten deuten stark darauf hin, daß Personen mit geringer Aufnahme von Beta-Karotin mit der Nahrung ein etwa 30 bis 220 % höheres Lungenkrebsrisiko aufweisen als sonst ähnliche Personen mit relativ hohem Beta-Karotinverzehr (21, 24, 25, 30, 33, 36, 40, 53, 59, 64, 75).

Mehrere Studien lieferten Daten zu den verschiedenen histologischen Typen von Lungenkrebs. Beta-Karotin bietet eine stark prophylaktische Wirkung gegen das kleinzellige und das Plattenepithelkarzinom, im allgemeinen jedoch keinen Schutz gegen das Adenokarzinom (9, 30, 33, 74, 75).

Es erhebt sich die Frage nach dem wahren Schutzfaktor. Die beiden einzigen plausiblen Möglichkeiten sind das Beta-Karotin selbst und das Gesamt-Vitamin-A. Es gibt starke Hinweise auf Beta-Karotin. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß die Blutretinolspiegel höchstens einen geringen oder keinen Bezug zu Lungenkrebs haben (17, 33, 40, 58). *Menkes* et al. (33) haben darauf aufmerksam gemacht, daß nur Studien mit kleinen Patientengruppen einen Zusammenhang zwischen Gesamt-Vitamin-A und Lungenkrebsrisiko ergeben haben. In ähnlicher Weise zeigte das mit der Nahrung aufgenommene Karotin einen stärkeren Bezug zum Lungenkrebsrisiko als Retinol, wenn beide gleichzeitig gemessen wurden (53, 59, 74, 75).

## Gastro-intestinale Tumoren

Mit Ausnahme einer einzigen Studie (36) konnte eine Aufnahme von Beta-Karotin mit der Häufigkeit von Magenkrebs korreliert werden (Tabelle 2). *Hirayama* (26) berichtet aus Japan, daß die Sterblichkeitsrate für Magenkrebs in Gebieten mit hohem Verzehr an gelbem und/oder grünem Gemüse niedrig lag ( $r = -0,389$ ,  $p < 0,05$ ).

Wie bei Lungenkrebs ist es wahrscheinlicher, daß Beta-Karotin und nicht Gesamt-Vitamin-A der

**Tabelle 1** Diätetische bzw. analytische Indikatoren der Beta-Karotinaufnahme und ihre Beziehung zum Lungenkrebsrisiko.

gemessen wurde:	Anzahl der Krebsfälle und Geschlecht	Anzahl der Kontrollen	Art der Studie*	Relatives Risiko oder Differenz zwischen Krebsfällen und Kontrollen <sup>†</sup>	Ort	Literaturhinweis
Beta-Karotin im Serum	99 m/w	196	P	2,2, 1,7 1,8 1,2 1,0 ( $p = 0,04$ )	Maryland	33
Beta-Karotin im Plasma	35 m	102*	P	38% niedriger ( $p = 0,0006$ )	Basel	64
Beta-Karotin im Serum	74 m	302	P	2,2, 2,4, 1,2, 1,5, 1,0 ( $p = 0,04$ )	Hawaii	40
Gesamtkarotinaufnahme	447 m/w	759	R	1,3, 1,2, 1,0 (NS) <sup>§</sup>	New Mexico	53
Gesamtkarotinaufnahme	364 m/w	627	R	1,6, 1,2, 1,1, 1,0 ( $p < 0,05$ )**	Hawaii	24
Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>††</sup>	514 m	1238	R	1,4, 1,0, 1,0 ( $p < 0,05$ )	Roswell Park	36
Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme	104 m/w	16, 713	P	1,9, 1,0 ( $p = 0,02$ )	Norwegen	30
Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme	100 m/w	173	R	insgesamt etwas niedriger **	London	21
gelbes / grünes Gemüse	611 m 196 w	122, 261* 142, 857*	P	1,3, 1,0 1,5, 1,0	Japan	25
Beta-Karotinaufnahme	33 m	1954	P	7,0, 5,5, 3,0, 1,0, ( $p = 0,003$ )	Chicago	59
Beta-Karotinaufnahme	763 m	900	R	1,3, 1,3, 1,0 ( $p = 0,05$ )	New Jersey	75
Beta-Karotinaufnahme	216 w	216	R	2,5, 1,3, 0,8, 1,0 ( $p < 0,05$ )	Los Angeles	74

\* Diätetische bzw. analytische Indikatoren wurden vor („Prospective = P“) oder nach („Retrospective = R“) der Karzinomentwicklung bestimmt.

† Es wird das relative Risiko wiedergegeben, wobei das Risiko in der Gruppe mit der höchsten Aufnahme bzw. Blutkonzentration = 1,0 ist. Die Differenz zwischen den Erkrankungsfällen und den Kontrollen bezieht sich auf Beta-Karotin-Aufnahme bzw. Blut-Spiegel.

\* Kontrollen nicht vergleichbar hinsichtlich des Rauchens.

§ NS = nicht signifikant; Karotin erwies sich als protektiv bei Angloamerikanern, die zu Nichtrauchern geworden waren, und zwar eher als bei Personen lateinamerikanischer Herkunft oder Rauchern.

\*\* Eine Beziehung wurde bei Männern festgestellt, nicht aber bei Frauen.

†† Hauptsächlich ein Index des Beta-Karotins.

\*\* Die Ergebnisse sind hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Geschlechtern uneinheitlich; Tumorpatienten hatten eine wesentlich niedrigere Vitamin-A-Aufnahme aus zusätzlich verabreichten Nahrungsmitteln oder Supplementen.

**Tabelle 2** Diätetische bzw. analytische Indikatoren der Beta-Karotinaufnahme und ihre Beziehung zum Magendarmkrebsrisiko\*.

