

Kanserde Kemoprevansiyon

Çetin ORDU¹, Pınar SAİP²

¹Balıkesir Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, Balıkesir

²İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş

Kanser hastalığının tedavisiyle uğraşmaktansa önlemeye çalışmak doğal olarak tercih edilmesi gereken bir durumdur. Ama ne yazıkki bu konuda yapılan birçok araştırmaya rağmen fazla bir yol katedilememiştir. Gerçek prevansiyon çocukluk çağı virütik hastalıklarının önlenmesi için yapılan aşılardan hastalığın nedeni tam olarak anlaşıldığında mümkün olabilmektedir. Günümüzde hepatit B sonucu oluşan hepatoselüler karsinom ve papilloma virüs enfeksiyonu sonucu oluşan rahim ağzı kanseri dışında diğer kanserleri önleyici aşılardan bulunmamaktadır.

Doğal veya sentetik bileşiklerin invaziv kanser gelişimini engelleme, geriye çevirme veya önlemesine kemoprevansiyon denir. Karsinogenezis hücrenin gelişim aşamalarının herhangi bir basamağında zaman içinde gelişen bir süreçtir. Hücresel değişim, genetik ve çevresel stres faktörlerinin tetiklediği hücresel denge mekanizmalarının kaybolmasıyla oluşur. Kemoprevantif ajanlar; hücre içi sinyal yolları, onkogen yollar ile hücre dışı inflamasyon, oksidasyon ve kalıtsal genetik mutasyonlar gibi hücrenin kritik homeostatik mekanizmalarını düzenleyen hedeflerde rol oynarlar.

Kanser oluşumunun önlenmesine yönelik çalışmalar çok zor ve karışık bir süreçtir. Kemoprevansiyon için geliştirilecek ajan sağlıklı kişiye zararlı olmamalı, kolay uygulanabilmeli ve ucuz olmalıdır. Etkili olduğunun anlaşılabilmesi için fazla hasta sayılı, uzun takipli prospektif plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç gösterir. Amaç hastalığın prevalansının azaltılmasıdır. Bu nedenlerle kemoprevansiyon çalışmaları genellikle kanser açısından riskli guruplarda yapılmaktadır. Prevansiyon için sık görülen, yavaş seyirli kronik hastalık özelliği taşıyan ve nedeni az çok belli olan kanserler uygundur.

Kemoprevansiyon; primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 gruba ayrılabilir: Primer kemoprevansiyon yüksek riskli sağlıklı bireylerde korunmayı kapsar. Sekonder prevansiyon prekanseröz lezyonları olan bireyleri, tersiyer prevansiyon kanser hastalarını ikincil kanserlerden korumak amacıyla uygulanır.

Akciğer Kanserinde Kemoprevansiyon

Akciğer kanseri, dünyada görülen en yaygın kanser türüdür. Akciğer kanserinden korunmada en önemli yöntem, sigarayı bırakmak olmasına rağmen sigara bırakıldıktan 30-40 yıl sonra bile artmış kanser riski devam etmektedir. Akciğer kanserinde kemoprevansiyonun amacı hem genotipik hem de fenotipik gelişimin çeşitli basamaklarında oluşan karsinogenezisi engellemektir.

Özellikle vitamin A ve vitamin E türevleri olan antioksidan bileşiklerin serum konsantrasyonlarındaki düşüklüğünün, akciğer kanserinin gelişiminde rol oynayabileceği öne sürülmüş ve bu ajanlarla kemoprevansiyon çalışmaları yapılmıştır.

Sigara içmeye devam eden veya daha önce sigara içmiş olan ya da asbest gibi kanserojenlere maruz kalan yüksek riskli bireylerde primer kemoprevansiyon amacıyla alfa-tokoferol ve beta-karoten ile yapılan 4 randomize çalışmada faydalı olmadıkları gözlenmiş,¹⁻⁴ ikisinde ise akciğer kanseri riskinin arttığı saptanmıştır.⁵⁻⁶

İntraepitelyal neoplazi, lökoplaki, displazi gibi prekanseröz lezyonların tespit edildiği bireylerde sekonder prevansiyon çalışmaları yapılmıştır. Retinoidler ile yapılan 5 randomize çalışmada doğal ve sentetik retinoidlerin, balgam sitolojisinde metaplazi gösteren hastalarda tek başına⁷⁻¹⁰ veya beta-karoten ile birlikte¹¹ verildiğinde faydası olmadığı gözlenmiştir. Sadece bir çalışmada faydalı bulunmuştur.¹²

Yirmi paket/yıl ve daha fazla sigara içen erkek hastalarda yapılan bir çalışmada vitamin B12 ve folik asitin balgam sitolojisinde gözlenen atipiyi azalttığı gözlenmiştir.¹³

Araşidonik asit kaskadında önemli bir enzim olan COX2, akciğer dahil birçok kanserde artmıştır. COX 2 inhibitörü olan selekoksib ve oral prostosiklin analogu olan ilioprost ile yapılan çalışmalarda daha önce sigara içmiş veya sigara içmeye devam etmekte olan biyopsi ile kanıtlanmış atipisi olan hastalarda fayda gözlenmiştir.^{14,15}

Tersiyer prevansiyon amacıyla 1772 evre 1 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada operasyon sonrası günde 200

mg selenyum verilmesinin akciğer kanseri seyrini ve yeni akciğer kanseri oluşumunu azalttığı gösterilememiştir.¹⁶ Ayrıca retinil palmitat, isoretinone veya N-asetilsitein ile yapılan tersiyer prevansiyon çalışmalarında da herhangi bir fayda gözlenmemiştir.¹⁷⁻¹⁹

Sonuç olarak günümüzde akciğer kanseri kemoprevansiyonunda kullanılabilir bir ajan mevcut değildir. Kemoprevansiyonda etkili olabileceği düşünülen yeni ajanlar (tirozin kinaz inhibitörleri ve siklooksijenaz inhibitörleri) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. En etkili prevansiyon sigara, hava kirliliği, asbest gibi karsinojenlere maruz kalmamaktır.

