

Η θέση της χημειοπροφύλαξης στη σύγχρονη θεραπευτική του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια θνητότητας από κακοήθη νεοπλασμάτα. Η χειρουργική αντιμετώπιση σε συνδυασμό με τη χρήση καθιερωμένων και νεότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων αποτελεί τη μόνη ουσιαστική θεραπευτική παρέμβαση, ενώ η πιθανότητα ίασης είναι μεγαλύτερη όταν η νόσος ανιχνεύεται σε πιο πρώιμο στάδιο. Η πρώιμη διάγνωση αποτελεί τον κύριο στόχο των προγραμμάτων πληθυσμιακού ελέγχου, τα οποία χρησιμοποιούν την περιοδική εξέταση κοπράνων για παρουσία αίματος και τον ενδοσκοπικό έλεγχο του εντέρου. Μια εναλλακτική παρέμβαση για τη μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελεί η μακροχρόνια χρήση μιας ποικιλίας παραγόντων, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να προλαμβάνουν την ανάπτυξη των καρκινωμάτων. Αυτή η νέα φαρμακολογική παρέμβαση, γνωστή και ως χημειοπροφύλαξη, έχει ως κύριο στόχο την αναστολή ή και υποστροφή της ανάπτυξης των αδενωματοδών πολυπόδων και της μετέπειτα μετατροπής τους σε καρκινώματα. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ένα μεγάλο αριθμό πιθανών στόχων για την εφαρμογή των παραγόντων χημειοπροφύλαξης στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Αν και πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν υποσχόμενο αποτέλεσμα, μερικοί μόνο εμφανίζουν αποτελεσματική δράση σε μεγάλες κλινικές μελέτες. Η αναστολή της ανάπτυξης των προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών του παχέος εντέρου αποτελεί τον κύριο στόχο της θεραπευτικής του καρκίνου, ενώ έχει και ιδιαίτερη σημασία στις μελέτες χημειοπροφύλαξης, οι οποίες είναι μακρόχρονες, πραγματοποιούνται σε υγιείς εθελοντές και προαπαιτούν αμελητέα τοξικότητα των χρησιμοποιούμενων παραγόντων. Η χημειοπροφύλαξη του παχέος εντέρου θα αποτελέσει κεντρικό ερευνητικό στόχο τα επόμενα χρόνια, κυρίως λόγω της κατανόησης του γεγονότος ότι η πρόοδος της Μοριακής Ιατρικής θα δώσει τη δυνατότητα προσδιορισμού των ατόμων με αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου και τους μοριακούς στόχους που έχουν κεντρικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχής αύξηση της συχνότητας των κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως είναι τα καρκινώματα του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου, και η σχετική αποτυχία της παραδοσιακής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της προχωρημένης διηθητικής νόσου καταδεικνύουν την ανάγκη για νέες στρατηγικές αντιμετώπισης και ελέγχου του καρκίνου. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές πρόοδοι στη βασική έρευνα καθώς και στη θεραπευτική αντιμετώπιση ορισμένων νεοπλασμάτων, το συνολικό ποσοστό θνητότητας από κακοήθη νεοπλασμάτα αυξάνεται συνεχώς.¹

Επομένως, η επαναξιολόγηση των βασικών θεωρήσεων σχετικά με τη φύση του καρκίνου είναι επιτακτική, όπως επίσης και η υιοθέτηση μιας διαφορετικής προσέγγισης της πρόληψης και της αντιμετώπισης της νόσου. Προς το παρόν, το μεγαλύτερο ποσοστό της βασικής και της κλινικής έρευνας του καρκίνου εστιάζεται στη θεραπεία της προχωρημένης νόσου. Η θεώρηση όμως αυτή, τις περισσότερες φορές, δεν είναι ρεαλιστική λόγω της γενετικής ετερογένειας και του φορτίου της νόσου, που χαρακτηρίζει τα τελικά στάδια του καρκίνου.²

Επιπλέον, η παραπλανητική θεώρηση του καρκίνου ως μιας νόσου, της οποίας το βασικότερο χαρακτηρι-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(6):547-559
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(6):547-559

Μ.Β. Καραμούζης,¹
Α.Γ. Παπαβασιλείου²

¹Α΄ Παθολογική Ογκολογική Κλινική,
ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας»
²Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας,
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Αθήνα

Chemoprevention of colorectal
cancer

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Καρκίνος παχέος εντέρου
Χημειοπροφύλαξη

Υποβλήθηκε 30.10.2005
Εγκρίθηκε 11.11.2005

κό είναι ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός, έχει οδηγήσει σε υπερβολική έμφαση στη δοκιμή και την ανάπτυξη κυτταροτοξικών φαρμάκων, τα οποία θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα.¹ Δυστυχώς, τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα είναι επίσης τοξικά για ένα μεγάλο αριθμό φυσιολογικών ιστών, όπως του γαστρεντερικού συστήματος, του μυελού των οστών, της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών και του εγκεφάλου, η ανεπάρκεια των οποίων αποτελεί συχνά και την αιτία θανάτου των ασθενών με καρκίνο.

Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η θεώρηση του καρκίνου ως το τελικό στάδιο μιας χρόνιας πολυσταδιακής διαδικασίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική διαφοροποίηση των κυττάρων και των ιστών. Η διαδικασία που τελικά θα οδηγήσει σε διηθητικό και μεταστατικό καρκίνωμα ονομάζεται καρκινογένεση.³ Εκτός από την έως τώρα ιστολογική παρατήρηση, η θεώρηση αυτή μελετάται πλέον και σε μοριακό επίπεδο. Ειδικότερα, έχουν βρεθεί αρκετές γενετικές και επιγενετικές διαταραχές που συμβαίνουν όχι μόνο σε καρκινικά κύτταρα, αλλά και σε ιστολογικά οριζόμενες προκαρκινικές βλάβες.^{4,41} Γι' αυτόν το λόγο, όλο και περισσότεροι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να εστιάσουμε στον έλεγχο των αρχικών σταδίων της καρκινογένεσης παρά στην προσπάθεια θεραπείας των τελικών σταδίων της νόσου. Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί την πρακτική προσέγγιση σε αυτόν το συλλογισμό.

2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί ένα σημαντικό και πολλά υποσχόμενο κομμάτι της συνολικής προσπάθειας πρόληψης και αποτελεσματικής θεραπείας του καρκίνου. Ο όρος χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1976 από τον Sponn και ορίστηκε ως η χρήση ειδικών φυσικών και συνθετικών χημικών ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, καταστέλλουν ή προλαμβάνουν την εξέλιξη προκαρκινικών βλαβών σε διηθητικό καρκίνωμα.⁵

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η χημειοπροφύλαξη του καρκίνου μπορεί να στοχεύει πολλές κυτταρικές διαδικασίες, όπως έχει στοιχειοθετηθεί από πειράματα καρκινογένεσης, προκλινικές και κλινικές μελέτες (πίν. 1).⁶ Οι παράγοντες χημειοπροφύλαξης μπορεί να είναι συνθετικές ενώσεις ή φυτικές ουσίες –μακροστοιχεία ή μικροστοιχεία– που περιέχονται στη φυσιολογική διατροφή. Τα τελευταία χρόνια,

έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε φυτοχημικές ενώσεις, δηλαδή μη διατροφικά συστατικά φυτών που φαίνεται να έχουν ιδιότητες χημειοπροφύλαξης.⁷ Πολλοί μηχανισμοί έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στην αντικαρκινογόνο δράση όλων αυτών των ουσιών, ενώ οι συνεχώς αυξανόμενες γνώσεις μοριακής ογκολογίας είχαν ως αποτέλεσμα το επιστημονικό ενδιαφέρον να έχει εστιαστεί στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σήματος και στην αναζήτηση σημαντικών μοριακών στόχων για νέους παράγοντες χημειοπροφύλαξης.⁸

4. ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου παράγοντα χημειοπροφύλαξης για κάποια μορφή καρκίνου είναι παρόμοια με αυτή της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου. Ειδικότερα, αρχίζει με την προκλινική αξιολόγηση και σταδιακά προχωρά σε διάφορες φάσεις κλινικών μελετών.² Αν και πολλοί από τους παράγοντες χημειοπροφύλαξης είναι φυσικές ουσίες, συνήθως χορηγούνται σε υψηλές δόσεις, που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Προς το παρόν, οι άμεσες και οι απώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες των περισσότερων παραγόντων δεν είναι γνωστές.⁹ Επιπλέον, αν και οι περισσότερες μελέτες χημειοπροφύλαξης έως τώρα είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, υπάρχουν ορισμένες με αντίθετα αποτελέσματα. Χαρακτηριστικά, βρέθηκε ότι η καθημερινή χορήγηση β-καροτένιου σε καπνιστές σχετιζόταν με αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα.^{10,11} Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικού σχεδιασμού και αναμονής των τελικών αποτελεσμάτων μεγάλων κλινικών μελετών, που θα καταλήξουν σε ισχυρά συμπεράσματα.

5. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί το δεύτερο συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα και τη δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασμάτα στην Ευρώπη,¹² ενώ ανάλογα είναι τα ποσοστά και στις ΗΠΑ.¹³ Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς ιστοπαθολογικών και μοριακών αλλαγών, οι οποίες συμβάλλουν στη μετατροπή του φυσιολογικού εντερικού βλεννογόνου σε καρκίνωμα, με ενδιάμεσα στάδια αυτά της υπερπλασίας, της δυσπλασίας και των αδενωματοδών πολυπόδων.^{13,14} Η μοριακή ανάλυση των αδενωμάτων και των καρκίνων του παχέος εντέρου

Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί δράσης παραγόντων χημειοπροφύλαξης.

Μηχανισμός δράσης	Υποψήφιος παράγοντας
<i>Ανασταλτική δράση καρκινογόνων</i>	
Αναστολή πρόσληψης καρκινογόνων	Ασβέστιο
Αναστολή σχηματισμού ή ενεργοποίησης καρκινογόνων	ΜΣΑΦ, πολυφαινόλες κ.ά.
Απενεργοποίηση καρκινογόνων	Οltipraz κ.ά.
Αναστολή σύνδεσης καρκινογόνων με DNA	Οltipraz, πολυφαινόλες κ.ά.
Αύξηση επιπέδου επιδιόρθωσης DNA	Αναστολείς πρωτεασών κ.ά.
<i>Αντιοξειδωτική δράση</i>	
Αποδόμηση ενεργών ηλεκτρόφιλων	Παράγοντες που επάγουν την GSH
Αποδόμηση ελεύθερων ριζών οξυγόνου	Πολυφαινόλες, βιταμίνη E
Αναστολή μεταβολισμού αραχιδονικού οξέος	ΜΣΑΦ, γλυκισρετινικό οξύ, πολυφαινόλες, ταμοξιφένη κ.ά.
<i>Ανασταλτική δράση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό</i>	
Τροποποίηση μεταγωγής ενδοκυττάρου σήματος	ΜΣΑΦ, γλυκισρετινικό οξύ, πολυφαινόλες, ρετινοειδή κ.ά.
Τροποποίηση δράσης αυξητικών παραγόντων/ορμονών	ΜΣΑΦ, ρετινοειδή, ταμοξιφένη
Αναστολή δράσης ογκογόνων πρωτεϊνών	Γκενιστεΐνη, ΜΣΑΦ, μονοτερπένες
Αναστολή μεταβολισμού πολυαμινών	Ρετινοειδή, ταμοξιφένη κ.ά.
Επαγωγή διαφοροποίησης	Ασβέστιο, ρετινοειδή, βιταμίνη D
Ενίσχυση ανοσιακής απόκρισης	ΜΣΑΦ, σελήνιο, βιταμίνη E
Επαγωγή απόπτωσης	Βουτυρικό οξύ, γκενιστεΐνη, ρετινοειδή, ταμοξιφένη
Επιδιόρθωση διαταραχών μεθυλίωσης DNA	Φυλλικό οξύ
Αναστολή αγγειογένεσης	Γκενιστεΐνη, ρετινοειδή, ταμοξιφένη
Αναστολή αποδόμησης βασικής μεμβράνης	Αναστολείς πρωτεασών

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, GSH: reduced form of glutathione (ανηγμένη μορφή γλουταθειόνης)

ανέδειξε ένα γενετικό μοντέλο καρκινογένεσης, σύμφωνα με το οποίο η καρκινογένεση είναι μια μακρόχρονη πολυσταδιακή διαδικασία που απαιτεί τη συσσώρευση πολλών γενετικών και επιγενετικών μεταβολών, από το αρχικό έναυσμα της νόσου μέχρι την τελική ανάπτυξη ενός διηθητικού καρκίνου.^{15,16} Έως τώρα, τρία μονοπάτια έχουν περιγραφεί να ενέχονται σε αυτή τη διαδικασία, το μονοπάτι της χρωμοσωμικής αστάθειας, το μονοπάτι της μικροδορυφορικής αστάθειας και το μονοπάτι της μεθυλίωσης.¹³

Η χημειοπροφύλαξη παρέχει τη δυνατότητα παρέμβασης σε αυτή τη διαδικασία, με κύριο στόχο την αναστολή ή την αναστροφή της ανάπτυξης των αδενωμάτων ή την ανάπτυξη καρκίνου από αδενώματα. Πολλοί υποψήφιοι παράγοντες χημειοπροφύλαξης έχουν προκύψει από τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών. Εντούτοις, πολλοί από αυτούς είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα, όταν αξιολογήθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες.¹³ Μια δεύτερη μέθοδος επιλογής υποψήφιων παραγόντων χημειοπροφύλαξης προέρχεται από τη δοκιμή τους σε ζωικά μοντέλα καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.¹⁷ Τέλος, η σταδιακή κατανόηση των

μοριακών μηχανισμών της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου έχει στρέψει το ενδιαφέρον στη στόχευση συγκεκριμένων μοριακών γεγονότων που χαρακτηρίζουν τα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης.