Karzinom	gemessen wurde:	Anzahl der Krebsfälle u. Geschlecht	Anzahl der Kontrollen	Art der Studie	Relatives Risiko oder Differenz zwischen Krebsfällen und Kontrollen	Ort	Literaturhinweis
Magen	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme*	179 m 83	1238 1680	R	0,9, 0,6, 1,0 (NS) 0,8, 0,8, 1,0 (NS)	Roswell Park	36
Magen	Beta-Karotinaufnahme	111 m/w	nicht festgestellt	R	2,0, 1,0	Pennsylvania	65
Magen	gelbes/grünes Gemüse	3913 m/w	265, 118	P	1,3, 1,1, 1,0, (p < 0,00015)	Japan	26
Magen	Beta-Karotin im Serum	70 m	302	P	21 % niedriger (NS)	Hawaii	40
Magen	Beta-Karotin im Plasma	19 m	37	P	33 % niedriger (NS)	Basel	64
kolorektal	Beta-Karotin im Plasma	14 m	33	P	21 % niedriger (NS)	Basel	64
kolorektal	Beta-Karotin im Serum	113 m	302	P	15 % niedriger (NS)	Hawaii	40
Kolon	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme	219 m	1238	R	1,0, 1,0, 1,0	Roswell Park	
Rektum		300 m			1,1, 0,9, 1,0		
Kolon		241 w	1680		0,8, 0,8, 1,0		36
Rektum		217 w			1,3, 1,3, 1,0 (NS)		
kolorektal	Beta-Karotinaufnahme	388 m 327 w	398 329	R	6% niedriger (m) oder 11% niedriger (w) (p < 0,01 bei beiden Geschlechtern)	Melbourne	28
kolorektal	Beta-Karotinaufnahme	245 m 174 w	489 345	R	1,2, 0,9, 0,8, 0,8, 1,0 (NS) 0,6, 0,5, 0,6, 0,6, 1,0 (NS)	Adelaide	49
kolorektal	Gesamtkarotinaufnahme	49 m	1954	P	7% höher (NS)	Chicago	59

\* Einzelheiten wie Tabelle 1. In einigen Fällen wurden die Daten hinsichtlich Kolon und Rektum vereint.

+ in der Hauptsache Betakarotin.

NS Nicht signifikant.

**Tabelle 3** Diätetische bzw. analytische Indikatoren der Beta-Karotinaufnahme und ihre Beziehung zum Krebsrisiko der weiblichen Geschlechtsorgane\*.

Karzinom	gemessen wurde:	Anzahl der Krebsfälle u. Geschlecht	Anzahl der Kontrollen	Art der Studie	Relatives Risiko oder Differenz zwischen Krebsfällen und Kontrollen	Ort	Literaturhinweis
Ovarien	Beta-Karotinaufnahme	93 <sup>+</sup>	383	R	2,3, 1,4, 1,0 (p < 0,01)*	Roswell Park	9
Brust	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>§</sup>	1025**	475	R	1,5, 1,4, 1,4, 1,0 (p < 0,05)**	Roswell Park	19
Brust	Beta-Karotin im Plasma	39**	78	P	2,8, 1,9, 2,4, 2,1, 1,0 (NS)	Guernsey Insel	70
Uterus	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>§</sup>	422	1680	R	1,2, 1,1, 1,0 (NS)	Roswell Park	36
Zervix	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>§</sup>	947	1680	R	1,1, 1,0, 1,0 (NS)	Roswell Park	36
intraepitheliale Neoplasie der Zervix	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme	50	50	R	5% höher (NS)	Atlanta	6
schwere Dysplasie od. Karzinom in situ der Zervix	Betakarotinaufnahme	25	82	R	3,1, 1,0 (p < 0,01)	Bronx, NY	51
Invasives Zervikal-karzinom	Betakarotinaufnahme	191	191	R	6,6, 3,0, 1,0 (p < 0,001)	Mailand	31

\* Einzelheiten wie Tabelle 1.

+ Alter der untersuchten Personen zwischen 30 und 49 Jahren.

\* Nach multipler Regression ist das relative Risiko vermindert, aber noch immer signifikant (p &lt; 0,05), im Alter zwischen 50 und 79 Jahren keine protektive Wirkung feststellbar (181 Fälle gegenüber 651 Kontrollen).

§ Hauptsächlich Beta-Karotin.

\*\* Personen 55 Jahre oder älter.

\*\* Keine protektive Wirkung unter 55 Jahren (999 Fälle gegenüber 988 Kontrollen).

\*\* Die Patientinnen sind je zur Hälfte prämenopausal und postmenopausal.

NS Nicht signifikant.

eigentliche Schutzfaktor ist. *Stehr* (65) fand ein schwächeres relatives Risiko bei niedriger Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr als bei niedrigem Beta-Karotinspiegel, während *Nomura et al.* (40) überhaupt keine Beziehung zum Retinolspiegel im Serum feststellten. Allerdings bedarf die Rolle, die Retinol und andere Faktoren, insbesondere Vitamin C und Rauchen spielen, weiterer Klärung.

Es liegen keinerlei Beweise dafür vor, daß Beta-Karotin bei Mastdarmkrebs eine signifikante Rolle spielt (Tabelle 2). Die von *Kune et al.* durchgeführten ausführlichen Untersuchungen (28) deuten darauf hin, daß das erhöhte Risiko bei niedriger Beta-Karotinzufuhr einen Artefakt aufgrund der engen Beziehung zwischen Beta-Karotin und Gemüse darstellt.

Eine retrospektive Studie in Israel über Magendarmkrebs (406 männliche und weibliche Patienten, von denen 38 % Magenkrebs und 58 % Mastdarmkrebs hatten, verglichen mit 812 Probanden [37]) ergab keinen Zusammenhang mit der Karotinzufuhr über die Nahrung.

### Karzinome der weiblichen Geschlechtsorgane

Das Ovarialkarzinom scheint einen Bezug zu einer geringen Beta-Karotineinnahme zu haben, aber nur bei jüngeren Frauen (Tabelle 3). Beta-Karotin scheint auch eine protektive Wirkung gegen Mamma-karzinome auszuüben, besonders bei Frauen nach der Menopause (Tabelle 3). Einen Zusammenhang mit dem Retinolspiegel konnte weder in der Ovarialkarzinomstudie (9) noch in der Guernsey-Studie (70) nachgewiesen werden; dies deutet darauf hin, daß bei jeder dieser Krebsarten das Beta-Karotin den speziellen Schutzfaktor darstellt.