Kolorektal Kanserde Kemoprevansiyon

Kolorektal kanserler (KRK), en yaygın kanserlerdendir. Bireylerin yaklaşık % 6'sı hayatlarının bir döneminde kolorektal kansere yakalanma riski ile karşı karşıyadır. Kolorektal kanserlilerin yarısı hastalığa bağlı olarak ölürlür. Kanser riski tarama metodları ile etkili bir şekilde azaltılabilir.

Yüksek kalorili diyet, egzersiz azlığı, obezite, sigara ve alkol kullanımı kolorektal kanser riskini artırır. Kolorektal kanserli hastaların %25'ini ailesinde KRK hikayesi olanlar, %5'ini Familial Adenomatöz Polip (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu (HNPCKR) olanlar oluşturur. Bu tür genetik sendromları olan kişiler kolorektal kanser açısından yüksek riskli grubu oluştururlar. FAP'lı hastalarda genellikle kolon kanseri geliştiği için 40 yaş civarında kolektomi yapılması önerilir. NHPCKR sendromlu hastalar diğer kanserler açısından da riskli olduklarından ayrı bir bölüm halinde yazının sonunda irdelenmiştir. Kolonda adenomatöz polipi, aile hikayesinde kolorektal kanseri ve enflamatuvar barsak hastalığı olanlar barsak kanseri açısından orta riskli grubu oluştururlar. Bu tür sorunları olmayan normal populasyon ise düşük riskli olarak guruplandırılır. Kemoprevansiyon çalışmalarını değerlendirirken hangi risk gurubunda yapıldığının göz önüne alınması ve normal populasyona uyarlanmaması gerekir.

Kolon adenomları 10 yıl içinde habisleşebilir. Bu nedenle sağlıklı populasyonda 50 yaşından itibaren dışkıda gizli kan aranması; gizli kan saptananların kolonoskopi ile takip edilmesi; kolonoskopide polip saptananlarda polipektomi yapılması gerekir.

Fiziksel aktivite, meyve ve sebzeden zengin, kırmızı et, hayvansal yağ ve kolesterolden fakir beslenmenin kolorektal kanserden koruyucu olduğu gözlenmiştir.²⁰⁻²⁶ Çalışmalarda diyetdeki yüksek lif oranının kolorektal kanser koruyuculuğuna ilişkin çelişkili sonuçlar mevcuttur. Dört büyük çalışmaya göre liften zengin beslenme kolon kanseri ve adenom riskini azaltmıştır.²⁷⁻³⁰ Diğer taraftan Nurses' Health Study ve Women Health Initiative Trial'a göre koruyucu etki bulunmamıştır.^{31,32} Önüç prospektif çalışmanın analizinde ise diyetdeki fiber oranının artması, kolorektal kanser gelişimini azaltmaktadır.³³ Bu çelişkili sonuçların nedeni diyetdeki fiber oranlarının, fiberin cinslerinin ve çalışmaların tasarım farklılıklarına bağlıdır.

Folik asitin multivitamin şeklinde günlük 400µg 15 yıl süre ile alımı koruyucu bulunmuştur.³⁴ Diyetle alınan folik asitin ek olarak alınana göre daha etkili olduğu gözlenmiştir.³⁵ Başka bir çalışmada ise ek folik asit alımı adenom sayısında ve nonkolorektal kanser artışına yol açmıştır.³⁶ ABD'de nöral tüp defektini önleme amacı ile folik asit kullananlarda kolorektal kanser riskinde az bir artış saptanmıştır.³⁷ Yüksek doz B 6 vitamini alımı ile kolorektal kanser riskinde azalma sağlamıştır.³⁸ Folik asidin adenomu olanlarda kemoprevansiyon amacıyla kullanılması önerilmemektedir.

Kolon kanseri açısından bir diğer koruyucu muhtemel faktör diyetle veya ek olarak alınan kalsiyumdur. Nurses' Health Study ve Health Professionals' Follow-up Study çalışmalarının birlikte değerlendirilmesiyle, günlük 1250 mg üstünde kalsiyum alımının 500 mg ve altında alınana göre distal kolon kanseri oluşum riskinde belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir.³⁹ Benzer sonuçlar vitamin D ile birlikte kalsiyum alımının 10 kohort çalışmasının analizinde de görülmüştür. Vitamin D'nin kalsiyum emilimin artırarak etkili olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Yüksek miktarda kalsiyum alımı kolon adenomu oluşumunu da azaltmaktadır. Bu çalışmaların sonucunda Amerika Gastroenteroloji Derneği kolon adenom hikayesi olanlarda adenomların tekrar oluşumunu engellemek amacıyla koruyucu olarak kalsiyum alınmasını önermektedir.⁴¹

Magnezyum alımı, sarımsak ve balık eti tüketimi ile ilgili kolorektal kanserde koruyucu olduğuna dair çalışmalar vardır.⁴²⁻⁴⁵ Günlük 2g Eikosopantenoik asit (EPA) alımı ile Familial Poliposis (FAP) hastalarında plaseboya oranla adenom oluşumunda azalma saptanmıştır.⁴⁶

Statinlerle yapılan gözlemsel çalışmalarda, 5 yıl süreyle kullanımlarının kolorektal kanser oluşumunu belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.⁴⁷

