

Dr. Fuszek Péter

Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
Budapest

Kemoprevenció – A colorectális daganatok megelőzésének lehetőségei

A colorectalis carcinoma (CRC) a harmadik leggyakoribb daganatos halálok a fejlett társadalmakban. A CRC szempontjából az egyén becsült rizikója az élete során kb. 5-6%-os, azaz 100 ember közül minden 5. esetben számolhatunk a daganat kialakulásával és több, mint 3 egyén ebben is hal meg (1).

Epidemiológiai és experimentális adatokból tudjuk, hogy az öröklött génállományon illetve génmutációkon kívül az ezeket befolyásoló táplálkozási szokásoknak és a környezeti tényezőknek kulcsszerepe van a malignus daganatok kialakulásában. A sporadikus CRC esetében feltételezhetően nagyobb a szerepe a nem genetikus tényezőknek illetve az ezeket befolyásolni képes életviteli különbségeknek. Ez azért lényeges mivel a CRC jelentős része (88-94%) ebbe a csoportba tartozik, tehát a táplálkozási és életviteli szokások megváltoztatásával a colorectalis daganatok nagyobb részénél lehetőség kínálkozik a betegség rizikójának a csökkentésére. A sporadikus colorectalis daganatok esetében a tumorgenezis, (adenoma – carcinoma szekvencia egymás utáni soklépcsős folyamata) körülbelül 10-15 évig tart, tehát igen hosszú idő áll rendelkezésünkre, hogy beavatkozzunk a folyamatba.

A megelőzés lehetőségei:

A primer prevenció az életmódbeli és étkezési szokások megváltoztatásával késleltetheti vagy megelőzheti a CRC kifejlődését. **Secunder** prevenció: során colonoscopus szűrővizsgálatokat végzünk, (daganat korai felismerésre a polypok eltávolítására, és ezek kontrollálására).

A tercier prevenció (kemoprevenció) alatt pedig olyan gyógyszeres “kezelést” értünk, ami a normál mucosa-adenoma-carcinoma irányába ható, annak kialakulását szabályozó kulcsmolekulák és biokémiai utak működését befolyásolja, ezzel lehetőséget nyújt a folyamat késleltetésére, megakadályozására, sőt, akár visszafordítására is. A kemoprevenció során elvárando kritériumok, hogy a “készítmény” legyen hatékony daganat kialakulásával szemben, rendelkezzen kevés vagy hatásosságával összemérhető mellékhatásprofillal, legyen könnyen adagolható, dozírozható és gazdaságos. Mivel az elsődleges megelőzés célpontja az egészséges populáció, különös tekintettel szükséges mérlegelni a biztonságosság/hatékonyság kockázatát. Kemoprevencióra a carcinogenezis bármely fázisában lehetőség van, a lényeg, hogy ez még az invazív carcinoma kialakulása előtt történjen.

A számos vizsgált kemopreventív szer hatékonyságát nehéz lemérni. A molekuláris szinten történő hatásaikat csak részlegesen ismerjük. A rendelkezésünkre álló humán és állatkísérletes adatok alapján minden szempontot kielégítő, egyértelműen jól alkalmazható kemopreventív szer még nem ismert.

NSAID-k, COXIBOK

Az elmúlt 20 év kutatásai számos mikroelem, ásványianyag és gyógyszer esetleges kemopreventív szerepét vetették fel. Ezek közül kiemelendő a nem steroid gyulladásgátlók (nonsteroidal anti-inflammatory drugs – NSAID), elsősorban aspirin és cyclooxygenas inhibitorok (COXI: COX-1, COX-2) szerepe. Kutatásuk a 70-es évek közepén indult, azzal a felfedezéssel miszerint a prosztaglandin E2 koncentrációját magasabbnak találták CRC-ben, mint az azt körülvevő normál mucosa szövetében (2, 3). A NSAID-k a COX gátlásán, a COXI-k a prostaglandin szintézis befolyásolásán keresztül fejtik ki hatásukat. Azóta a folyamatos kutatások eredménye alapján számos egyéb gátló hatás is ismertté vált:

- Szabadgyök felszabadulás gátlása
- NF-(kappa) β gátlása
- Angiogenezis gátlása
- PPAR-delta receptor DNS-hez történő kapcsolódásának gátlása
- Tumor-mediálta immunszuppresszió gátlása
- Invazivitás csökkentő hatás
- Áttétképződés gátlása

Ígéretes állatkísérleti adatokat követően humán vizsgálatok familiaris adenomatous poliposus (FAP)-ban igazolták a NSAID-k hatékonyságát (4). Epidemiológiai és populációs asszociációs vizsgálatok is megerősítették ezeket az eredményeket. Ezek alapján a készítmények hatékonyak lehetnek az adenoma kialakulásának, a CRC létrejöttének és a mortalitás arányának visszaszorításában. A protektív hatás függ a készítmény típusától és dózisától, legnagyobb mértékben mégis úgy tűnik a kezelés időtartamától (5).

Aspirin

Az első populációs, eset-kontroll study alapján placebóval összehasonlítva a CRC relatív rizikója (relative risk – RR) 0.53% az aspirint rendszeresen szedőkben (6). Az 1976-ban indult, 30-55 éves, 120.000 nővér körében végzett Nurses' Health Study (7) adatai azt mutatták, hogy az aspirint 20 éve szedőkben jelenik meg a rendszeres, heti 4-6 tabletta aspirin szedés CRC preventív hatása (RR: 0.56; 95% CI: 0.36-0.90). Az 50000 főt magában foglaló Health Professionals Study (8) több, mint két tabletta aspirin/ hét esetében a CRC mortalitás 32%-os csökkenését regisztrálta. A Health Professionals Follow-up Study (9) 975 dokumentált esetében 18 év követési idő alatt az aspirin CRC megelőző, dózisfüggő hatása bizonyosodott be (RR: 1.0/0.94/0.3 – placebo/1.5 aspirin [325mg] hetente/>14 aspirin/hét). A hatás kialakulásához 6-10 év rendszeres alkalmazás volt szükséges. (Ez adenoma kialakulás gátlás esetén kb. 81 mg és 3 év). *A magasabb dózis mellett azonban a gastrointestinalis és egyéb toxikus mellékhatások magasabb aránya is jelentkezett.* A csaknem 150.000 férfi és nő adatait feldolgozó Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (10) eredményei alapján az aspirin (325 mg/nap) CRC preventív hatásának megjelenését 5 éves szedés után tudták megerősíteni (RR: 0.68; 95% CI: 0.52-0.90). Más, szintén nagy esetszámú, követéses vizsgálatok (Women's Health Study (11), Physicians's Health Study (12), British Doctors Aspirin Trial (13), UK-TIA Aspirin Trial (14)) nem igazolták az aspirin védő hatását CRC-vel szemben. Ezekkel ellentétben egyes adatok arra engednek következtetni, hogy alacsonyabb dózisú (81-325mg) és rövidebb ideig alkalmazott (1-3 év) aspirin is lehet hatásos, sőt eredményesebbnek tűnik progresszívebb daganatok (>1cm, dysplasia, villosus tumorok) újbóli kialakulásának kivédésében (41-17%) (15, 16).