Beim Zervixkarzinom ergibt sich ein uneinheitliches Bild. Die Roswell-Park- (36) und Atlanta-Studien (6) ergaben keinen Zusammenhang mit der Gesamt-Vitamin-A-Zufuhr, während die Bronx- (51) und Mailänder-Studien (31) eine deutliche inverse Korrelation mit dem Tumor-Risiko aufzeigten. Die Mailänder Studie ist wahrscheinlich am zuverlässigsten, weil sie sehr umfangreich und auf Beta-Karotin besonders ausgerichtet ist und auf die vielen zusätzlichen Variablen Rücksicht nimmt. Auch hier wurde kein Zusammenhang mit der Gesamt-Retinol-Aufnahme festgestellt. Eine niedrige Beta-Karotinzufuhr stellt also wahrscheinlich einen Risikofaktor dar; dies bedarf jedoch weiterer Untersuchungen.

### Andere Arten von Karzinomen

Bei Prostatakrebs ergibt sich ein uneinheitliches Bild (Tabelle 4). Zwei in USA durchgeführte Studien scheinen anzudeuten, daß eine Überdosierung von Vitamin A sogar ein Risikofaktor sein könnte (18, 23), während eine in Japan angelegte Studie den Schluß nahelegt, daß gelbe und/oder grüne Gemüsesorten eine Schutzwirkung ausüben (25).

Es gibt gewisse Hinweise dafür, daß Beta-Karotin gegen Kehlkopf-, Zungen-, Speiseröhren- und Blasenkrebs schützen könnte (Tabelle 5), jedoch bedürfen in jedem Fall die zusätzlichen Einflüsse anderer Faktoren, z. B. Retinol und Vitamin C, weiterer Klärung (20, 34, 35, 36, 40).

### Experimentell erzeugte Tumoren

Wie aus der Tabelle 5 ersichtlich, ergibt sich für Beta-Karotin eine protektive Wirkung gegenüber einer Reihe von Tumorarten. Wir konnten kürzlich zeigen (69), daß bei Mäusen, die mit 1,2-Dimethylhydrazin (DMH) behandelt worden waren, Beta-Karotin eine Erniedrigung der Tumorzinzidenz auf etwa die Hälfte bewirkt (96 % bei Adenokarzinomen, 40 % bei Adenomen). Auch die Multiplizität der Tumoren war ähnlich herabgesetzt. Die Mortalität der Mäuse ab dem Zeitpunkt des Auftretens der Tumoren war ebenfalls etwa auf die Hälfte reduziert. Die Dosis an Beta-Karotin (20 mg/kg Diät) entspricht etwa 150–300 g Karotten pro 3000 kcal und ist daher ernährungsmedizinisch relevant. Dies ist die bisher niedrigste, als antikarzinogen ausgewiesene Dosierung. Ein ähnliches Experiment an Ratten zeigte jedoch keine Abnahme der erzeugten Tumoren im Kolon und Dünndarm (12). Zwischen dieser und der von uns durchgeführten Studie bestehen einige Unterschiede, was vielleicht die Widersprüche erklären könnte. In der Rattenstudie wurde eine 500fach höhere Dosis Beta-Karotin verabreicht; es handelte sich um eine andere Spezies; und die Kontrollgruppe wies eine Tumorzinzidenz von 100 % auf, verglichen mit 74 % in unserer Studie.

Mehrere Studien haben eindeutig bewiesen, daß Beta-Karotin Hauttumoren verhindert (16, 32, 38, 54; Tabelle 5). In jedem Fall war die Beta-Karotindosis um ein Vielfaches höher als mit natürlicher Ernährung möglich ist. Wir wissen nicht, welcher Anteil dieser Schutzwirkung mit der karzinogenen Wirkung der ultravioletten Strahlen zusammenhängt. Diese Experimente sind vielversprechend, falls Beta-Karotin oder vielleicht auch andere Karotinoide Hautkrebs bei besonders gefährdeten Personen möglicherweise verhüten könnten, z. B. bei Hellhäutigen, die oft der Sonne ausgesetzt sind.

**Tabelle 4** Diätetische bzw. analytische Indikatoren der Beta-Karotinaufnahme und Krebsrisiken verschiedener Art\*

Karzinom/ Krebs	gemessen wurde:	Anzahl der Krebsfälle u. Geschlecht	Anzahl der Kontrollen	Art der Studie	Relatives Risiko oder Differenz zwischen Krebsfällen und Kontrollen	Ort	Literatur- hinweis
Prostata	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	311 m	294	R	0,6, 0,8, 1,3, 1,0 (p < 0,01)*	Roswell Park	18
Prostata	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme	181 m	181	R	höher um 20 % (Alter 30–49; p < 0,007) oder um 13 % (Alter 50 und darüber; p < 0,069)	Washington	23
Prostata	grünes/gelbes Gemüse	63 m	122, 261	P	2,5, 1,6, 1,0	Japan	25
Leukämie	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	130 m 61 w	1238 1680	R	0,5, 0,7, 1,0 (p = 0,01) 0,8, 1,1, 1,0 (NS)	Roswell Park	36
Kehlkopf	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	338 m	359	R	3,0, 1,9, 2,1, 1,0 (p < 0,005)	Roswell Park	20
Zunge	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	173 m	1238	R	1,7, 1,3, 1,0 (p < 0,01)	Roswell Park	36
Speiseröhre	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	147 m	264	R	1,9, 1,6, 1,0 (p = 0,033)	Roswell Park	35
Harnblase	Gesamt-Vitamin-A-Aufnahme <sup>+</sup>	489 m/w	901	R	2,1, 1,9, 1,7, 1,2, 1,4, 1,2, 1,0 (p < 0,01)	Roswell Park	34
Harnblase	Betakarotin im Serum	27 m	302	P	gleich bei Fällen und Kontrollen	Hawaii	40
Verschied.	grünes/gelbes Gemüse	42 m/w <sup>§</sup>	904	P	3,3, 2,7, 3,0, 1,3, 1,0 (p < 0,01)	Massachusetts	13
Verschied.	Gesamtkarotin im Serum	111 m/w <sup>**</sup>	210	P	0,7, 1,1, 1,1, 1,1, 1,0 (NS) <sup>++</sup>	verschiedene Orte in den USA	71