Epidemiyolojik ve familial poliposisli hastalarda yapılan çalışmalarda aspirin ve diğer non steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAID) kolorektal kanserden korunmada etkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁸⁻⁴⁹ NSAID ve aspirinle ilgili kemoprevansiyonun biyolojik temelleri; apoptozun indüklenmesi ve karsinogenezisde etkili siklooksijenaz yolunun inhibe edilmesi üzerine kuruludur. Bu çalışmalarda ilaç kullanım süresi ve dozuna göre değişmekle birlikte adenom ve kolorektal kanser hikayesi olanlarda, kolon adenomları ve kolorektal kanser riskinde %20-40 oranında azalma saptanmıştır. Aspirinle yapılan çalışmaların metaanalizlerinde rekürren adenom riskinde %13-18 oranında azalma saptanmıştır. Kolorektal kanser riski açısından düşük riskli popülasyonlarda yapılan vasküler olayların primer profilaksisinde, sekonder profilaksisinde ve farklı aspirin dozlarının denendiği çalışmaların meta analizinde (n:14.033); aspirin alanlarda 20 yıllık kolorektal kanser insidansı %24 ve mortalitesi %35 oranlarında anlamlı olarak azalmıştır.⁵⁰ Bu çalışmaların sonucunda aspirinin günlük 75 mg ve daha üstü dozlarda uzun süreli kullanılması ile özellikle proksimal kolon kanserinde azalma sağlandığı düşünülmektedir.

NSAID'lerden sulindak, selokoksib ve sulindak-difluorometillornitine kombinasyonları ile ilgili genetik sendromu olan hastalarda kolorektal adenom riskini azalttığına dair çalışmalar olmakla birlikte kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile klinikte prevansiyon amacıyla kullanımı önerilmemektedir.

Sonuç olarak; ortalama riskli olan ve ailesinde kolorektal kanser anamnezi olmayanlarda bugünkü verilere göre kolorektal kanser veya adenom riskini azaltmada aspirin kullanımı önerilmemektedir. Çalışmalar Familial Polipozis sendromlu hastalarda aspirinin potansiyel faydası olduğunu göstermiştir. Familial poliposis sendromlu veya kolorektal kanser riski yüksek hastalarda aspirinin risk azaltımına ait daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hereditör Nonpoliposis Kolorektal Kanserde (Lynch) Kemoprevansiyon

Lynch Sendromu hereditör nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCKK) olarak da bilinen özellikle kolon ve endometrium kanserleriyle birlikte farklı kanser türlerinin erken yaşlarda görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Genellikle Lynch Sendromu kolorektal kanser yatkınlığı ile bilinmekle beraber kadınlarda daha yüksek oranlarda (%27-71) endometrium kanseri riski mevcuttur. Over kanseri riski de %3-14 oranında artmıştır. Genel topluma yönelik vaka kontrollü çalışmalarda oral kontraseptiflerin endometrium ve over kanseri riskini %50 oranında azalttığı saptanmıştır. Projestin içeren hapların endometrial hiperplaziyi durdurduğu ve geriletildiği gözlenmekle beraber endometrial kanseri önlediğine ait kanıt yoktur.⁵¹ Lynch sendromuna spesifik bir veri olmamakla birlikte östrojen-progestin içeren oral kontraseptiflerin endometrium kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. Lynch Sendromlu hastalarda gözlenen endometrium kanserlerinin farklı biyolojik yapıları olduğundan kemoprevansiyonda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Lynch Sendrom'lu hastalarda gelişen endometrium kanseri erken yaşlarda gözlendiğinden doğum yapan hastalarda risk azaltıcı histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanmaktadır. Kemoprevansiyon tek başına risk azaltıcı yöntem olarak düşünülmemelidir.

Meme Kanserinde Prevansiyon

Meme kanseri prevansiyonunda etkili olduğu gösterilen ilaçlar selektif östrojen reseptör modulatorleri (SERM) ve aromataz inhibitörleridir.

Tamoksifen ve Raloksifen

Tamoksifen ve raloksifen gibi SERM'ler etki gösterdiği farklı hedef organa göre östrojen antagonisti veya agonisti olarak etki gösterirler. Her iki ajan memede anti-östrojen etki ile epitel hücre proliferasyonunu azaltarak meme kanseri prevansiyonunu sağlar. İkisi arasındaki en önemli fark endometrium üzerine tamoksifen östrojen etkisi yaratırken, raloksifenin östrojen antagonisti etki göstermesidir.

Biri Amerika'dan, üçü Avrupa'dan 4 çalışmanın ikisinde tamoksifen meme kanseri açısından yüksek risk taşıyanların prevansiyonunda etkili bulunmuştur. Etkili bulunduğu National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)'nin sponsor olduğu American Breast Cancer Prevention Trial (P-1) çalışması diğeri ise International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1) çalışmasıdır.⁵²⁻⁵⁴ Aynı konuda yapılan İngiliz ve İtalyan çalışmalarında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.⁵⁵⁻⁵⁶ Bu çalışmaların toplu olarak metaanalizinde, tamoksifen plaseboya oranla invazif meme kanseri riskini izafi olarak %38 azaltmaktadır. Bu faydanın tamoksifen kesildikten sonra 3-5 yıl devam ettiği görülmüştür. Prevansiyon amacıyla tamoksifen kullanımının invazif meme kanseri gelişme riskini azaltmakla birlikte meme kanserine veya tüm sebeplere bağlı mortaliteyi azalttığına dair bir bulgu yoktur. Tamoksifen ile en çok gözlenen yan etkiler sıcak basması, vajinal akıntı, kaşıntı, ve kuruluştur. En ciddi yan etkileri ise tromboembolik olaylar (%0.8'e,0.4) ve endometrium kanser insidansının (%0.4'e,0.2) artmasıdır. Tamoksifen, BRCA-1 gen mutasyonu olanlarda meme kanseri kemoprevansiyonunda etkili bulunmazken ve BRCA-2 gen mutasyonu taşıyıcılarının kemoprevansiyonunda etkili olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmaların sonucunda American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve US Preventive Services Task Force (USPSTF) rehberlerinde tamoksifen yan etkileri göz önüne alınarak meme kanseri prevansiyonunda yüksek riskli hastalarda önerilebileceği belirtilmiştir.