Οι κυριότεροι παράγοντες χημειοπροφύλαξης που έχουν δοκιμαστεί στον καρκίνο του παχέος εντέρου αναφέρονται παρακάτω, ενώ οι σημαντικότερες κλινικές μελέτες φαίνονται στον πίνακα 2.

5.1. Ασπιρίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, εκλεκτικοί αναστολείς COX-2

Η κατηγορία αυτών των παραγόντων είναι η περισσότερο καλά μελετημένη και όλα τα στοιχεία αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους σε όλο το εύρος των ιστολογικών βλαβών που χαρακτηρίζουν την πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Αν και όλοι οι μηχανισμοί δράσης τους δεν είναι ακόμη τελείως ξεκάθαροι, φαίνεται ότι μία από τις σημαντικότερες δράσεις τους σχετίζεται με την αναστολή των ισομορφών του ενζύμου κυκλοοξυγενάση. Δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης (COX), κεντρικού εν-

Πίνακας 2. Σημαντικότερες κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Παράγοντας χημειοπροφύλαξης	Κύριο συμπέρασμα	Βιβλιογραφική αναφορά
<i>Ασπιρίνη και ΜΣΑΦ</i>		
Ασπιρίνη	Μικρή δόση ασπιρίνης (81 mg) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό αδενώματος, σε μικρό χρονικό διάστημα (1-3 έτη)	25
Ασπιρίνη	Η χορήγηση ασπιρίνης (325 mg) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, σε μικρό διάστημα (1-3 έτη)	26
Ασπιρίνη	Η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (100 mg κάθε 2η ημέρα) δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στα 5 χρόνια	28
Ασπιρίνη	Η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (100 mg κάθε 2η ημέρα) δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στα 10 χρόνια	29
Ασπιρίνη και ΜΣΑΦ	Η συνήθης (>14 δισκία/εβδομάδα), μακροχρόνια (>10 έτη) λήψη ασπιρίνης (325 mg) μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου Τα ΜΣΑΦ έχουν παρόμοια αποτελέσματα	30
ΜΣΑΦ	Η συνήθης δόση σουλινδάκης δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αδενώματος σε ασθενείς με FAP	36
<i>COXIBs</i>		
Celecoxib	Υποτροφή/μείωση αριθμού και μεγέθους αδενωμάτων σε ασθενείς με FAP, με 400 mg σελεκοξίμπης δύο φορές την ημέρα (για 6 μήνες)	35
Celecoxib	Μελέτη APC: Διακοπή της μελέτης λόγω δοσοεξαρτώμενης αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (800 mg > 400 mg). 4/2005=Αλλάζει το SPC του φαρμάκου και τονίζεται ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο	45
Rofecoxib	Υποτροφή/μείωση αριθμού και μεγέθους αδενωμάτων σε ασθενείς με FAP, με 25 mg ημερησίως (για 9 μήνες)	37
Rofecoxib	Μελέτη APPROVE: Διακοπή της μελέτης λόγω αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. 9/2004=Αποσύρεται το φάρμακο από την αγορά διεθνώς	46
Valdecoxib/Parecoxib	Αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από παρακαμπτήρια εγχείρηση καρδιάς (by-pass). 7/2005=Το valdecoxib αποσύρεται από την αγορά διεθνώς, το parecoxib δεν έχει έγκριση από το FDA, ενώ στην ΕΕ αλλάζει το SPC του φαρμάκου και τονίζεται ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς αυξημένου κινδύνου	47
<i>Φυλλικό οξύ</i>		
Φυλλικό οξύ	Διαπιστώθηκε ανάστροφη σχέση μεταξύ πρόσληψης φυλλικού οξέος και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου. Οι καπνιστές βρέθηκε να ωφελούνται περισσότερο	89
Φυλλικό οξύ	Η χορήγηση φυλλικού οξέος μπορεί να αναστρέψει την υπομεθυλίωση του DNA σε ασθενείς με αδένωμα	90
<i>Ασβέστιο και βιταμίνη D</i>		
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (1200 mg ημερησίως) μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής αδενωμάτων	58
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (2000 mg ημερησίως) σχετίζεται με μέτρια, αλλά μη στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής αδενωμάτων	59
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (1200 mg ημερησίως) μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής των πλέον προχωρημένων πολυπόδων. Ενδείξεις ότι μεγαλύτερη δόση ίσως είναι απαραίτητη. Το αποτέλεσμα βελτιστοποιείται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες και μέτριας περιεκτικότητας σε λίπος	91
Ασβέστιο	Οι μεγαλύτερες δόσεις ασβεστίου σχετίζονται με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου	92
Ασβέστιο και βιταμίνη D	Ανέδειξε τη συνεργική δράση του ασβεστίου και της βιταμίνης D στην πρόληψη υποτροπής αδενωμάτων του παχέος εντέρου	64
<i>Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT)</i>		
HRT	Έχει προστατευτική δράση αναφορικά με το σχηματισμό μεγάλων αδενωμάτων (διαμέτρου >1 cm)	67
HRT	Μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αδενωμάτων	68
HRT	Φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής αδενώματος σε ηλικίες >60 ετών και για περιφερικά αδενώματα	69

Πίνακας 2. Σημαντικότερες κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του παχέος εντέρου (συνέχεια).