\* Einzelheiten wie Tabelle 1.  
<sup>+</sup> Hauptsächlich Beta-Karotin  
<sup>\*</sup> Risiko höher bei 70-jährigen und Älteren als bei Personen unter 70.  
<sup>§</sup> Krebsfälle: Brust 6, Zunge 10, Darm 4, andere 22.  
<sup>\*\*</sup> Krebsfälle: Brust 14, Lunge 17, Gastrointestinaltrakt 11, Prostata 11, Leukämie und Lymphom 11, andere 40.  
<sup>++</sup> Mehr als die Hälfte dieses relativen Risikos für erhöhte Serumkarotinspiegel bezieht sich auf Leukämie und Lymphom.  
 NS Nicht signifikant.

**Tabelle 5** Wirkung von Beta-Karotin auf die experimentelle Karzinogenese.

Tier- spezies	krebsinduzierende Substanz	Tumor	Beta-Karotin (mg/kg Nahrung)	Wirkung	Literatur- hinweis
Maus	DMH	Kolon	20	Tumorentstehung und Mortalität reduziert	69
Ratte	DMH	Kolon und Dünndarm	10000	keine Wirkung	12
Maus	DMBA*/UV/Krotonöl	Haut	33 000	verzögerte Tumorenbildung reduzierte Tumorentstehung <sup>+</sup>	32
Maus	DMCA/Krotonöl	Hautpapillom	200*	Tumoren regrediert <sup>§</sup>	38
Maus	BP <sup>+</sup> /UV	Haut	**	reduzierte Tumorenhäufigkeit <sup>++</sup>	54
Maus	UV	Haut (Plattenepithel- karzinom)	**	verzögerte Tumorenbildung herabgesetzte Tumorstadiumsrate	16
Hamster	DMBA/Benzoyl- peroxid	Backentasche (Epidermoidkarzinom)	(topisch)	verminderte Tumorentstehung	67
Ratte	DMBA	Unterkieferdrüse	5–250	verzögerte Tumorenbildung verminderte Tumorengröße und -häufigkeit <sup>§§</sup>	1
Ratte	DMBA (ig)	nicht spezifiziert	90 <sup>++</sup>	verminderte Tumorenhäufigkeit und Multiplizität	46
Ratte	DMBA (ig)	nicht spezifiziert	45–270	verminderte Tumorentstehung <sup>++</sup>	56
Maus	onkogener Virus		90–120	verzögerte Tumorenbildung verminderte Tumorenhäufigkeit verbesserte Tumorenregression	57
Maus	transplantierte Adenokarzinomzellen		90	verzögerte Tumorenbildung verminderte Tumorenhäufigkeit erhöhte Überlebenszeit	47

\* DMBA, 7,12-Dimethylbenz(a)anthrazen.  
<sup>+</sup> Protektive Wirkung sowohl mit als auch ohne UV.  
<sup>\*</sup> Beta-Karotin wurde erst verabreicht, als die Tumoren in Erscheinung getreten waren.  
<sup>§</sup> Nur 5 Mäuse in jeder der 2 Gruppen.  
<sup>+</sup> BP, Benzo(a)pyren.  
<sup>\*\*</sup> 500 mg/kg Nahrung plus 100 mg/kg Körpergewicht ig.  
<sup>++</sup> Tumorenhäufigkeit etwa 50 % reduziert in der Gruppe, die BP und UV erhielt, aber nur geringe Verringerung in der Gruppe, die nur BP erhielt.  
<sup>§§</sup> 5–25 mg pro Maus dreimal wöchentlich durch ip-Injektion.  
<sup>§§</sup> 25–250 mg/kg-Gaben waren ähnlich wirksam, während 5 mg/kg unwirksam blieben.  
<sup>++</sup> Beta-Karotin erst nach Karzinogen verabreicht  
<sup>++</sup> Beta-Karotin-Ergänzung einen Tag vor der Verabreichung des Karzinogens eingestellt; alle Beta-Karotindosen erzielten eine ähnliche Reaktion.

## Wirkungsmechanismus

Eine wichtige Frage ist, ob Beta-Karotin zu Beginn oder bei fortgeschrittenen Stadien der Karzinogenese am wirksamsten ist. Den wichtigsten Hinweis lieferte eine Hamsterstudie, bei der sich Beta-Karotin als deutlich wirksam in beiden Stadien erwies (67). In ähnlicher Weise konnte gezeigt werden, daß Beta-Karotin die DMBA-induzierte Transformation von Mamma-Zellen der Maus *in vitro* inhibieren kann, wobei die Hemmwirkung anscheinend in beiden Stadien wirksam war (61). Andere in Tabelle 5 aufgeführte Studien haben gezeigt, daß Beta-Karotin wirksam sein kann, wenn es nach Gabe des Karzinogens (46), vor dem Karzinogen (56) oder nach dem Auftreten der Tumoren verabreicht wird (38). Experimente unter Verwendung eines onkogenen Virus (46) und eines transplantierbaren Tumors (47) deuten auf eine Wirkung im Spätstadium hin. In unserer Studie an Mäusen beeinflußte Beta-Karotin nicht DMH-induzierte Hyperplasien der Schleimhäute, was darauf hindeutet, daß die hemmende Wirkung während der Entstehung ausgeübt wurde (69). Beta-Karotin scheint demnach die Auslösung, Entstehung und schließlich die Entwicklung von Tumoren zu hemmen.