Prospectív tanulmányban 47,363 férfit követtek 18 éven át (17). Az egyértelmű eredmény alapján az aspirin szedés rákrizikó csökkentő hatása akkor érvényesült, ha legalább 6 évig heti 2x szedtek aspirint regulárisan a vizsgálatba bevont személyek.

Mindezek mellett megemlítendő az aspirin egyértelmű kardioprotektív szerepe, esetleges funkciója felmerül dementia megelőzésének esetében is. Fontos azonban kiemelni a gastrointestinalis vérzést, veseelégtelenséget és haemorrhagias stroke-t okozó mellékhatásait is. Éppen ezért kiemelendő az a populáció akiknél az ischémias szívbetegségre (ISZB) és a CRC-re nézve is magasabb a rizikó (18, 19). Ha az ISZB-re a rizikó $\geq 1.5\%/év$ illetve CRC szempontjából is veszélyeztetett a beteg (pozitív családi anamnézis, pozitív colonoscopia lelet). Akkor a fenti betegcsoportnál több szempontból érdemes aspirin kemoprevenziót alkalmazni. Ha ezek nem igazolhatóak nem ajánlott az aspirin adása. Az elmúlt évek során nyert pozitív tapasztalatok pedig megfontolás tárgyává tehetik a NSAID-vel végzett prevenció során proton pumpa gátlókkal történő kiegészítést, ami jelentősen csökkenti a vérzéses komplikációkat (50-90%) (20).

Az eddigi eredmények alapján a NSAID-k CRC-ben a kardiovaszkuláris betegségekben adandó dózist meghaladó, több, mint 325 mg/nap adagban, hosszabb, mint 5 éves időtartamban, 10 éves látenciaperiódust követően mutatnak kemopreventív hatékonyságot.

COXIBOK

A COXIBOK jelenthetnék elméletben a kevesebb vérzéses mellékhatással rendelkező kemopreventív szert. A COX-2 gátlókhoz ezért nagy reményeket fűztek, azonban a rofecoxib (Vioxx) (21) cardiovascularis mortalitást fokozó mellékhatása ezt az ígéretes irányzatot súlyosan visszavette.

FAP-ban szenvedőkben naponta 2x400 mg celecoxib 6 hónapon át történő adása 28%-kal csökkentette az adenoma terjedését a 4.5%-os placebo csoportban történt redukcióhoz viszonyítva (22). Az Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (23) (AP-PROVe) vizsgálatban 2586, colorectalis adenomában szenvedő egyén 25 mg rofecoxib szedésének 3 éven át történő követése a kezelt csoportban az adenoma 25%-os csökkenését mutatta. Az Adenoma Prevention with Celecoxib (24) (APC) study a korábban adenomatous polypeltávolítást elszenvedett 2026 beteg esetében a naponta kétszer adagolt 200/400 mg celecoxib 3 éven keresztül történt követési időszak alatti szignifikáns polypredukciós hatását igazolta. A Prevention of Sporadic Adenomatous Polyps (25) (PreSAP) az APC study-hoz hasonló kritériumok alapján 1561 beválasztott beteg esetében 400 mg celecoxib klinikailag jelentős adenomaszám csökkenését mutatta ki placebóval szemben (33%/49.3%). Mindhárom tanulmányban igazolódott, hogy szerepük kiemelkedő a progresszívebb szövetelváltozás esetén, tehát nem csak az adenoma számát, hanem azok méretét és kiterjedését is redukálni tudták. Megjegyzendő azonban, hogy az APC és a PreSAP vizsgálatokban a celecoxib pozitív CRC preventív hatása mellett összefüggés mutatkozott a gyógyszer tartós szedése és a kardiovaszkuláris események gyakoribb előfordulása között. (E miatt a vizsgálatokat idő előtt leállították, a rofecoxibot a gyógyszerpiacról kivonták). Bár rövid ideig történő adása biztonságos, tekintettel arra, hogy a kemoprevenció céljából hosszú időtartamú adása szükséges, szedése speciálisan kiválasztott egyének esetére korlátozandó.

Nemrégiben derült ki, hogy a coxibok direkt antitumor hatása mellett, a standard citosztatikumokkal (irinotecan, oxaliplatin, 5-FU) történő együtszedésük esetén a kemoterápiára adott válasz csökken (26). Randomizált fázis 2 vizsgálatban bizonyították, hogy a multidrug rezisztenciát fokozzák a kemoterápia alatt szedett coxibok. A celecoxib ezt a hatást a multidrug resistance proteins (MRP4 és MRP5) overexpresszióján keresztül hozza létre. Ennek megfelelően a COX2 gátlók szedését javasolt elkerülni kemoterápiás kezelés alatt.

Összefoglalva a FAP-ban szenvedő, CRC kialakulására magas rizikójú betegekben a sulindac és a celecoxib regressziót eredményez, ezért kellő körülményekkel adhatók. A sokkal gyakoribb, sporadikus esetekben az APROVe (refecoxib) és a APC, PreSAP (celecoxib) tanulmányok szignifikáns adenoma regressziót igazoltak, egyúttal felhívják a figyelmet a szelektív COX2 gátlók kardiotoxikus hatására. A vizsgálatok a celecoxib napi egyszeri 200 mg, átlagosan 3 éven át történő adagolás biztonságosságát és még hatékony tumorprevenció hatását támogatják. További vizsgálatok szükségesek, melyek a készítmény intermittálva történő adásának eredményességét is elemzik. Idővel a CRC kialakulását irányító lépések pontosabb megismerésével párhuzamosan további gyógyszerfejlesztéstől is várhatunk pozitív eredményeket. Az egyénre szabott kezelést a jövőben genetikai szűrővizsgálatok is segíthetik (COX-2 expresszió, NSAID metabolizmust befolyásoló génpolymorfizmusok) (27).