Raloksifen kemik ve lipidler üzerine östrojenik etki, meme ve uterus üzerine anti-östrojenik etki gösterir. Raloksifenin rolü STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) çalışmasında tamoksifene karşı ve MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) çalışmasında ise plaseboyla karşılaştırılmıştır.^{57,58} MORE çalışmasında raloksifenin osteoporoz üzerine etkisi araştırılırken, raloksifen kolunda plasebo koluna nazaran invazif meme kanseri gelişiminin azaldığı saptanmıştır. STAR çalışmasında ise raloksifen tamoksifenle karşılaştırılmıştır ve meme kanseri riskini azaltmada tamoksifen kadar etkili bulunmuştur.

Raloksifen meme kanseri açısından yüksek riskli bireylerde invazif meme kanseri riskini azaltmakla birlikte günümüzde standard olarak bu amaçla kullanılmamaktadır. Postmenapoze uterusu alınmamış ve osteoporozu olanlarda raloksifen, tamoksifene alternatif olabilir. Ayrıca venöz tromboz riski olan yüksek riskli postmenapoz kadınlarda da prevansiyon amacıyla tamoksifen yerine raloksifen kullanılabilir.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörleri (Aİ), postmenopozal kadınlarda androjenik yapıtaşlarının östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz enzimini inhibe ederek östrojeni baskırlarlar. Meme kanserinde yapılan adjuvan çalışmalarda letrozol, anastrozole ve eksemestan, tamoksifene nazaran meme kanseri rekürrensi ve kontralateral meme kanseri prevansiyonunda daha etkili ve daha az toksik bulun-

muştur. Bunlardan meme kanseri prevansiyonunda tamamlanmış çalışması olan sadece eksemestandır. Aromataz inhibitörleri ile SERM'lerin bire bir karşılaştırıldığı prevansiyon çalışması mevcut değildir. Exemestanın denendiği Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün yaptığı çalışmada invazif meme kanseri sayısında %65 oranında belirgin bir azalma sağlamıştır (Yıllık insidans 0.19'a 0.55; HR 0.35, 95% CI 0.18 - 0.70).⁵⁹ Bu etki tamamı ile estrogen reseptörü pozitif tümörlerde gözlenmiş, estrogen reseptörü negatif tümörlerde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Postmenopozal semptomlar exemestan kullananlarda daha fazla gözlenmesine rağmen yaşam kaltesinde belirgin bir fark bulunmamıştır. Klinik kemik fraktürleri, kardiyovasküler olaylar, ikincil kanserler ve tedaviye bağlı ölümler arasında fark gözlenmemiştir. Exemestan, bu çalışma sonuçlarına göre postmenopozal riski yüksek hastalarda meme kanseri prevansiyonunda SERM'lere alternatif olabilir. Fakat günümüz koşullarında SERM'lere göre daha pahalı tedavilerdir. Daha az toksik olmalarına rağmen osteoporoz ve kardiyovasküler yan etkileri konusunda şüpheler mevcuttur.

Baş Boyun Kanselerinde Kemoprevansiyon

Oral displazinin tedavisi yakın takipten, laser cerrahisi ve agresif rezeksiyona kadar giden farklı yöntemleri içermekle beraber klinikte hiçbirisinin tam olarak sonuç vermediği görülmüştür. İnvasiv baş boyun kanserlerinin gelişiminin önlenmesi 2 başlık altında toplanabilir:

1. Sigara alkol gibi bilinen karsinojenlerden uzaklaşma: Birçok kritik kansere neden olan genetik değişiklikler erken dönemde premalign lezyonlarda oluştuğundan bu önlem genelde yetersiz kalmaktadır.
2. Karsinojenik progresyonun engellenmesi veya ters döndürülmesi.

Vitamin A, Vitamin E ve Beta Karoten

Vitamin A ile ilk çalışmalar 1950'lere dayanmaktadır. Premalign lezyonlarda %90 oranında cevap gözlenmiştir. Fakat bu çalışmaların çoğu vitamin A düzeyi düşük hasta gruplarında yapılmıştır. Normal vitamin A düzeyi olan hastalar ile ilgili sonuçlar bilinmemektedir. Beta karoten verilmesi ile de yüksek cevap oranları bildirilmiştir.^{60,61}

Üç retinoid (13-cis retinoic acit, all-trans retinoic acit ve etretinoide) ile yapılan çalışmalarda cevap oranları %59-92 arasında değişmektedir. İki çalışmada ise retinoid alanlarda yinleme oranları ve toksisite yüksek bulunmuştur. İsoretinoin en önemli yan etkileri kseroderma ve konjoktivittir. Tedavi tamamlandıktan 3 ay sonra relaps olduğundan isoretinoin ve beta karoten ile idame çalışmaları yapılmıştır. Bazı toksisitelere rağmen isoretinoin ile %92 hastada, beta-karoten ile %45 hastada idame tedavi ile stabil yanıt elde edilmiştir.⁶²

Sekonder kemoprevansiyonda, isoretinoinin 50-100 mg/m²/gün 12 ay süre ile küratif tedavisi bitmiş hastalarda kullanılması lokoregional yinleme ve uzak metastaz gelişimini geciktirmede etkili bulunmamakla beraber,

ikinci primer tümörün (baş-boyun, özafagus ve akciğer) engellenmesinde etkili bulunmuştur.⁶³ Bunun dışında yapılan çalışmaların hiçbirinde olumlu etkileri bulunmamıştır.⁶⁴⁻⁶⁶