Mehrere mögliche Mechanismen könnten für die Antikarzinogenität von Beta-Karotin verantwortlich sein. Möglicherweise muß es erst in Retinol umgewandelt werden. Diese Wirkungsweise dürfte jedoch sowohl beim Menschen als auch bei Versuchstieren zweifelhaft sein. Wie bereits früher festgestellt, deuten Studien bei menschlichem Lungenkrebs sehr stark darauf hin, daß die Schutzwirkung des Beta-Karotins unabhängig von Retinol besteht (21, 23, 24, 25, 30, 33, 36, 40, 53, 59, 64, 74, 75). Gewisse Hinweise wurden dafür gefunden, daß dies auch für Magenkrebs und Zervixkarzinom zutrifft (6, 26, 31, 36, 40, 51, 64, 65). Weitere Experimente an Ratten mit Retinol oder Retinoiden ergaben nur eine bedeutend schwächere protektive Wirkung (15, 39, 50, 60). In gleicher Weise scheint 13-cis-Retinolsäure (3) nicht die prophylaktische Wirkung von Beta-Karotin gegen DMBA-induzierte Tumoren bei Ratten auszuüben (Tabelle 5). Die Studie, wonach Beta-Karotin eine DMBA-induzierte *in-vitro*-Transformation von Mammazellen der Maus verhindert habe, stellte ebenfalls keine Akkumulierung von Retinol fest (61), so daß Beta-Karotin selbst die aktive Substanz zu sein scheint.

Hängt die antikarzinogene Wirkung des Beta-Karotins nicht von der Bildung von Retinol ab, dann müßten Karotenoide ohne Provitamin-A-Aktivität ebenfalls antikarzinogen sein. Canthaxanthin ist ein solches Karotinoid und übt in der Tat bei Mäusen eine Schutzwirkung gegen Hauttumoren aus (32, 54). Dies mag jedoch möglicherweise nur einen spezifischen Schutzeffekt gegen UV-Licht widerspiegeln. In einer Studie mit Filipinos, die Betelnuß- und Tabakkauer waren,

zeigte Beta-Karotin einen Schutz gegen Chromosomenbrüche in den Mundschleimhautzellen, nicht jedoch Canthaxanthin. Beta-Karotin hat also möglicherweise eine spezifisch antikarzinogene Wirkung, die andere Karotinoide nicht haben. Andererseits könnte die Antikarzinogenität des Beta-Karotins seine Vitamin-A-Aktivität widerspiegeln, jedoch nur in spezifischen Geweben.

Wir haben kürzlich festgestellt (5), daß mit der Nahrung aufgenommenes Beta-Karotin die Leberspiegel gewisser pharmakametabolisierender Enzyme beeinflußt. Die Verabreichung von zusätzlichem Beta-Karotin (20–500 mg/kg Nahrung) an Mäusen bewirkte einen deutlichen Abfall der Aktivität von sowohl Zytochrom P-450 als auch Biphenyl-4-Hydroxylase, nicht jedoch von Antipyrin-N-Demethylase oder p-Nitroanisol-o-Demethylase. Dadurch werden möglicherweise Karzinogene zu einer Entgiftung gebracht und nicht zu einer Aktivierung. Dies setzt natürlich voraus, daß Beta-Karotin während der Initiierung der Karzinogenese aktiv ist.

Es ist die Vermutung geäußert worden, daß Beta-Karotin eine antioxidative Wirkung aufweist, insbesondere bei den relativ niedrigen Sauerstoffpartialdrücken, die in den meisten Geweben unter physiologischen Bedingungen vorliegen (8, 41). Der angenommene Mechanismus besteht in der Entgiftung freier Radikale. Wir untersuchten dies durch Messung zweier Leberindizes für die Gewebsoxidation, nämlich Superoxid-Dismutase und Malonaldehyd. Keiner dieser Parameter wurde jedoch durch zusätzliches Beta-Karotin verändert (5). In ähnlicher Weise werden die Leber- und Plasmaspiegel des Malonaldehyds bei Ratten durch mit der Nahrung aufgenommenes Beta-Karotin nicht verändert (obwohl sie in signifikanter Weise durch 13-Cis-Retinolsäure erhöht werden) (2). Andererseits schützt Beta-Karotin Meerschweinchen gegen chloroforminduzierte Lipidperoxidation (29).

Ein weiterer möglicher Wirkungsmechanismus des Beta-Karotins besteht in der Aktivierung der Immunabwehr (67). Dieses Konzept wird gestützt durch die Tatsache, daß Beta-Karotin zumindest einen Teil seiner Schutzwirkung im Spätstadium der Karzinogenese entfaltet. Es verstärkt die Immunantwort des kolorektalen Gewebes der Ratte (7), erhöht die Zytotoxizität von Makrophagen gegenüber den Tumorzellen des Hamsters (55) und aktiviert die Thymusfunktion, insbesondere die Lymphozytenproduktion (57). Beta-Karotin beeinflußt auch die Interferonwirkung beim Menschen, eine Wirkung, die derjenigen der Retinolsäure entgegengesetzt ist (48, 49).

## Kommentar

Die ideale Strategie gegen Krebs muß sich sowohl auf die Prävention als auch auf die Therapie erstrecken. In dieser Hinsicht ist Beta-Karotin auf dem besten Wege, zu einem wichtigen Faktor zu werden. Es scheint bei der Verhütung mehrerer Krebsarten wirksam zu sein, insbesondere bei Lungenkrebs. Daß sich ein großer Teil seiner Funktionen erst im Spätstadium der Karzinogenese entfaltet, macht es besonders wertvoll. Es besteht daher Anlaß, der Bevölkerung den vermehrten Verzehr von grünen und gelben Gemüsearten nahezulegen, vom Beta-Karotin abgesehen, schließt dies natürlich noch viele andere Vorteile aus ernährungswissenschaftlicher Sicht ein.

Während möglicherweise eine zusätzliche Aufnahme von Beta-Karotin bei stark gefährdeten Personen von potentiellem Wert ist, müssen wir noch umfangreiche Forschungsarbeiten durchführen, ehe wir eine Karotinoid-Supplementierung zur Krebsverhütung empfehlen können. Es müssen Tierexperimente in größerem Stil durchgeführt werden, um weitere Organsysteme zu erfassen (in dieser Hinsicht ist zur Erforschung der häufigsten Krebsarten beim Menschen noch wenig geschehen). Wir müssen mehr über die relative Wirksamkeit ernährungsphysiologischer und pharmakologischer Dosierungen von Beta-Karotin wissen, sowie über das Stadium, in welchem sie eingreifen (verschiedene Dosierungen können u. U. bei verschiedenen Stadien wirksam sein). Weitere immunologische Arbeiten wären von Wert.