NO-NSAID

A NO a prosztaglandinhoz hasonlóan védelmi szerepet tölt be a gastrointestinalis traktus nyálkahártyáján. Állatkísérletek szerint a NO felszabadulást eredményező NO-NSAID hybrid vegyületek jelentősen csökkentik a gyomornyálkahártya sérülését, szupresszálják az azoxymethane indukálta CRC kialakulását, hatnak a WNT- β -catenin/TCF-4-szignálra, amelynek következtében szintén gátlódik a daganatképződés (28, 29, 30).

Mesalamin

Az IBD-ben (colitis ulcerosa [CU], Crohn [CD]) a CRC kockázata a betegség időben való előrehaladásával jelentősen nő a normál populációhoz képest.

Retrospektív, eset kontroll tanulmányban vizsgálták az Egyesült Királyságban az 5-ASA kemopreventív hatását 102 colitis ulcerosában kialakult CRC kapcsán. A vizsgálat azt mutatta, hogy a

rendszeres 5-ASA szedés 75%-kal (OR: 0,75, 95%CI: 0,13-0,48) csökkentette a CRC kialakulásának az esélyét. A hatás 1,2 g napi mesalazin fölött volt szignifikáns. A mesalazin védő hatása kifejezettebb volt, mint a sulfasalaziné (31).

Az angol General Practice Research Database (32) alapján 18 969 beteg adata került feldolgozásra. Eredményeik szerint a gyógyszert irregulárisan szedőkkel szemben szignifikáns különbséget lehetett kimutatni azon CU betegek rákrizikója között, akik regulárisan szedték az 5 ASA-t. A nagyobb dózist szedők rákrizikója kifejezettebben csökkent.

Bár, gyulladásos bélbetegségekben szenvedők körében végzett tanulmányok a mesalasin pozitív CRC preventív hatását regisztrálták, egyértelmű multicentrikus, randomizált vizsgálatok ezt még nem bizonyították és hatásuk valószínűleg inkább csak CU-ban érvényesül (33).

Az elmúlt évek kutatásai alapján a mesalamin hatásai ill. támadáspontjai a következők (34, 35, 36):

- Proliferáció gátlás
- Apoptozis indukció
- DNS replikáció lassítása
- COX gátlás
- A molekuláris mechanizmus lehetséges résztvevői: Wnt, Dsh, Axin, GSK-3b, APC, PPAR- γ ,

Wnt b-catenin szignál, Arachidonic acid, PGH₂, Cox-1, Cox-2, PGE₂, EP1-4, PP2A, C-met, C-myc, Cyclin D1, angiogenezis. EGFR, CD25A, Delta1/Notch1.

3-HYDROXY-3-METHYLGLUTARYL-COENZYME a reduktáz inhibitorok (Statinok)

Kardiovaszkuláris megbetegedések kapcsán preventív szerként az egyik legelterjedtebben használt statin készítmények esetében is felmerült a CRC-ben való tumormegelőző hatásosság lehetősége. Állatkísérletek és humán vizsgálatok felvetik a statinok CRC preventív szerepét, egyes adatok szerint hosszú távú alkalmazásuk akár 50%-os tumorredukciót is eredményezhet. Más epidemiológiai vizsgálatok ezt megerősíteni nem tudták, sőt felmerült inverz hatás lehetősége is. Egyes (37) elemzések szerint ez részben azzal magyarázható, hogy ezen vizsgálatokban az elsődleges végpont általában a statinok kardioprotektív szerepére vonatkozott, mely kérdés megválaszolására szükséges és alkalmazott követési idő nem alkalmas a kemoprotektív hatékonyság egyértelmű megítélésére. A genetikai vizsgálatok alapján úgy tűnik az, hogy az ellentmondó eredmények hátterében a colorectalis daganatok genetikai különbözősége áll (38). A SMAD4-et expresszáló tumorokban statinok apoptozist indukálnak, tehát antitumor hatásuk, de a SMAD4 negatív tumorokban ez nem érvényesül, sőt adverbis következmény vált ki, ami még tumor növekedést is okozhat. (A SMAD4 tumorszupresszor hatású fehérje, ami a TGF β szignált befolyásolja.)

Epesavak

Az epesavak (különösen a másodlagosak, mint pl. a deoxycholisav) a bél epithel sejteire toxicus, hyperproliferációt előidéző, karcinogén hatásúak. Valószínű, hogy ebben jelentős szerepe van Farne-soid X receptornak (FXR) (39). A deoxycholisav bélben való koncentrációját a szintetikus ursodeoxy-colsav (UDCA) csökkenti, így érve el kemoprotektív hatását.

Ezen felül az UDCA:

- Hat a MAP – kinázon
- Gátolja a sejtproliferációt

Colitis ulcerosában viszonylag gyakori a primer sclerotizáló cholangitis (PSC) (40). Kimutatták, hogy ez növeli a jobb oldali lokalizációjú CRC kialakulásának a kockázatát. Azt is többen leírták, hogy az ursodesoxycholsav (UDCA) csökkenti ezt a fokozott kockázatot (41, 42). Egyes szerzők viszont csak a mortalitás csökkenését detektálták UDCA szedőkben. Valószínű hogy a low-grade dysplasia esetében gátolja a high-grade-be való átalakulást (43). Más szerzők előrehaladott adenoma újdonszövőződésének gátlását figyelték meg (44).

A fentiekre vonatkozó primer evidencia még nem áll rendelkezésünkre, és a kezelés igen drága.

Difluoromethylornitin DMFO

A DMFO a CRC kialakulása szempontjából alapvető jelentőségű polyamin szintézisét szabályozó ornitin decarboxilase irreverzibilis inhibitora (45, 46). Az APC a c-Myc onkogén regulációján keresztül befolyásolja az ornitin decarboxilase expresszióját. A colorectalis polypok és tumorok szövetében az ornitin decarboxilase és polyamin expressziója fokozott, szomatikus sejtjeik többsége az APC tumor szupresszor gén mutációját/delécióját hordozza (47). Funkcióvesztéssel járó APC gén mutációja következtésképpen módosítja ezt a hatást. Adenomatosis polyposisban szenvedő egyének esetében kis dózisú, 1 éven át adott DFMO a rectalis szövetekben minimális mellékhatás mellett csökkentette a polyamin koncentrációját. Ototoxicus hatása miatt a DFMO lehetséges kemopreventív szerepét kisebb dózisok mellett, elsősorban NSAID-kal együtt adva jelenleg is vizsgálják. Ismert arra vonatkozó közlés, mely szerint a DMFO-t kombinációban alkalmazzák más citosztatikumokkal angiogenesis gátlás céljából.