Hedef Tedaviler

Hedef tedavilerden p53 tümör süpresör geninin hedef alan, lokal kullanıma uygun olan ONYX-015 baş boyun kanserlerinin prevansiyonunda araştırılmaktadır. İntra tümöral uygulanımı etkili ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur.⁶⁷ Epitelyal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) premalign ve malign lezyonlarda regülasyonu bozulmaktadır. Baş-boyun tümörlerinde radyoterapi ile kombine kullanılan bir anti-EGFR olan cetuximab ile prevansiyonla ilgili faz II çalışma devam etmektedir.⁶⁸

Bunların dışında baş-boyun tümörlerinin prevansiyonunda, zerdeçal analogları, yeşil çay ekstresi, narsuyu ve soya fasulyesi ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir. Bu bileşiklerin ortak özelliği antioksidan etkisi bilinen ve bu yolla karsinogenesisi inhibe edebileceği düşünülen polifenol içermesidir.

Sonuç olarak baş boyun kanserlerinin kemoprevansiyonunda etkili olabilecek bir ajan mevcut değildir. Baş boyun epitelinin hasara uğratan sigara ve alkol gibi kanserojen maddeler kullanılmamalıdır.

Prostat Kanselerinde Kemoprevansiyon

Kemoprevansiyon için en ideal kanserlerden biri de prostatıdır. Çünkü hastalık toplumda sık görülmekte, yavaş seyretmekte ve tarama yöntemlerinin faydası netletmemiştir. Prostat kanseri dünya genelinde ikinci sıklıkta görülen yaygın bir kanser türüdür, yılda 900000 yeni vaka ve 258000 prostat kanserine bağlı ölüm söz konusudur.⁶⁹

5-Alpha Redüktaz (5-AR) İnhibitörleri

Prostat kanseri kemoprevansiyon çalışmaları daha çok 5-Alfa Redüktaz (AR) inhibitörleri ile yapılmıştır. Prostat karsinogenezinde en önemli etken olduğu bilinen androjen oluşumunu 5-AR inhibisyonu engeller. Androjenin azaltılmasının prostat kanseri tedavisinde etkili olmasından yola çıkılarak uzun süreli androjen stimülasyonunun engellenmesinin prostat kanseri oluşumunu engelleyeceği düşünülmüştür. Finasteride ve dutastaride benign prostat hiperplazisinde tedavi amacıyla kullanılırken serum PSA düzeylerinde %50 oranında azalma sağlamışlardır. Finasteride, tip 2 5-AR'ı inhibe eder. Dihidrotestesteron (DHT) düzeylerinde azalmaya, testesteron düzeylerinde ise artmaya neden olduklarından yan etkileri çok fazla değildir.

Prostate kanserini önleme çalışmasında 55 yaş üstü, dijital rektal muayenesi normal olan 18.800 erkek, finasteride 5 mg veya plaseboya 5 yıl süreyle kullanmak üzere randomize edilmiştir. Finasteride ile %25 oranında prostat kanseri riskinde azalma sağlanırken agresif prostat kanseri riskinde ise az da olsa artma saptanmıştır.⁷⁰ Tedavi tolerasyonu iyi olmakla birlikte finasterid ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre seksüel ve endokrin yan

etkiler daha fazla görülmüştür. Finasteride ile ilk 6 ayda gelişen seksüel disfonksiyona ve üriner semptomlara ait bulguların daha sonra azaldığı saptanmıştır. Dutasteride, Tip 1 ve Tip 2 5-AR'ı inhibe eder. Finasteride oranla dutasteride dihidrotestesteronu daha fazla inhibe eder. Dutasterid'in plasebo ile karşılaştırıldığı 8336 hastalık çalışmada prostat kanseri riskinde %23 oranında azalma sağlanmıştır. Çalışmanın 4. yılında ise dutasterid alan hastalarda plasebo koluna nazaran daha fazla agresif prostat kanseri saptanmış ve daha fazla erektil disfonksiyon, libido azalması ve jinekomasti görülmüştür.⁷¹

American Society of Clinical Oncology (ASCO) ve American Urological Association (AUA) rehberleri aşağıdaki bilgiler ışığında prostat kanseri prevansiyonunda 5-AR inhibitörlerinin kullanımının yüksek riskli hastalarda düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.^{72,73}

5-AR inhibisyonu prostat kanseri riskini azaltmış ama elimine etmemiştir.

Finasteride ve dutasteride ile tedavi edilen hastalarda çok net olmamakla beraber yüksek riskli prostat kanseri riski artmaktadır.

Yapılan çalışmalar 7 yılın üstünde bir takip içermediğinden prostat kanserine bağlı ölümleri azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir.

Yan etkileri ve 4 düşük gradlı kanser prevansiyonuna karşın, 1 yüksek gradlı prostat kanseri gelişme riski nedeniyle FDA prostat kanseri prevansiyonunda 5-AR inhibitörlerini onaylamamıştır.⁷⁴

Antioksidanlar

İn vitro çalışmalarda E vitamininin prostat dokusunda da epitel proliferasyonunu engellediği saptanmıştır. Vitamin E, prostat dokusundaki malign transformasyona yol açan NF-kappa B bağımlı genleri inhibe ederek etki gösterir.