Studien an menschlichen Probanden und Patienten hinsichtlich der Ernährung und Blutkonzentrationen haben sich entweder spezifisch mit Beta-Karotin oder mit dem Gesamtkarotin befaßt. Das Blut-Karotin stellt nur 16 % der gesamten Karotinmenge dar (52). Wie wichtig sind die anderen Karotine außer dem Beta-Karotin? Wir benötigen noch immer Studien über das Verhältnis zwischen Karotinoiden und Krebsrisiko. Wir würden jeden bitten, der eine solche Untersuchung starten möchte, zunächst einmal die Veröffentlichungen von *Peto et al.* (44), *Peto* (43) und *Palgi* (42) zu studieren. Zwei Präventions-Studien mit Beta-Karotin-Supplementierung werden derzeit durchgeführt, die eine mit Ärzten in den USA (22) und die zweite an Rauchern in Finnland (4). Es steht zu hoffen, daß die Ergebnisse dieser Studien sehr aufschlußreich sein werden.

## Literatur

- 1 *Alam, B. S., S. Q. Alam*: Effect of different levels of beta-carotene on salivary gland tumors. *Fed. Proc.* 44 (1985) 770
- 2 *Alam, S. Q., B. S. Alam*: Lipid peroxide,  $\alpha$ -tocopherol and retinoid levels in plasma and liver of rats fed diets containing beta-carotene and 13-cis-retinoic acid. *J. Nutr.* 113 (1983) 2608–2614
- 3 *Alam, B. S., S. Q. Alam, J. C. Weip, W. A. Gibson*: Chemopreventive effects of beta-carotene and 13-cis-retinoic acid on salivary gland tumors. *Nutr. Cancer* 6 (1984) 4–12
- 4 *Albanes, D., J. Virtamo, M. Rautalahti, J. Pikkarainen, P. R. Taylor, P. Greenwald, O. P. Heinonen*: Pilot study: the US-Finland lung cancer prevention trial. *J. Nutr. Growth Cancer* 3 (1986) 207–214
- 5 *Basu, T. K., N. J. Temple, J. Ng.*: Effect of dietary beta-carotene on hepatic drug metabolizing enzymes in mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* (in press)
- 6 *Bernstein, A., B. Harris*: The relationship of dietary and serum vitamin A to the occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148 (1984) 309–312
- 7 *Brevard P. B., L. G. Anderton, A. C. Magee*: In vivo effects of retinoids on the histological changes in colorectal tissue. *Nutr. Rept. Int.* 31 (1985) 635–648
- 8 *Burton, G. W., K. U. Ingold*: Beta-carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science* 224 (1984) 569–573
- 9 *Byers, T., J. Marshall, S. Graham, C. Mettlin, M. Swanson*: A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 71 (1983) 681–686
- 10 *Byers, T., J. Vena, C. Mettlin, M. Swanson, S. Graham*: Dietary vitamin A and lung cancer risk: an analysis by histological subtypes. *Am. J. Epidemiol.* 120 (1984) 769–776
- 11 *Chow C. K., R. R. Thacker, C. Changchit, R. B. Bridges, S. R. Rehm, J. Humble, J. Turbek*: Lower levels of vitamin C and carotenes in plasma of cigarette smokers. *J. Amer. College Nutr.* 5 (1986) 305–312
- 12 *Colacchio, T. A., V. A. Memoli*: Chemoprevention of colorectal neoplasia. *Arch. Surg.* 121 (1986) 1421–1424
- 13 *Colditz, G. A., L. G. Branch, R. J. Lipnick, W. C. Willett, B. Posner, B. M. Posner, C. H. Hennekens*: Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am. J. Clin. Nutr.* 41 (1985) 32–36
- 14 *Davis, C., E. Brittain, D. Hunninghake, K. Graves, M. Buzzard, H. Tyroler*: Relation between cigarette smoking and carotene in candidates for the Lipids Research Clinics Coronary Prevention Trial. *Am. J. Epidemiol.* 118 (1983) 445
- 15 *Decaens, C., B. Rosa, J. Bara, N. Caher, P. Burtin*: Effect of 13-cis-retinoic acid on early precancerous antigenic goblet-cell modifications and induction of cancer during 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 4 (1983) 1175–1178
- 16 *Epstein, J. H.*: Effects of beta-carotene on UV induced cancer formation in the hairless mouse skin. *Photochem. Photobiol.* 25 (1977) 211–213
- 17 *Friedman, G. D., W. S. Blaner, D. S. Goodman, J. H. Vogelman, J. L. Brind, R. Hoover, B. H. Fireman, N. Orentreich*: Serum retinol and retinol-binding protein levels do not predict subsequent lung cancer. *Am. J. Epidemiol.* 123 (1986) 781–789
- 18 *Graham, S., B. Haughey, J. Marshall, R. Priore, T. Byers, T. Rzepka, C. Mettlin, J. E. Pontes*: Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J. Natl. Cancer Inst.* 70 (1983) 687–692
- 19 *Graham, S., J. Marshall, C. Mettlin, T. Rzepka, T. Nemoto, T. Byers*: Diet in the epidemiology of breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* 116 (1982) 68–85
- 20 *Graham, S., C. Mettlin, J. Marshall, R. Priore, T. Rzepka, D. Shedd*: Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am. J. Epidemiol.* 113 (1981) 675–680
- 21 *Gregor, A., P. N. Lee, F. J. C. Roe, M. J. Wilson, A. Melton*: Comparison of diet histories in lung cancer cases and controls with special reference to vitamin A. *Nutr. Cancer* 2 (1980) 93–97
- 22 *Hennekens, C. H.*: Issues in the design and conduct of clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 73 (1984) 1473–1476
- 23 *Heshmat, M. Y., L. Kaul, J. Kovi, M. A. Jackson, A. G. Jackson, G. W. Jones, M. Edson, J. P. Enterline, R. G. Worrell, S. L. Perry*: Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 6 (1985) 7–17