Hormonterápia (HRT)

Az elmúlt 20 év azon megfigyelései alapján, mely szerint férfiakban nem, nőkben azonban kis mértékben csökkent a CRC előfordulási gyakorisága, felmerült a női hormonok CRC kialakulására gyakorolt preventív szerepe. Az észlelt tendencia különösen a postmenopausas, női hormon szupplementációban tartósan (>11 év) részesülők esetében volt megfigyelhető, körükben a CRC 30-40%-kal csökkent. Az ösztrogén CRC-re gyakorolt befolyása egyelőre nem tisztázott. Felmerül közvetett, a másodlagos epe-savak illetve az inzulin-szerű növekedési faktor-I csökkentésén, illetve közvetlenül az epitheliumra gyakorolt mechanizmusok szerepe, valamint ezek kombinációs lehetősége (48). Az ösztrogén hiány viszont MMR gének hypermetilációjához vezet, ami a gén működést inaktíválja.

A Women's Health Initiative (49) vizsgálatban ösztrogén+progeszteron ill. önmagában adott ösztrogén fent említett hatásait vizsgálták. A kombinált hormonterápiában részesülők esetében 37%-os CRC redukciót találtak (OR: 0.56; 95% CI: 0.38-81; P=0.003). Megjegyzendő, hogy az ebben az ágba résztvevők tumorstádiuma előrehaladottabb volt, illetve a kardiovaszkuláris szövődmények és az emlőtumorkok gyakoribb előfordulását találták. Ezen felül mindkét vizsgált csoportban megnőtt a thromboemboliás események és a stroke incidenciája.

A postmenopauzában adott hormonterápia (PMH) 30-40%-os CRC rizikó csökkenéshez vezethet (50). Newcomb és munkatársai (n = 1004), 50 -74 év közötti PMH betegeket követtek, és a hormonterápiára adott válaszkészség genetikai hátterét vizsgálták. Azt találták, hogy az MSI stabil (microsatellita stabil) illetve nem stabil tumorok nem egyformán reagáltak a kezelésre. Az MSI stabil tumorok esetében a progesteron adása erősítette az ösztrogén rizikócsökkentő hatását. MSI nem stabil tumorkban ez nem volt megfigyelhető.

Sajnos a hormonterápia számos mellékhatással rendelkezik, ezért a női hormonok csak igen szűk betegkörben (ha más okból állnak HRT alatt) használható CRC prevencióra.

Vitaminok és antioxidánsok

A vitaminok és antioxidánsok szabadgyökök lekötő hatása feltételezetten csökkentheti a CRC előfordulási gyakoriságát. Az ezzel kapcsolatos vizsgálatok igen ellentmondóak, az egyébként pozitív összefüggések is csak mérsékelten pozitív hatást tudtak igazolni β -karotin, A-, C-, D- és E vitaminok esetében. Ennek hátterében részben a vizsgálatok nem megfelelő felépítettsége is állhat, jelenleg azonban nincs megfelelő evidencia a vitaminok, ásványi anyagok, nyomelemek colorectalis rák prevenciójában történő biztos alkalmazásához.

Fólsav

A fólsav és folát származékok központi szerepet töltenek be nukleotid szintézisben és metilációban. Fólsav hiányában a DNS metilációs lépések korlátozottak, a kromoszóma sérülékenysége fokozott, mely fólsav adásával kivédhető (51). Ismert, hogy a DNS hypometiláció a colon carcinogenesis patomechanizmusában az egyik első, rák kialakulásához vezető lépés. Elvben fólsav szupplementációval

ez a rizikó csökkenthető. Epidemiológiai megfigyelések szerint a magasabb folsav bevitel alacsonyabb CRC előfordulási gyakoriságot eredményez. Mindezek ellenére a klinikai vizsgálatok ellentmondásosak.

A Nurse's Health Study-ban (52) a folsavat is tartalmazó multivitamin készítményt legalább 15 éven át szedők esetében mutatkozott a legnagyobb colontumor redukció (RR 0.25; p5% CI: 0.13-0.51, p=0.003), nem volt változás rectum tumorok vonatkozásában. A hatás kiemelkedő volt pozitív családi anamnézisű nők esetében illetve a folsavat magasabb dózisban szedőkben (400 kontra 200 µg/nap RR 0.69; 95% CI: 0.52-0.93). A Canadian National Breast Screening Study-ban (53) 40%-os CRC rizikó csökkenést találtak a folsavat magasabb arányban szedőkben. Ezt egy nagy, európai eset-kontroll vizsgálat is megerősítette (54). Számos vizsgálat mutat rá arra, hogy a folsav CRC kemoprevenziós hatásának kifejeződéséhez annak hosszú távú alkalmazása szükséges. Más tanulmányok a folsav protektív szerepét nem erősítették meg, sőt, annak adverz hatását is leírták (55). Utóbbi, nagy esetszámú (n=1021), kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat eredményei azt sejtetik, hogy a folsav hatása kettős, az adenoma kialakulására ugyan gátlólag hat, de a már meglévő bélelváltozások progresszióját inkább elősegítik.

Kalcium

Jelen ismereteink szerint a CRC pathogenezisében a sporadikus CRC-k döntő többségét a kevésbé "karcinogén" gének (pl. polimorfizmusok) jelenléte és ezekre ható környezeti tényezők, mint pl.: az ún. alacsony D-vitamin és kalcium és magas zsírtartalmú "western style diet" (WSD) étrenddel való kombinálódása okozhatja. Ebből következően a genetikai faktorok karcinogén hatását a CRC-s betegek jelentős részében megfelelő étrenddel (illetőleg életmóddal) részben ellensúlyozni lehetne (56, 57, 58). Humán illetve állatkísérletek alapján úgy tűnik, hogy a számos kemopreventív szer közül a kalcium protektív hatása megalapozottnak tekinthető a CRC-vel szemben. Ennek jelentősége azért kiemelkedő mert egy olcsó, könnyen kontrollálható, mellékhatásoktól elvben mentes természetes anyaggal tudnánk hatni a tumor kialakulásra.