Vitamin E'nin, vaka kontrollü çalışmalarda prostat kanseri riskini azalttığı görülmüştür.⁷⁵ Akciğer kanseri prevansiyonu için yapılan alfa tokopherol, beta-karoten çalışmasında; alfa tokoferol ile %32 oranında prostat kanseri insidansında ve %42 oranında prostat kanserine bağlı mortalitede azalma, beta karoten ile %23 oranında prostat kanseri riskinde ve %15 oranında prostat kanserine bağlı mortalitede azalma saptanmıştır.⁷⁶ Kardiyovasküler risk azaltımı amacı ile kullanılan 400 İÜ vitamin E prostat kanseri riskinde azalma sağlamamıştır.⁷⁷

Selenyum oral olarak alındığında prostat dokusunda birikir. Orada DNA tamir mekanizmalarını indükleyerek ve androjen reseptör sinyalinin inhibe ederek prostat kanserinde koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Prostat kanseri prevansiyonunda selenyum 200 mg, vitamin E 400 İÜ alımının plasebo ile karşılaştırıldığı 32.400 kişinin katılımı ile yapılan ve 12 yıl takip yapılan SELECT çalışmasında olumlu etkileri gösterilememiştir.⁷⁸

Beta karoten, vitamin E, askorbik asit kombinasyonu ile plasebonun çiftkör randomize edildiği çalışmada prostat kanser koruyuculuğunda herhangi bir etki gözlenmemiştir. Vitamin D ve analoglarının prelinik çalışmalarda

prostat dokusunda antiproliferatif, antimetabolik ve diferansiye edici etkileri gösterilmiştir. Vitamin D'nin prostat kanserinde kemoprevansiyon çalışmaları devam etmektedir. Sentetik bir retinoid olan fenretinide prostat kanseri koruyuculuğunda etkisiz bulunmuştur.^{79,80}

NSAID'lerin COX-2 inhibisyonu ile prostat kanserinde koruyucu olabileceği gözlenmiş olmakla beraber rofe-koksibin bu yöndeki çalışması yüksek kardiovasküler yan etkileri dolayısıyla yapılamamıştır.

Fitoestrojenler

Fitoestrojenler (flavone, isoflavone, lignan) östrojenik etkileri olan doğal bileşiklerdir. Soya fasülyesinde ve legümelere olan genistein ve daidzein insan dietindeki iki fitoöstrojendir. Fitoöstrojenler östrojenik etkilerinden dolayı 5-AR inhibisyonu yaparak prostat kanseri üzerine koruyucu olabilirler. Bir randomize çalışmada yüksek derece prostat intraneoplazisi olan erkek hastalarda soya fasülyesi, selenyum ve E vitamini kombinasyonu plaseboya randomize edilmiş fakat olumlu etkiye rastlanmamıştır⁸¹ Soya fasülyesi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak finasterid ve dutasterid prostat kanseri riskini azaltmaktadır ama bu ilaçlarla tedavi edilenlerde yüksek gradlı prostat kanseri riski artma ihtimali mevcuttur. Henüz prostat kanseri kemoprevansiyonu için onaylanmış bulunmamaktadırlar. Selenyum ve Vitamin E'nin prostat kanseri korumasında yeri yoktur.

Mesane Kanserinde Kemoprevansiyon

Mesane kanserlerinin büyük çoğunluğu sigara, çevresel ve mesleki nedenlere bağlı kanserojenlere maruziyet sonucunda ürotelyumda karsinogenesis ile oluşur. Buna bağlı olarak en önemli korunma yolları sigaranın bırakılması, kanserojenlere olan maruziyetin ortadan kaldırılması, sıvı miktarının artırılması ve diyetdeki yağ ve kolesterolün azaltılması ile olur. Mesane kanserinden korunmada vitaminlerin, mikronutrientlerin ve çeşitli sentetik bileşiklerin çalışmaları vardır.

Retinoidler: Epitelyal hücrelerin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu düzenleyerek neoplastik transformasyonu inhibe ederler. Laboratuvar çalışmalarında sıçanlarda düşük vitamin A düzeyleri, yüksek mesane kanseri insidansı ile ilişkili bulunmuş ve ek olarak verildiğinde de mesane kanseri gelişimini azaltmıştır. Fakat klinik çalışmalarda primer ve sekonder korunmada etkinlikleri bulunmamıştır.

Vitamin C: Özellikle mesane kanseri oluşumunda etkili olduğu bilinen N-Nitroso oluşumunu azalttığı ve ortamda oluşan serbest radikalleri temizlediği için mesane kanserinde koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda alınan sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda vitamin C kullanımı ile mesane kanseri gelişimi azalmıştır. Buna karşılık Prospektif Kanser Prevansiyon Çalışması II' de 990.000 kişilik bir kohortta vitamin C ile 16 yıllık takipte herhangi bir fayda görülmemiştir.⁸²

Alpha tocopherol: Vitamin E, invitro ortamda N-Nitroso formasyonunu inhibe eden bir antioksidandır. Epide-miyolojik çalışmalarda dietle alınan yüksek miktarda E vitamininin mesane kanseri insidansını azalttığı gösterilmiştir. Fakat klinik çalışmalarda ek vitamin E alımının katkısı tam olarak kanıtlanamamıştır. Serum vitamin E ve vitamin A düzeyleri vaka kontrollü bir çalışmada ayrı ayrı mesane kanseri riski açısından koruyucu bulunmak-la birlikte doz, sigara içimi ve ek alınan gıdalar sonuçları etkilemektedir.⁸³ The Health Professionals Follow-up Study'de 51.529 erkekte alınan makro ve mikronutri-entlerin prospektif olarak mesane kanseri riski üzerine etkisi araştırılmıştır.⁸⁴ Fazla vitamin E alımının mesane kanseri riski ile ters orantılı olduğu görülmüş ve doza bağımlı olarak etkinin arttığı belirtilmiştir. Kanser Pre-vansiyon Çalışması II'de 10 yıldan fazla düzenli vitamin E alımının mesane kanseri riskini azalttığı gözlenmiştir.⁸² Buna karşılık Finlandiya'da sigara içicilerde yapılan alfa tokoferol beta karoten (ATBC) çalışmasında alpha tokoferol ve beta karotenin ayrı ayrı veya birlikte plaseboya göre mesane kanseri riskini azaltmadığı gözlenmiştir.⁸⁵ Fakat bu çalışmada kullanılan dozların düşük olması nedeni ile daha yüksek dozlarda koruyucu olabilme ihtimali düşünülmektedir.