- <sup>24</sup> Hinds, M. W., L. N. Kolonel, J. H. Hankin, J. Lee: Dietary vitamin A, carotene, vitamin C and risk of lung cancer in Hawaii. *Am. J. Epidemiol.* 119 (1984) 227–237
- <sup>25</sup> Hirayama, T.: Diet and cancer. *Nutr. Cancer* 1 (1979) 67–81
- <sup>26</sup> Hirayama, T. A.: Large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers of digestive organs. In: *Gastrointestinal Cancer: Endogenous Factors*, Cold Spring Harbor. Bruce, W. R., Correa, P., Lipkin, M., Tannenbaum, S. R., Wilkins, T. D. (ed). Cold Spring Harbor Laboratory (1981) 409–429
- <sup>27</sup> Kummet, T., F. L. Meyskens: Vitamin A: a potential inhibitor of human cancer. *Seminars Oncol.* 10 (1983) 281–289
- <sup>28</sup> Kune, S., G. A. Kune, L. F. Watson: Case-control study of dietary etiological factors: the Melbourne colorectal cancer study. *Nutr. Cancer* 9 (1987) 21–42
- <sup>29</sup> Kunert, K. J., A. L. Tappel: The effect of vitamin C on in vivo lipid peroxidation in guinea pigs as measured by pentane and ethane production. *Lipids* 18 (1983) 271–274
- <sup>30</sup> Kvale, G., E. Bjelke, J. J. Gart: Dietary habits and lung cancer risk. *Int. J. Cancer* 31 (1983) 397–405
- <sup>31</sup> Lavecchia, C., S. Franceschi, A. Decarli, A. Gentile, M. Fasoli, S. Pampallona, G. Tognoni: Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer. *Int. J. Cancer* 34 (1984) 319–322
- <sup>32</sup> Mathews-Roth, M. M.: Antitumor activity of beta-carotene, canthaxanthin and phytoene. *Oncology* 39 (1982) 33–37
- <sup>33</sup> Menkes, M. S., G. W. Comstock, J. P. Vuilleumier, K. J. Helsing, A. A. Rider, R. Brookmeyer: Serum beta-carotene, vitamins A and E, selenium, and the risk of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 315 (1986) 1250–1254
- <sup>34</sup> Mettlin, C., S. Graham: Dietary risk factors in human bladder cancer. *Am. J. Epidemiol.* 110 (1979) 255–263
- <sup>35</sup> Mettlin, C., S. Graham, R. Priore, J. Marshall, M. Swanson: Diet and cancer of the esophagus. *Nutr. Cancer* 2 (1981) 143–147
- <sup>36</sup> Middleton, B., T. Byers, J. Marshall, S. Graham: Dietary vitamin A and cancer – a multisite case-control study. *Nutr. Cancer* 8 (1986) 107–116
- <sup>37</sup> Modan, B., H. Cuckle, F. Lubin: A note on the role of dietary retinol and carotene in human gastro-intestinal cancer. *Int. J. Cancer* 28 (1981) 421–424
- <sup>38</sup> Muto, Y., H. Moriwaki: Antitumor activity of vitamin A and its derivatives. *J. Natl. Cancer Inst.* 73 (1984) 1389–1393
- <sup>39</sup> Newberne, P. M., A. E. Rogers: Rat colon carcinomas associated with aflatoxin and marginal vitamin A. *J. Natl. Cancer Inst.* 50 (1973) 439–448
- <sup>40</sup> Nomura, A. M. Y., G. N. Stemmermann, L. K. Heilbrun, R. M. Salkeld, J. P. Vuilleumier: Serum vitamin A levels and the risk of cancer of specific sites in men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res.* 45 (1985) 2369–2372
- <sup>41</sup> Olson, J. A.: Carotenoids, vitamin A and cancer. *J. Nutr.* 116 (1986) 1127–1130
- <sup>42</sup> Palgi, A.: Vitamin A and lung cancer: a perspective. *Nutr. Cancer* 6 (1984) 105–120
- <sup>43</sup> Peto, R.: The marked differences between carotenoids and retinoids: methodological implications for biochemical epidemiology. *Cancer Surv.* 2 (1983) 327–340
- <sup>44</sup> Peto, R., R. Doll, J. D. Buckley, M. B. Sporn: Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 290 (1981) 201–208
- <sup>45</sup> Potter, J. D., A. J. McMichael: Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study. *Epidemiol.* 76 (1986) 557–569
- <sup>46</sup> Rettura, G., C. Duttagupta, P. Listowsky, S. M. Levenson, E. Seifter: Dimethylbenz(a)anthracene induced tumors: prevention by supplemental beta-carotene. *Fed. Proc.* 42 (1983) 786
- <sup>47</sup> Rettura, G., F. Stratford, S. M. Levenson, E. Seifter: Prophylactic and therapeutic actions of supplemental beta-carotene in mice inoculated with C3HBA adenocarcinoma cells: lack of therapeutic action of supplemental ascorbic acid. *J. Natl. Cancer Inst.* 69 (1982) 73–77
- <sup>48</sup> Rhodes, J.: Human interferon action: reciprocal regulation by retinoic acid and beta-carotene. *J. Natl. Cancer Inst.* 70 (1983) 833–837
- <sup>49</sup> Rhodes, J., P. Stokes, P. Abrams: Human tumor-induced inhibition of interferon action in vitro: reversal of inhibition by beta-carotene (pro-vitamin A). *Cancer Immunol. Immunother.* 16 (1984) 189–192
- <sup>50</sup> Rogers, A. E., B. J. Herndon, P. M. Newberne: Induction by dimethylhydrazine of intestinal carcinoma in normal rats and rats fed high or low levels of vitamin A. *Cancer Res.* 33 (1973) 1003–1009
- <sup>51</sup> Romney, S. L., P. R. Palan, C. Duttagupta, S. Wassertheil-Smoller, J. Wylie, G. Miller, N. S. Slagle, D. Lucido: Retinoids and the prevention of cervical dysplasias. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141 (1981) 890–894
- <sup>52</sup> Russell-Briefel, R., M. W. Bates, L. H. Kuller: The relationship of plasma carotenoids to health and biochemical factors in middle-aged men. *Am. J. Epidemiol.* 122 (1985) 741–749
- <sup>53</sup> Samet, J. M., B. J. Skipper, C. G. Humble, D. R. Pathak: Lung cancer risk and vitamin A consumption in New Mexico. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131 (1985) 198–202
- <sup>54</sup> Santamaria, L., A. Bianchi, A. Arnaboldi, L. Andreoni, P. Bermond: Dietary carotenoids block photocarcinogenic enhancement by benzo(a)pyrene and inhibit its carcinogenesis in the dark. *Experientia* 39 (1983) 1043–1045
- <sup>55</sup> Schwartz, J., D. Suda, G. Light: Beta carotene is associated with the regression of hamster buccal pouch carcinoma and the induction of tumor necrosis factor in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136 (1986) 1130–1135
- <sup>56</sup> Seifter, E., G. Rettura, S. M. Levenson: Supplemental beta-carotene: prophylactic action against 7,12-dimethylbenz(a)-anthracene carcinogenesis. *Fed. Proc.* 43 (1984) 662
- <sup>57</sup> Seifter, E., G. Rettura, J. Padawer, S. M. Levenson: Moloney murine sarcoma virus tumors in CBA/J mice: chemopreventive and chemotherapeutic actions of supplemental beta-carotene. *J. Natl. Cancer Inst.* 68 (1982) 835–840
- <sup>58</sup> Seigel, D.: Discussion of case-control studies of Peleg, Stahelin, and Willett. *J. Natl. Cancer Inst.* 73 (1984) 1469–1470
- <sup>59</sup> Shekelle, R. B., M. Lepper, S. Liu, C. Maliza, W. J. Raynor, A. H. Rossof, O. Paul, A. M. Shryock, J. Stamler: Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western electric study. *Lancet* 2 (1981) 1185–1190
- <sup>60</sup> Silverman, J., S. Katayama, K. Zelenakos, J. Lauber, T. K. Musser, M. Reddy, M. J. Levenstein, J. H. Weisburger: Effect of retinoids on the induction of colon cancer in F344 rats by N-methyl-N-nitrosourea or by 1,2-dimethylhydrazine. *Carcinogenesis* 2 (1981) 1167–1172
- <sup>61</sup> Som, S., M. Chatterjee, M. R. Banerjee: Beta-carotene inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced transformation of murine mammary cells in vitro. *Carcinogenesis* 5 (1984) 937–940
- <sup>62</sup> Sporn, M. B. (ed): *The retinoids*, Vol 2. New York, Academic Press, 1984
- <sup>63</sup> Sporn, M. B., D. L. Newton: Chemoprevention of cancer with retinoids. *Fed. Proc.* 38 (1979) 2528–2534
- <sup>64</sup> Stahelin, H. B., F. Rosel, E. Buess, G. Brubacher: Cancer, vitamins and plasma lipids: prospective Basel study. *J. Natl. Cancer Inst.* 73 (1984) 1463–1468
- <sup>65</sup> Stehr, P. A.: Vitamin A deficiencies as a predisposing factor in the development of stomach cancer. *Diss. Abstr. Int.* 43 (1983) 2863B
- <sup>66</sup> Stich, H. F., W. Stich, M. P. Rosin, M. O. Vallejera: Use of the micronucleus test to monitor the effect of vitamin A, beta-carotene and canthaxanthin on the buccal mucosa of betel nut/tobacco chewers. *Int. J. Cancer* 34 (1984) 745–750
- <sup>67</sup> Suda, D., J. Schwartz, G. Shklar: Inhibition of experimental oral carcinogenesis by topical beta carotene. *Carcinogenesis* 7 (1986) 711–715
- <sup>68</sup> Temple, N. J.: Simplicity – the key of fruitful medical research. *Med. Hypotheses* 17 (1985) 139–145