A vörös húsban és állati zsiradékban gazdag étrend mellett a CRC száma nő. Ez azzal magyarázható, hogy ennek kapcsán fokozódik a másodlagos epesavak termelése, melyek a colorectalis epithelium proliferációjának gerjesztésén keresztül CRC kialakulásához vezethetnek. A vörös húsban gazdag diétán tartott patkányokban a haem hatására a bélumenben felszaporodó citotoxikus anyagok mennyiségének növekedése, sejtproliferációhoz vezet. Egy kísérletben a haem-tartalmú diétán lévő patkányokban az epithelium proliferációs aktivitásának kétszeres növekedését találták a fentieknek megfelelően. Újdonság, hogy ezt az aktivitásfokozódást a táplálékkal bevitt kalciummal gátolni lehetett (59). Ennek hátterében a szerzők által vizsgált (több mint háromszáz vastagbélben expresszáldó génből) 10 kalciumtartalmú diétával "szabályozható" gént (lásd 1. táblázat) mutattak ki. Ezek közül a diétával legbefolyásolhatóbb expresszióval a mucosalis pentraxin (Mptx) (akut fázis fehérje családhoz tartozó gén) rendelkezett. Magas haem-tartalmú étrenddel az Mptx-nek tízszeres down-regulációját (azaz szintjének csökkenését) lehetett regisztrálni, míg háromszoros up-regulációt (túlműködést) értek el kalcium bevitellel.

1. táblázat. Carcinogenesisben résztvevő gének, melyekre direkt módon hat az alimentárisan bevitt kalcium.

Rat mucosal pentraxin	Mouse DnaJ homolog
Rat chlorid channel calcium-activated 3	Rat carbonic anhydrase 1
Rat FXYD ion transport regulator 4	Rat intestinal fatty acid binding protein
Rat carboxyl ester lipase	Mouse intelectin
Rat deleted in malignant brain tumors 1	Rat cytokeratin 21

A kalcium reverz hatása részben epesav kötő hatásában áll, valamint direkt "signaling" utak befolyásával szabályozza a sejtproliferációt, differenciációt és sejthalált. Számos esetben a ras onkogén gátlásán keresztül érvényesült hatása (60). A kalcium a kalcium szenzor receptoron (CaSR) keresztül

hat (61). A CaSR egy G-fehérje receptor, melynek aktivációja során nagyszámú szignalizációs folyamat indul el, melyek magukban ill. számos egyéb fehérjével a sejtproliferáció és -differentiáció illetve a programozott sejthalál szabályozásában vesznek részt.

Korábban colorectalis adenomában szenvedő egyén (n=90) esetében végzett vizsgálat adatainak elemzése azt mutatta, hogy napi 3 g kalcium-karbonat bevétele a követés 4 éve alatt mérsékelte, de szignifikáns adenoma redukciót eredményezett (RR 0.85; 95% CI: 0.74-0.98) (62). Egy európai vizsgálatban résztvevő (n=176), naponta 2 g kalciumot szedő egyén adatainak 3 éven keresztül történt követésének elemzése hasonló eredménnyel zárult (RR 0.66; 95% CI: 0.38-1.17) (63). A Nurses' Health Study és a Health Professionals Follow-Up Study esetében a kalcium csak a distalis daganatok esetében volt effektív (64).

A kalcium/CaSR kemopreventív szerepét magyarázó lehetséges hatásmechanizmusokat mások is vizsgálták és megállapították, hogy magasabb differenciáltsági fokon lévő sejtvonalakban a CaSR expressziója fokozott, míg a kevésbé differenciált tumor esetén csökkent vagy alig kimutatható (ez magyarázná, hogy miért nincs a kalciumnak kedvező hatása a kevésbé differenciált tumorokra) (65).

A klinikai eredmények alapján tehát 700-800 mg napi kalcium fogyasztásnak nincs CRC rizikócsökkentő hatása, a javasolt bevétel napi 1000-1500 mg, a napi kalcium bevétel mértéke pedig ne haladja meg a 2000 mg-ot, mivel e bevétel felett emelkedhet a prostata tumor rizikója (66).

D-vitamin

A D-vitamin kemopreventív szerepe az 1930-as évektől eredeztethető, amikor is felfedezték a napsütéses órák száma (ezzel a bőrben képződő D-vitamin) és a daganatok aránya közötti inverz összefüggést. A napi 1000 nemzetközi egység (IU) D-vitamin bevétel illetve a 33 ng/mL 25-hydroxivitamin D szérumszint koncentráció esetében 50%-os CRC redukció volt igazolható (67).

Populációs elemzések szerint a magasabb kalcium és D-vitamin bevétele alacsonyabb CRC előfordulással jár (68). A Women's Health Initiative (69) centrum 36282 nő bevonásával hasonlított össze a napi 500 mg kalcium és 200 IU D3 vitamin versus placebo CRC-re gyakorolt hatását. A 7 éves követés eredménye alapján nem volt különbség a vizsgálat két ága között (RR 1.08; 95% CI: 0.86-1.34). Az eredménytelenség részben talán a relatív rövidebb megfigyelési időszak és a szuboptimális dózissal adagolással magyarázható (70). Lappe és mtsai 1179 random módon kiválasztott, 55 évnél idősebb postmenopausas nő esetében vizsgálták az 1400-1500 mg kalcium önmagában vagy 1100 IU D-vitaminnal történő kombinációs, daganatmegelőző hatását (71). Adataik alapján megállapították, hogy a kombinációs terápia minden vizsgált daganat, így a CRC incidenciáját is csökkentik (RR 0.40; 95% CI: 0.20-0.82).

A természetes D-vitamin adásával szembeni legfontosabb averzió annak hyperkalcemizáló hatása. Éppen ezért a hyperkalcemizáló és kemopreventív dózis egyértelmű szétválasztását célzó analógok kifejlesztése, ami folyamatban van, lehet a jövőben a segítségünkre.

E-vitamin

35215 nő prospektív vizsgálata a vitamin szedése és a CRC előfordulása közötti fordított arányú összefüggést mutatta (72). Ugyanakkor a Women's Health Study nem igazolt ilyen kapcsolatot (73). 14 randomizált vizsgálat 170025 egyén adatainak metaanalízise ugyancsak negatív eredményű volt (74). Ezek alapján az antioxidánsok ma nem javasolhatók egyértelműen kemopreventív céllal.

Selenium

August von Wassermann állatkísérletei kapcsán 1911-ben írt először a szelén rákellenes hatásáról. Szerves formában, egyszerű vegyületekben kisdózisban (L-szelén-metionin 200 mg/die) jótékony hatásúnak bizonyult rosszindulatú daganatos betegségekben.