Multivitaminler: Vitamin kombinasyonlarının, tek tek vitaminlere göre daha koruyucu olabileceği teorik dü-şüncesinden hareket edilerek yapılan 10 yıllık takipli bir vaka kontrollü çalışmada, multivitaminlerin mesane kanserinde koruyucu olduğu gözlenmiştir.⁸⁶

Difluoromethylornithine (DFMO): Ürotelyal transisyo-nel hücrelerin kanser indüksiyonuna neden olan poliamin sentezi için gerekli ornitin dekarboksilaz enzimini DFMO inhibe eder. Yüzeysel mesane kanserli hastalarda lezyonun rezeksiyonundan sonra plasebo kontrollü olarak verilen DFMO'nun 42 aylık takip sonucunda ne rekürrense, ne de yüksek gradlı kanser oluşumuna veya intra epitelyal neoplazi gelişimine olumlu katkısı bulunmamıştır.⁸⁷

NSAID'ler: COX-2 overekspresyonu T1 ve karsinoma in-situ gibi erken evre mesane kanserinde daha çok gözlenir ve yüksek grad ile ilişkilidir. Laboratuar ve hayvan deney-lerinde özellikle intravezikal BCG uygulaması ile birlikte COX-2 inhibitörlerinin verilmesi mesane kanserinden ko-ruma sağlamıştır.⁸⁸ Düzenli NSAID kullanılması (n:1514), düzensiz kullanan veya kullanmayanlara göre %20 oranında mesane kanseri riskinde azalma sağlamıştır.⁸⁹ Celecoxib'in sıçanlarda mesane kanseri riskini kanserojen ortamlarda belirgin azalttığı gösterilmesi nedeni ile ke-moprevantif amaçlı faz IIb/III çalışmaları başlatılmıştır.⁹⁰

Selenyum: Lipid hidroksiperoksidazın su ve hidrojene ayrılmasını sağlayan glutatyon peroksidaz aktivitesi için gereklidir. Glutatyon peroksidaz aynı zamanda mesane kanseri için karsinojen maddelerin oksidatif potansiyeli-ni nötralize eder. Birkaç çalışmada serum selenyum düzeyi ile mesane kanseri riski ilişkisi farklı bulunmuş-tur. Ayak turnağı selenyum düzeyi 12 ay öncesine ait selenyum alımını gösterir. Hollanda'da büyük bir kohort çalışmasında ayak turnaklarındaki selenyum düzeyi ile mesane kanseri insidansı ters orantılı bulunmuştur.⁹¹

Türkiye'den bir çalışmada grad 2-3 mesane kanseri has-talarda grad 1'e göre daha düşük serum selenyum düzey-leri saptanmıştır.⁹² Buna karşılık Nurses Health Study'de tam tersi yüksek selenyum düzeyleri daha çok mesane kanseri ile uyumlu bulunmuştur.⁹³

Polifenoller: Yeşil çayda çok bulunur. Güçlü antioksi-dandır. Hayvan deneylerinde yeşil çay yaprağının mesa-ne kanseri koruyuculuğunda etkili bulunmasından sonra faz 2 çalışmaları yürütülmeye başlanmıştır⁹⁴

Sonuç

Kemoprevansiyon amacıyla yapılmış birçok çalışmaya rağmen günümüzde sağlıklı kişilerde kanser prevansiyonu amacıyla kullanılabilecek herhangi bir ilaç henüz yoktur. Kemoprevansiyon çalışmaları fazla hasta sayılı, uzun takipli, ve hasta olmayan popülasyonda yapıldığından oldukça zor ve etkileşimlere çok açık çalışmalardır. Aynı ajan ile yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişkili sonuçların çıkmasının çalışma popülasyonlarının farklı kullanılan ajanların doz ve sürelerinin farklı olması gibi birçok nedeni mevcuttur. Sadece yüksek riskli bireylerde meme kanseri prevansiyonu için; tamoksifen veya tamoksifen kontrendikasyonu olan postmenapoze kadınlarda raloksifen, prostat kanseri prevansiyonu için; prostat hiperplazisi olanlarda 5AR inhibitörleri, kolon kanseri prevansiyonu için; adenom hikayesi olanlarda Ca takviyesi ve FAP hikayesi olanlarda düşük doz aspirin alımı dışında önerilebilecek kemoprevansiyon sağlayıcı bir ajan yoktur. Bu önerilen ajanların kullanılmasının da henüz meme, kolon veya prostat kanserine bağlı sağkalı-mı uzattığı kesin olarak gösterilememiştir.

Kaynaklar

1. Woodson K, Tangrea JA, Barrett MJ, et al. Serum alpha-tocopherol and subsequent risk of lung cancer among male smokers. J Natl Cancer Inst 1999; 91:1738.
2. Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1743.
3. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334:1145.
4. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994; 330:1029.
5. Lee IM, Cook NR, Manson JE, et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. J Natl Cancer Inst 1999; 91:2102.
6. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 1996; 334:1150.
7. Kurie JM, Lee JS, Khuri FR, et al. N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. Clin Cancer Res 2000; 6:2973.
8. Arnold AM, Browman GP, Levine MN, et al. The effect of the synthetic retinoid etretinate on sputum cytology: results from a randomised trial. Br J Cancer 1992; 65:737.