- <sup>69</sup> Temple, N. J., T. K. Basu: Protective effect of beta carotene against colon tumors in mice. J. Natl. Cancer Inst. (in press)
- <sup>70</sup> Wald, N. J., J. Boreham, J. L. Hayward, R. D. Bulbrook: Plasma retinol, beta-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. Br. J. Cancer 49 (1984) 321–324
- <sup>71</sup> Willett, W. C., B. F. Polk, B. A. Underwood, M. J. Stampfer, S. Pressel, B. Rosner, J. O. Taylor, K. Schneider, C. G. Hames: Relation of serum vitamins A and E and carotenoids to the risk of cancer. N. Engl. J. Med. 310 (1984) 430–434
- <sup>72</sup> Willett, W. C., M. J. Stampfer, B. A. Underwood, J. O. Taylor, C. H. Hennekens: Vitamins A, E and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. Am. J. Clin. Nutr. 38 (1983) 559–566
- <sup>73</sup> Willett, W. C., M. J. Stampfer, B. A. Underwood, F. E. Speizer, B. Rosner, C. H. Hennekens: Validation of a dietary questionnaire with plasma carotenoid and  $\alpha$ -tocopherol levels. Am. J. Clin. Nutr. 38 (1983) 631–639
- <sup>74</sup> Wu A. H., B. E. Henderson, M. C. Pike, M. C. Yu: Smoking and other risk factors for lung cancer in women. J. Natl. Cancer Inst. 74 (1985) 747–751
- <sup>75</sup> Ziegler, R. G., J. J. Mason, A. Stemhagen, R. Hoover, J. B. Schoenberg, G. Gridley, P. W. Virgo, R. Altman, J. F. Fraumeni: Dietary carotene and vitamin A and risk of lung cancer among white men in New Jersey. J. Natl. Cancer Inst. 73 (1984) 1429–1435

---

Norman J. Temple, Ph. D.

Dept. of Foods and Nutrition  
University of Alberta  
Edmonton, Alberta, Canada T6G 2M8