Παράγοντας χημειοπροφύλαξης	Κύριο συμπέρασμα	Βιβλιογραφική αναφορά
HRT	Μειώνει σημαντικά τη θνητότητα από καρκίνο παχέος εντέρου, η ευεργετική δράση της διαρκεί τουλάχιστον μία πενταετία μετά από τη διακοπή της, ενώ τα καρκινώματα που διαγιγνώσκονται στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση είναι περισσότερο προχωρημένου σταδίου	66
<i>Αντιοξειδωτικές ουσίες</i>		
β-καροτένιο/ βιταμίνες A, C, E/ σελήνιο	Μετα-ανάλυση 14 τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, η οποία δεν αναδεικνύει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά στην πρόληψη καρκινωμάτων, με πιθανή εξαίρεση το σελήνιο	73
Σελήνιο	Η καθημερινή πρόσληψη σεληνίου συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου	79
Σελήνιο	Υψηλά επίπεδα σεληνίου στο αίμα σχετίζονται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενωμάτων	78
<i>Στατίνες</i>		
Στατίνες	Σχετίζεται με 20% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων μετά από τουλάχιστον 4 χρόνια λήψης	87
Σιμβαστατίνη	Δεν σχετίζεται με μείωση της θνητότητας ή του κινδύνου εμφάνισης κακοήθων νεοπλασμάτων μετά από 10 χρόνια λήψης	84
Σιμβαστατίνη/ πραβαστατίνη	Σχετίζεται με 47% μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από 5 χρόνια λήψης	88

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, SPC: Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, FAP: Κληρονομική αδενωματοδής πολυποδίαση παχέος εντέρου, FDA: Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (ΗΠΑ), ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ζύμου στο μεταβολικό μονοπάτι των εικοσανοειδών, ήταν γνωστές έως πρόσφατα, η COX-1 και η COX-2, ενώ τελευταία δεδομένα αυξάνουν τον αριθμό τους.¹⁸ Η COX-1 παράγει συνεχώς προστανοειδή που είναι απαραίτητα για φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως είναι η προστασία του βλεννογόνου του πεπτικού συστήματος, η ρύθμιση της νεφρικής ροής του αίματος και η λειτουργία των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, η COX-2 έχει παρατηρηθεί ότι υπερεκφράζεται συχνά σε ποικιλία προκαρκινικών βλαβών και κακοήθων νεοπλασμάτων.¹⁸ Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται σε περίπου 50% των αδενωμάτων και σε 85–90% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου.¹⁹ Η αιτία της υπερέκφρασης της COX-2 στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου δεν είναι ακόμη γνωστή, αλλά φαίνεται ότι μπορεί να σχετίζεται με γενετικές ή και επιγενετικές διαταραχές, με διασταυρούμενη συνομιλία (cross-talk) με άλλα μονοπάτια μεταγωγής του ενδοκυττάρου σήματος ή σε συνδυασμό τους.^{18,20–22}

Η αναστολή αυτών των ενζύμων έχει πολλαπλά αποτελέσματα, όπως αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, επαγωγή της απόπτωσης, επαγωγή της ανοσιακής απόκρισης και μείωση της νεοαγγειογένεσης.^{18,23} Τα τελευταία χρόνια, όμως, έγινε κατανοητό ότι υπάρχουν και COX-ανεξάρτητοι μηχανισμοί, μέσω των οποίων η κατηγορία αυτή των παραγόντων χημειοπροφύλαξης ασκεί τη θετική δράση της.²⁴

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό δράσης τους, ποσοστό >90% των δημοσιευμένων μελετών έχει αναδείξει τη σημαντική δράση αυτών των παραγόντων χημειοπροφύλαξης στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Επιπλέον, περισσότερες από 35 επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν μια μείωση της τάξης του 40–50% των αδενωμάτων, των καρκινωμάτων και της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου σε άτομα που λαμβάνουν τους συγκεκριμένους παράγοντες σε σχέση με αυτά που δεν τους λαμβάνουν.¹³