9. Lee JS, Lippman SM, Benner SE, et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. *J Clin Oncol* 1994; 12:937.
10. Kelly K, Kittelson J, Franklin WA, et al. A randomized phase II chemoprevention trial of 13-CIS retinoic acid with or without alpha tocopherol or observation in subjects at high risk for lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2:440.
11. McLarty JW, Holiday DB, Girard WM, et al. Beta-Carotene, vitamin A, and lung cancer chemoprevention: results of an intermediate endpoint study. *Am J Clin Nutr* 1995; 62:1431S.
12. Kurie JM, Lotan R, Lee JJ, et al. Treatment of former smokers with 9-cis-retinoic acid reverses loss of retinoic acid receptor-beta expression in the bronchial epithelium: results from a randomized placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:206.
13. Heimburger DC, Alexander CB, Birch R, et al. Improvement in bronchial squamous metaplasia in smokers treated with folate and vitamin B12. Report of a preliminary randomized, double-blind intervention trial. *JAMA* 1988; 259:1525.
14. Kim ES, Hong WK, Lee JJ, et al. Biological activity of celecoxib in the bronchial epithelium of current and former smokers. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:148.
15. Keith, RL, Kittelson, JK, Blatchford, PJ, et al. Oral iloprost for the chemoprevention of lung cancer (Abstract). Presented at the American Thoracic Society meeting, 2010.
16. Karp, DD, Lee, SJ, ShawWright, GL, et al. A phase III, intergroup, randomized, double-blind, chemoprevention trial of selenium supplementation in resected stage I non-small cell lung cancer (abstract #7004). *J Clin Oncol* 2010; 28:959s.
17. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:605.
18. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck cancer or lung cancer. For the European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck and Lung Cancer Cooperative Groups. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:977.
19. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high-dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993; 11:1216.
20. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
21. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996; 54:259.
22. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525.
23. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:4.
24. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172.
25. Järvinen R, Knekt P, Hakulinen T, et al. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85:357.
26. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31:925.
27. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361:1491.
28. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361:1496.
29. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005; 92:1803.
30. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:614.
31. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340:169.
32. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295:643.
33. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294:2849.
34. 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.
35. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, et al. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113:825.
36. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297:2351.
37. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1325.
38. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077.
39. 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.
40. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1015.
41. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3053.
42. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* 2005; 293:86.
43. Ngo SN, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr* 2007; 137:2264.
44. World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, AICR, Washington DC 2007.
45. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166:1116.
46. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2010; 59:918.
47. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2184.
48. Dubé C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146:365.
49. Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146:376.
50. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
51. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA* 1987; 257:796.
52. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371.
53. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:283.

54. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1652.
55. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:160.
56. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:272.
57. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3:696.
58. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337:1641.
59. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for Breast-Cancer Prevention in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2011.
60. Jyothirmayi R, Ramadas K, Varghese C, et al. Efficacy of vitamin A in the prevention of loco-regional recurrence and second primaries in head and neck cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B:373.
61. Wright ME, Virtamo J, Hartman AM, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on upper aerodigestive tract cancers in a large, randomized controlled trial. *Cancer* 2007; 109:891.
62. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al. Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 1993; 328:15.
63. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1990; 323:795.
64. Pinto, H, Li, Y, Loprinzi, C, et al. Phase III trial of low-dose 13-cis retinoic acid for prevention of second primary cancers in stage I-II head and neck cancer - an Eastern Cooperative Oncology Group study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:222a.
65. Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:441.
66. Perry CF, Stevens M, Rabie I, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with retinoids: a negative result. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131:198.
67. Rudin CM, Cohen EE, Papadimitrakopoulou VA, et al. An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4546.
68. Phase II Study of Single-Agent Cetuximab for Treatment of High-Risk Pre-malignant Upper Aerodigestive Lesions; information available online at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00524017?term=cetuximab+and+pre-malignant+oral+lesion&rank=1>, accessed February 4, 2008.
69. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
70. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215.
71. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1192.
72. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009; 27:1502.
73. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol* 2009; 181:1642.
74. Theoret, MR, Ning, et al. The risks and benefits of 5 alpha-reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med* 2011.
75. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:893.
76. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029.
77. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293:1338.
78. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39.
79. Urban D, Myers R, Manne U, et al. Evaluation of biomarker modulation by fenretinide in prostate cancer patients. *Eur Urol* 1999; 35:429.
80. Thaller C, Shalev M, Frolov A, et al. Fenretinide therapy in prostate cancer: effects on tissue and serum retinoid concentration. *J Clin Oncol* 2000; 18:3804.
81. Fleshner NE, Kapusta L, Donnelly B, et al. Progression from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia to cancer: a randomized trial of combination vitamin-e, soy, and selenium. *J Clin Oncol* 2011; 29:2386.
82. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 156:1002.
83. Liang D, Lin J, Grossman HB, et al. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control* 2008; 19:981.
84. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1145.
85. Virtamo J, Edwards BK, Virtanen M et al Effects of supplemental alpha tocopherol and beta carotene on urinary tract cancer incidence and mortality in a controlled trial (Finland) *Cancer Causes Control* 2000; 11 (10): 933.
86. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994; 151:21.
87. Messing E, Kim KM, Sharkey F, et al. Randomized prospective phase III trial of difluoromethylornithine vs placebo in preventing recurrence of completely resected low risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2006; 176:500.
88. Dovedi SJ, Kirby JA, Davies BR, et al. Celecoxib has potent antitumour effects as a single agent and in combination with BCG immunotherapy in a model of urothelial cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 54:621.
89. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *Br J Cancer* 2000; 82:1364.
90. Grubbs CJ, Lubet RA, Koki AT, et al. Celecoxib inhibits N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine-induced urinary bladder cancers in male B6D2F1 mice and female Fischer-344 rats. *Cancer Res* 2000; 60:5599.
91. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, van den Brandt PA. Pre-diagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1292.
92. Yalçın O, Karataş F, Erulaş FA, Özdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004; 93:863.
93. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:497.
94. Bianchi GD, Cerhan JR, Parker AS, et al. Tea consumption and risk of bladder and kidney cancers in a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2000; 151:377.