Hatásmechanizmusában a legfontosabb az oxidáns vegyületekkel szembeni védelem. Emellett létezik immunmoduláns hatása is, mely szintén kedvező a rákos betegségek szempontjából. Antimutagén, és "repair" enzimeket aktiváló hatásáról is beszámoltak. A szelén és az E-vitamin szinergista

hatása is ismert. A legjobb eredményeket szelénkezelés hatására emlő-, tüdő-, bőrrákban és a gyomor-bél rendszer daganataiban tapasztalták.

Állatkísérletek eredményei alapján inverz összefüggés mutatkozik a diétával bevitt selenium mennyisége és a CRC okozta halálozás aránya között. A Wheat Bran Fiber Trial, a Polyp Prevention Trial, és a Polyp Prevention Study 1763, polypectomiát elszenvedett egyén esetében azt mutatta, hogy a diétával biztosított magasabb szérumban selenium szintek esetén alacsonyabb az adenoma újdonszerűség aránya (odds ratio: 0.66; 95% CI: 0.50-0.87) (75). Az 1312 beteg adatait elemző kemoprevenációs vizsgálat (melyben az elsődleges végpont a bőrrák incidenciájának vizsgálata volt) szignifikáns redukció mutatkozott a CRC előfordulási gyakoriságát illetően (RR: 0.42; 95% CI: 0.18-0.95; $p=0.03$) (76). A nagy esetszámú, multicentrikus Prevention of Cancer by Intervention with Selenium Trial (PreCISE) jelenleg is folyó illetve a 2008-ban induló National Cancer Institute (NCI) által kezdeményezett, vizsgálatok ($n=8000$, 2008-2013) talán pontosíthatják az ezzel a kérdéssel kapcsolatos elképzeléseket (77, 78).

Egyéb kemopreventív hatású szerek

Számos szerről ismert vagy feltételezett, hogy kemopreventív hatása van pl.: a zöld tea, curcuma, licopen stb. (79). A növényekben található bioaktív vegyületek speciális védőhatást fejtenek ki. A legismertebbek közé tartoznak a flavonoidok, a glükoszínolátok és a fitoösztrogének. Hatásaikat antioxidánsként, az ösztrogénreceptoron, az apoptózis indukcióján keresztül fejtik ki. Nehezen kontrollálható a szükséges mennyiségük és elkészítésük módja, de beépítésük a napi étkezésbe javasolható (80).

Kombinációs terápia

Mint azt az eddigiekben felsorolt vizsgálatok eredményei mutatják az egyes készítmények önmagában való alkalmazásával csak mérsékelt kemopreventív hatást lehet elérni, ezzel párhuzamosan azonban számolni kell mellékhatások kialakulásával. Kombinációban történő adagolással kisebb dózisok mellett várhatóan nőhet a hatékonyság, miközben csökkenhet a nem kívánt hatások létrejöttének esélye.

Állatkísérletekben karcinogén indukálta aberráns cryptafókus számának csökkenése volt igazolható lovastatin és sulindac kombinált adásakor a készítmény önmagában történő adagolásával szemben (81). Hasonló eredmények születtek azoxymethan-indukálta colontumorok esetében atorvasztatin, celecoxib és aspirin vizsgálata során (82). A FAP egérmodelljében piroxicam és DFMO kombinációja szignifikánsan nagyobb számban eredményezett adenomától 100%-ban mentes, egészséges állatokat a kontroll csoportéhoz képest. Más vizsgálatban a curcuma növényből kivont diferulometan illetve kis dózisú celecoxib ($2-5 \mu\text{mol/L}$) szinergista módon csökkentette a malignus sejtek növekedését in vitro és in vivo (83). Ezen ígéretes eredmények folyamánként jelenleg is tartó, nagy esetszámú, randomizált vizsgálat (M.D. Anderson Cancer Center és National Cancer Institute) tanulmányozza a celecoxib DFMO-val történő kombinációjának illetve egyedüli hatásának effektivitását FAP-ben szenvedő betegek esetében. Sporadikus adenomában hasonló kérdésre keresik a választ (sulindac + DFMO) fázis 3 vizsgálatban.

Összefoglaló

A kemoprevenációs vizsgálatok problematikáját képi, hogy a megfelelő következtetés levonásához nagy esetszámú, korrektül felépített vizsgálatok szükségesek, ahol a vizsgálat követési ideje igen hosszú, e miatt pedig az eljárás igen drága (84). További farmakológiai és preklinikai elemzések szükségesek annak eldöntésére is, melyek a leghatékonyabb szerek. Fontos megválaszolandó kérdések a jövőben a megfelelő egyének kiválasztása, illetve az individuális gyógyszerkészítmény, annak dózisa és a terápia időtartama. Érdekes lehet annak felvetése is, hogy az alkalmazott kemoprevenációval egyúttal más betegségek és tumorok kialakulása is gátolható lenne. A kemoprevenáció stratégiai lépései kombinálhatóak a szűrő illetve követő jelleggel elvégzett colonoscopiás vizsgálatokkal. A jövő kérdése pl., hogy a kemoprevenáció alkalmazása lehetővé teszi-e a colonoscopias vizsgálatok közötti periódusok meghosszabbíthatóságát. Lehetséges, hogy pl. negatív colonoscopiát követően csak a magas rizikóval

rendelkező egyének esetén kell kemoprevenciót alkalmazni. Azok az egyének (általában a lakosság 85-90%-a), akiknek az esetében a colonoscopia negatív illetve az észlelt elváltozás benignus 10-15 éven át követhető az eszközös vizsgálatokkal. A populáció 10-15%-ában azonban a rizikó az 1-3 éven te elvégzett colonoscopia esetén is jelentősen fokozott (50%)

A megfelelő kemoprevenciós készítményre még várunk kell hangsúlyozva a “ne árts” elvét. A kombinációs lehetőségek az egyenként kisebb dózisok alkalmazásával az effektivitás növelése mellett csökkenthetik a mellékhatások kialakulásának számát. Az egyénre szabott terápia hatékonysága polymorfizmusok illetve más genetikai szűrések bevezetésével fokozható lehetne.