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) έχει την ικανότητα να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό αδενωμάτων ή καρκίνου σε διάστημα 1–3 ετών.^{25–27} Αν και η μικρής διάρκειας χορήγηση ασπιρίνης είναι αποτελεσματική για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αδενωμάτων, δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν έδειξαν όφελος όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στα 5 και 10 χρόνια από τη λήψη ασπιρίνης.^{28,29} Αντίθετα, πρόσφατη μεγάλη κλινική μελέτη, που αφορούσε σε περίπου 85.000 γυναίκες, έδειξε ότι η συστηματική, κανονική (≥ 2 δισκία των 325 mg/εβδομάδα) και μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.³⁰ Αξιοσημείωτο είναι ότι το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε όταν η δόση της ασπιρί-

νης αντιστοιχούσε σε >14 δισκία των 325 mg/εβδομάδα, ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά στη μείωση της συχνότητας των καρκινωμάτων παρατηρήθηκε μετά από 10 χρόνια συνεχούς λήψης ασπιρίνης. Αν και η συγκεκριμένη μελέτη περιέλαβε μόνο γυναίκες, υπάρχουν προηγούμενες αναφορές για τον προστατευτικό ρόλο της ασπιρίνης και στους άνδρες.³¹

Υπάρχουν πλέον αρκετά στοιχεία ότι η αντινεοπλασματική δράση της ασπιρίνης είναι δοσοεξαρτώμενη. Έτσι, ενώ 81 mg ασπιρίνης μπορεί είναι αρκετά για την αναστολή των προσταγλανδινών του παχέος εντέρου, υψηλότερες δόσεις είναι απαραίτητες για την αναστολή της COX-2.³² Επιπλέον, φαίνεται ότι η ασπιρίνη μπορεί να δρα και με COX-ανεξάρτητους μηχανισμούς και η δράση αυτή μεγιστοποιείται σε υψηλές δόσεις ασπιρίνης.¹⁸ Από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι δόση ασπιρίνης περίπου 50 mg/ημέρα θεωρείται ανεπαρκής για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Πάντως, η πραγματοποίηση μιας πραγματικά τυχαioποιημένης κλινικής μελέτης που θα αξιολογήσει διάφορες δόσεις ασπιρίνης στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μάλλον δεν είναι εφικτή. Και αυτό, γιατί απαιτεί μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων και μεγάλο διάστημα παρακολούθησης, ενώ θα υπάρχουν και ηθικά διλήμματα, με δεδομένη την αποτελεσματικότητα του ενδοσκοπικού περιοδικού ελέγχου (screening). Ένα επιπλέον πρόβλημα είναι οι αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση υψηλών δόσεων ασπιρίνης (πιθανόν μεγαλύτερων από αυτές που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη από καρδιαγγειακά νοσήματα), καθώς φαίνεται ότι, αθροιστικά, τα αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία εμφανίζουν επίσης δοσοεξαρτώμενη σχέση, είναι περισσότερα από τις περιπτώσεις κακοήθειας που προλαμβάνονται, ειδικά εάν τα μέτρα ενδοσκοπικού προληπτικού ελέγχου ακολουθούνται επαρκώς.³³

Παρόμοιες κλινικές μελέτες ανέδειξαν ανάλογα αποτελέσματα και για τα ΜΣΑΦ, ότι δηλαδή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου με δοσοεξαρτώμενη σχέση, αν και στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα που θέτουν σε αμφισβήτηση την αξία των αποτελεσμάτων τους.³⁰

Τα τελευταία χρόνια, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της δράσης των ΜΣΑΦ, αξιολογείται η χρήση εκλεκτικών αναστολέων του ενζύμου COX-2.³⁴ Προκλινικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς του ενζύμου COX-2 (COXIBs) είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί για την πρόληψη και την υποτροπή των

αδενωμάτων.³⁵ Επιπλέον, αρκετά ελπιδοφόρα αποτελέσματα, που προέκυψαν από προκλινικές μελέτες, οδήγησαν στο σχεδιασμό κλινικών μελετών για την αξιολόγηση αυτών των παραγόντων στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου.¹⁸