Irodalom:

1. Grady, W.M.: Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology*, 2003;124,1574-1594.
2. Bennett A, Del Tacca M.: Proceedings: prostaglandins in human colonic carcinoma. *Gut* 1975;16:409.
3. Jaffe BM.: Prostaglandins and cancer: an update. *Prostaglandins* 1974;6:453-461.
4. Waddell WR, Loughry RW.: Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-87.
5. Bertagnolli MM.: Chemoprevention of colorectal cancer with cyclooxygenase-2 inhibitors: two steps forward, one step back. *Lancet Oncol* 2007;8:439-443.
6. Kune GA, Kune S, Watson LF.: Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; 48:4399-4404.
7. Giovannucci E, Egan MK, Hunter DJ, et al.: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 2005;333:609-614.
8. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.: Aspirin use and risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-246.
9. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al.: Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology*. 2008;134:21-28.
10. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, et al.: A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:608-615.
11. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al.: Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer. The Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:47-55.
12. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al.: Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1220-1224.
13. Peto R, Gray R, Collins R, et al.: Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988;296:313-316.
14. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al.: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results.
15. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al.: Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-336.
16. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al.: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348:891-899.
17. Andrew T. Chan, Edward L., Giovannucci, Jeffrey A., Meyerhardt, Eva S., Schernhammer, Kana Wu, and Charles S. Fuchs.: Aspirin Dose and Duration of Use and Risk of Colorectal Cancer in Men *Gastroenterology* 2008;134:21-28.
18. Hayden M, Pignone M, Phillips C, et al.: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events:

- a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136:161-172.
19. *Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al.*: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
 20. *Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, et al.*: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
 21. *David J. Kerr, M.D., Janet A. Dunn, Ph.D., Michael J. Langman, M.D., Justine L. Smith, B.Sc., Rachel S.J. Midgley, M.D., Andrew Stanley, M.Phil., Joanne C. Stokes, B.Sc., Patrick Julier, M.Sc., Claire Iveson, B.Sc., Ravi Duvvuri, B.Sc., Christopher C. McConkey, M.Sc., for the VICTOR Trial Group:* Rofecoxib and Cardiovascular Adverse Events in Adjuvant Treatment of Colorectal Cancer *N Engl J Med* Volume 357:360-369 July 26, 2007 Number 4.
 22. *Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al.*: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-1952.
 23. *Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al.*: Approve trial investigators. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674-1682.
 24. *Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al.*: APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-884.
 25. *Arber N, Eagle C, Spicak J, et al.*: A randomized controlled trial of celecoxib for prevention of colorectal sporadic adenomatous polyps (PreSAP). *N Engl J Med* 2006;355:885-895.
 26. *Gradilone, A.; Pulcinelli, F. M.; Lotti, L. V.; Trifiro, E.; Martino, S.; Gandini, O.; Gianni, W.; Frati, L.; Agliano, A. M.; Gazzaniga, P.* Celecoxib: Upregulates Multidrug Resistance Proteins in Colon Cancer: Lack of Synergy with Standard Chemotherapy Current Cancer Drug Targets, Volume 8, Number 5, August 2008, pp. 414-420(7).
 27. *Cross JT, Pool EM, Ulrich CM.*: A review of gene-drug interactions for nonsteroidal anti-inflammatory drug use in preventing colorectal neoplasia. *Pharmacogenomics J* 2008;15:
 28. *Rao CV, Reddy BS, Steele VE, et al.*: Nitric oxide-releasing aspirin and indomethacin are potent inhibitors against colon cancer in azoxymethane-treated rats: effects on molecular targets. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1530-1538.
 29. *Tareisha Dunlapa, Samer O. Abdul-Haya, R. Esala P. Chandrasenaa, Ghenet K. Hagosa, Vaishali Sinhaa, Zhiqiang Wanga, Huali Wanga and Gregory R.J. Thatcher:* Nitrates and NO-NSAIDs in cancer chemoprevention and therapy: In vitro evidence querying the NO donor functionality Nitric Oxide Volume 19, Issue 2, September 2008, Pages 115-124 Nitric Oxide and Cancer: Clinical and Therapeutic Implications.
 30. *Ghenet K Hagos 1, Samer O Abdul-Hay 1, Johan Sohn 1, Praneeth D Edirisinghe 1, Zhiqiang Wang 1, R. Esala P Chandrasena 1, Qian Li 1, Gregory R Thatcher:* 1 Anti-inflammatory, antiproliferative, and cytoprotective activity of NO chimera nitrates of use in cancer chemoprevention *Molecular Pharmacology Fast Forward* First published on August 1, 2008; DOI: 10.1124/mol.108.046664.
 31. *Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al.*: Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:145-153.
 32. *van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG.*: 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. 1: *Gut*. 2005 Nov;54(11):1573-8. Epub 2005 Jun 30.
 33. *Schmiegel W, Pox CP, Reiser M. German 5-ASA Polyp Prevention Study Group (GAPPS).*: Effect of 5-aminosalicylate (5-ASA) on the recurrence rate of sporadic colorectal adenomas (abstr). *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-452.
 34. *Carmine Stolfi, Roberto Pellegrini, Eleonora Franze, Francesco Pallone, Giovanni Monteleone:* Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer *World J Gastroenterol* 2008 July 28; 14(28): 4434-4439.

35. *Stolfi C, Fina D, Caruso R, Caprioli F, Fantini MC, Rizzo A, Sarra M, Pallone F, Monteleone G.*: Mesalazine negatively regulates CDC25A protein expression and promotes accumulation of colon cancer cells in S phase. 1: Carcinogenesis. 2008 Jun;29(6):1258-66. Epub 2008 May 20.
36. *Zhang H, Ye Y, Bai Z, Wang S.*: The COX-2 selective inhibitor-independent COX-2 effect on colon carcinoma cells is associated with the Delta1/Notch1 pathway. 1: Dig Dis Sci. 2008 Aug;53(8):2195-203. Epub 2008 Mar 5.
37. *Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al.*: Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. J Clin Oncol 2006;24:4808-4817.
38. *Liudmila L. Kodach, Sylvia A. Bleuming, Maikel P. Peppelenbosch, Daniel W. Hommes, Gijs R. van den Brink, James C.H. Hardwick*: The Effect of Statins in Colorectal Cancer Is Mediated Through the Bone Morphogenetic Protein Pathway, Gastroenterology Volume 133, Issue 4, Pages 1272-1281 (October 2007).
39. *Zimber, Amazia; Gespach, Christian Bile*: Acids and Derivatives, Their Nuclear Receptors FXR, PXR and Ligands: Role in Health and Disease and Their Therapeutic Potential Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry, Volume 8, Number 5, June 2008, pp. 540-563(24).
40. *Edward V. Loftus, Jr. MD*: Epidemiology and Risk Factors for Colorectal Dysplasia and Cancer in Ulcerative Colitis Gastroenterology Clinics of North America Volume 35, Issue 3, September 2006, Pages 517-531.
41. *Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD.*: Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 2003; 124: 889-893.
42. *Timothy L Zisman, David T Rubin*: Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R World J Gastroenterol 2008 May 7; 14(17): 2662-2669.
43. *J. M. Wolf, L. A. Rybicki & B. A. Lashner*: The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis Volume 22 Issue 9 Page 783-788, November 2005.
44. *Alberts DS, Einspahr JG, Earnest DL, et al.*: Fecal bile acid concentrations in a subpopulation of the wheat bran fiber colon polyp trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:197-200.
45. *Herszényi, László; Farinati, Fabiob; Miheller, Pála; Tulassay, Zsolt*: Chemoprevention of colorectal cancer: feasibility in everyday practice? European Journal of Cancer Prevention:Volume 17(6) November 2008pp 502-514.
46. *Luk GD, Baylin SB.*: Ornithine decarboxylase as a biologic marker in familial colonic polyposis. N Engl J Med 1984;311:80-83.
47. *Hixson LJ, Garewal HS, McGee DL, et al.*: Ornithine decarboxylase and polyamines in colorectal neoplasia and mucosa. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993;2:369-374.
48. *86. Giovannucci E.*: Modifiable risk factors for colon cancer. Gastroenterol Clin North Am 2002;31:925-943.
49. *Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al.*: for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350:991-1004.
50. *Newcomb PA, et al.*: Cancer Res. 2007 Aug 1;67(15):7534-9.
51. *Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al.*: Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach, Int J Cancer 2005;113:825-828.
52. *Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.*: Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med 1998;129:517-524.