Πρόσφατα, μια μεγάλη τυχαioποιημένη μελέτη έδειξε ότι η σελεκοξίμη (celecoxib) ελαττώνει τον αριθμό των πολυπόδων που εμφανίζονται σε ασθενείς με κληρονομική αδενωμάτωση πολυποδίαση του παχέος εντέρου (FAP).³⁵ Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η θεραπεία με 400 mg σελεκοξίμης δύο φορές την ημέρα για 6 μήνες έχει ως αποτέλεσμα 28% μείωση του αριθμού των πολυπόδων του παχέος εντέρου. Ο πληθυσμός αυτών των ασθενών επιλέχθηκε λόγω της ύπαρξης σημαντικών προκλινικών ευρημάτων, αλλά και κλινικών ενδείξεων ότι η σουλινδάκη, ένας διπλός αναστολέας των COX-1 και COX-2, ελαττώνει τον αριθμό των πολυπόδων σε ασθενείς με FAP.³⁶ Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε τη χρήση του συγκεκριμένου COXIB ως συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με FAP. Παρόμοια πρόσφατη μελέτη με τη ροφεκοξίμη (rofecoxib) είχε παρόμοια αποτελέσματα.³⁷ Πάντως, θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία σχετικά με τη συμβολή αυτών των παραγόντων στη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία παρατηρείται μια ανακολουθία των αποτελεσμάτων μεταξύ μεγάλων επιδημιολογικών μελετών, που αναφέρουν μείωση της συχνότητας των θανάτων από καρκινώματα παχέος εντέρου με τη χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ, και αυτών από τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες με χρήση ασπιρίνης, σουλινδάκης και COXIBs, οι οποίες αναφέρουν ένα λιγότερο εντυπωσιακό αποτέλεσμα αναφορικά με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αδενωμάτων ή υποτροφής του μεγέθους και του αριθμού τους.¹⁸ Πρώιμα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου έδειξαν ότι η χρήση COXIBs μπορεί να βελτιώσει τις ανταποκρίσεις,¹⁸ καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας,³⁸ αν και πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.³⁹

Το προφίλ τοξικότητας των COXIBs έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις τα τελευταία χρόνια. Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν τον κίνδυνο γαστρεντερολογικών επιπλοκών, αν και γενικά φαίνεται ότι μπορούν να θεωρηθούν ασφαλέστερα από τα κλασικά ΜΣΑΦ.^{40,41} Πάντως, αναφορικά με αυτή τη θεώρηση παραμένουν ακόμη ορισμένα ερωτήματα. Για παράδειγμα, ο διαφορετικός ρόλος των δύο ισομορφών της COX στους ασθενείς με πεπτικό έλκος παραμένει άγνωστος. Επιπλέον, έχει φα-

νεί ότι η ενεργός γαστρίτιδα που προκαλείται από το *Helicobacter pylori* σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της COX-2, εγείροντας έτσι την ανησυχία ότι οι COXIBs σε αυτή την περίπτωση αναστέλλουν τη σύνθεση προστατευτικών προσταγλανδινών.⁴²

Πολλά δεδομένα προέκυψαν τα τελευταία χρόνια αναφορικά με την καρδιοτοξικότητα των COXIBs. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η δράση αυτών των παραγόντων στη συνεχή παραγωγή προστακυκλινών, η οποία παρατηρείται σε κλινικά σύνδρομα που σχετίζονται με ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων.⁴³ Εκτός από τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέων επεισοδίων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ουσίες αυτές μπορεί να σχετίζονται και με άλλες διαταραχές της καρδιαγγειακής λειτουργίας.⁴⁴ Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι η μακρόχρονη χρήση σελεκοξίμης, ροφεκοξίμης, παρεκοξίμης ή βαλδεκοξίμης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αγγειακών επεισοδίων (π.χ. αιφνίδιος θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Τα στοιχεία αυτά προέκυψαν από δύο μεγάλες κλινικές μελέτες πρόληψης της υποτροπής των αδενωμάτων του παχέος εντέρου^{45,46} και μία τυχαίοποιημένη μελέτη που αφορούσε σε ασθενείς με πρόσφατη εγχείρηση στην καρδιά.⁴⁷ Ειδικά, όσον αφορά στη σελεκοξίμη, φαίνεται ότι αυτός ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος, δηλαδή εμφανίζεται σε δόσεις των 800 mg/ημέρα, ενώ πρώιμα στοιχεία δείχνουν ότι δόσεις 400 mg/ημέρα μπορεί να μην αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων.⁴⁸ Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, είναι προφανές ότι οι COXIBs αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ο οποίος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ήδη γνωστή αθηρωματική νόσο. Η αιτιολογική αυτή σχέση στηρίζεται τόσο στην ύπαρξη δόσοεξαρτώμενου κινδύνου όσο και στην *in vitro* φαρμακολογία αυτών των παραγόντων. Επομένως, όσοι ιατροί επιθυμούν να συνεχίσουν να χορηγούν COXIBs σε χρονία καθημερινή βάση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με γνωστή αθηρωματική νόσο, θα πρέπει να αξιολογήσουν το λόγο κινδύνου-οφέλους, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να αποτελεί μια λογική προσέγγιση, αν και έτσι μειώνεται το όφελος της μειωμένης γαστρεντερολογικής τοξικότητας των COXIBs.⁴⁹

5.2. Φυλλικό οξύ

Αρκετά στοιχεία προτείνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.⁵⁰ Το φυλλικό οξύ είναι ένα ιχνοστοιχείο που βρίσκεται σε μεγάλες