53. Terry P, Jain M, Miller AB, *et al.*: Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. *Int J Cancer* 2002; 97:864-867.
54. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, *et al.*: Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102:545-547.
55. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, *et al.*: Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351-2359.
56. *World Cancer Research Fund (WCRF) Panel (Potter JD, Chair).*: Diet, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): WCRF/American Institute of Cancer Research; 1997.
57. Gomez A, Salguero G, Garcia H, Aristizabal F, Gutierrez O, Angel LA, Padron J, Martinez C, Martinez H, Malaver O, Barvo R, Giraldo A.: [Detection mutations in the DNA mismatch repair genes of hMLH1 and hMSH2 genes in Colombian families with suspicion of hereditary non-polyposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome)] *Biomedica* 2005; 25 (3): 315-324.
58. Heavey PM, McKenna D, Rowland IR.: Colorectal cancer and the relationship between genes and the environment. *Nutr Cancer* 2004; 48: 124-141.
59. van der Meer-van Kraaij C, Kramer E, Jonker-Termont D, Katan MB, van der Meer R, Keijer J.: Differential gene expression in rat colon by dietary heme and calcium. *Carcinogenesis* 2005; 26: 73-79.
60. Janne P, Mayer R.: Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960-1968.
61. Fuszek P, Lakatos P, Tabak A, Papp J, Nagy Z, Takacs I, Horvath HC, Lakatos PL, Speer G.: Relationship between serum calcium and CA 19-9 levels in colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2004 Jul 1; 10(13):1890-2.PMID: 15222030 [PubMed – indexed for MEDLINE] Related Articles.
62. Baron JA, Beach M, Mandel JS, *et al.*: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenoma. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:101-107.
63. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, *et al.*: Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organization Study Group. *Lancet* 2000;356:1300-1306.
64. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, *et al.*: Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437-446.
65. Subhas Chakrabarty, Venugopal Radjedirane, Henry Appelman, James Varani.: Extracellular Calcium Sensin Receptor Function in Human Colon Carcinomas: Promotion of E-Cadherin Expression and Suppression of β -Catein/TCF Activation *Cancer Research* 2003; 63: 67-71.
66. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoohi D, Giovannucci EL, Thun MJ.: Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 597-603.
67. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, *et al.*: Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:179-194.
68. Kesse E, Boutron-Ruault MC, Norat T, *et al.*: Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma among French women of the E3N-EPIC prospective study. *Int J Cancer* 2005;117:137-144.
69. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, *et al.*: Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-696.
70. Forman MR, Levin B.: Calcium plus vitamin D3 supplementation and colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 2006;354:752-754.
71. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, *et al.*: Vitamin D and calcium supplementation reduces

cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.

72. *Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, et al.*: Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993;53:4230-4237.
73. *Bostick RM, Potter JD, McKenzie DR, et al.*: Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1993;53:4230-4237.
74. *Bjelakovic G, Nikolova, D.*: Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers; a systematic analysis. *Lancet* 2004;364:1219-1228.
75. *Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, et al.*: Selenium and colorectal adenoma: results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1669-1675.
76. *Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al.*: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *J Am Med Assoc* 1996;276: 1957-1963.
77. *Ravn-Haren G, Krath BN, Overvad K, Cold S, Moesgaard S, Larsen EH, Dragsted LO.*: Effect of long-term selenium yeast intervention on activity and gene expression of antioxidant and xenobiotic metabolising enzymes in healthy elderly volunteers from the Danish Prevention of Cancer by Intervention by Selenium (PRECISE) pilot study. 1: *Br J Nutr*. 2008 Jun;99(6):1190-8. Epub 2007 Dec 6.
78. Effect of Vitamin E and/or Selenium on Colorectal Polyps in Men Enrolled on SELECT Trial SWOG-S0000 Verified by National Cancer Institute (NCI), November 2008.
79. *Mugdha Sukhthankar, Kiyoshi Yamaguchi, Seong-Ho Lee, Michael F. McEntee, Thomas E. Eling, Yukihiro Haras, Seung Joon Baek*: A Green Tea Component Suppresses Posttranslational Expression of Basic Fibroblast Growth Factor in Colorectal Cancer *Gastroenterology* Volume 134, Issue 7, Pages 1972-1980 (June 2008).
80. *Dr. Fuszek Péter*: A vastagbélrák kemoprevenciója *Medical Tribune VI. évfolyam, 5. szám* (2008. március. 13.)
81. *Agarwal B, Rao CV, Bhendwal S, et al.*: Lovastatin augments sulindac-induced apoptosis in colon cancer cells and potentiates chemopreventive effects of sulindac. *Gastroenterology* 1999;117:838-847.
82. *Reddy BS, Wang CX, Kong AN, et al.*: Prevention of azoxymethane-induced colon cancer by combination of low doses of atorvastatin, aspirin, and celecoxib in F 344 rats. *Cancer Res* 2006;66:4542-4546.
83. *Lev-Ari S, Strier L, Kazanov D, et al.*: Celecoxib and curcumin synergistically inhibit the growth of colorectal cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005;11:6738-6744.
84. *Nadir Arber and Bernard Levin*: Reviews in basic and clinical gastroenterology, *Gastroenterology* 2008;134:1224-1237.