ποσότητες στα λαχανικά και τα φρούτα. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν μικρότερη επίπτωση κολο-ορθικού καρκίνου μεταξύ των ατόμων με αυξημένη κατανάλωση φυλλικού οξέος.¹⁴ Η ανάστροφη σχέση μεταξύ διατροφικών επιπέδων φυλλικού οξέος και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου μπορεί να αλλάξει με τη λήψη οινοπνεύματος και άλλων παραγόντων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, όπως είναι η μεθειονίνη και ορισμένες βιταμίνες.⁵¹

Το φυλλικό οξύ και οι μεταβολίτες του έχουν κεντρικό ρόλο στη διαδικασία σύνθεσης και μεθυλίωσης του DNA.⁵² Έως τώρα, τρεις μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση κατανάλωσης φυλλικού οξέος και εμφάνισης καρκίνου: αλλαγή της φυσιολογικής διαδικασίας μεθυλίωσης του DNA, διαταραχή της ισορροπίας των επιπέδων των πρόδρομων μορφών του DNA, με αποτέλεσμα ανώμαλη σύνθεση και επιδιόρθωση και, τέλος, αλλαγές στη χρωματίνη και τα χρωμοσώματα.⁵³

Πάντως, η ασφαλής και δραστική δόση φυλλικού οξέος καθώς και ο βέλτιστος τρόπος χορήγησής του δεν έχουν προσδιοριστεί ακόμη.

5.3. Ασβέστιο και βιταμίνη D

Δίαιτες πλούσιες σε ζωικά λίπη και κόκκινο κρέας σχετίζονται επιδημιολογικά με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αδενωμάτων και καρκίνου του παχέος εντέρου.^{54,55} Αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αυτές οι δίαιτες αυξάνουν την παραγωγή δευτερογενών χολικών οξέων, τα οποία είναι δυνατόν να προκαλούν αυξημένο πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του πεπτικού συστήματος ή να επάγουν το σχηματισμό όγκων, όπως έχει φανεί σε ζωικά μοντέλα.⁵⁶

Η χρήση ασβεστίου μπορεί να μειώνει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου είτε λόγω άμεσης σύνδεσης με χολικά και λιπαρά οξέα στον εντερικό αυλό είτε λόγω άμεσης αναστολής του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου.^{53,57} Μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με διαγνωσμένα αδενώματα παχέος εντέρου έδειξαν ότι η χρήση ασβεστίου συνοδευόταν από μια μέτρια αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής των αδενωμάτων,⁵⁸ αν και υπάρχουν άλλες αναφορές με όχι τόσο εντυπωσιακά αποτελέσματα.⁵⁹

Ο ρόλος του ασβεστίου στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου συνδέεται άμεσα με τη βιταμίνη D, καθώς ο ενεργός μεταβολίτης της $-1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ συμμετέχει στην εντερική απορρόφηση του ασβεστίου.⁶⁰ Επιπλέον, η βιταμίνη D, μέσω των πυρηνικών υποδοχέων της

(VDRs), οι οποίοι ανήκουν στην υπεροικογένεια των στεροειδών πυρηνικών υποδοχέων, συμμετέχει σε μια πληθώρα βιολογικών διεργασιών.⁸ Η έκφραση των VDRs επάγεται στα αρχικά στάδια της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου, ενώ μειώνεται στα όψιμα στάδια, όπως συμβαίνει και με τους ορμονικούς υποδοχείς στον καρκίνο του μαστού, με αποτέλεσμα να μην αποκρίνονται στη χορήγηση αναλόγων της βιταμίνης D. Αρκετοί πολυμορφισμοί των VDRs έχουν επίσης ταυτοποιηθεί, οι οποίοι όμως δεν φαίνεται να έχουν ως αποτέλεσμα δομικές αλλαγές του υποδοχέα και μάλλον δεν τροποποιούν τη δράση του ασβεστίου και της βιταμίνης D.^{61,62}

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη D₃ και το ασβέστιο αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, επάγουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποιούν την απόπτωση.⁶³ Πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ανέδειξε τη συνεργική δράση του ασβεστίου και της βιταμίνης D στην πρόληψη υποτροπής αδενωμάτων του παχέος εντέρου.⁶⁴

Από τα στοιχεία που υπάρχουν έως τώρα φαίνεται ότι η χρήση ασβεστίου και βιταμίνης D μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης κολο-ορθικού καρκίνου. Πριν όμως από την ευρεία χρήση τους θα πρέπει να διευκρινιστούν ορισμένα θέματα, όπως για παράδειγμα η δοσολογία, η διάρκεια χορήγησης και η πιθανή απώτερη τοξικότητά τους.⁶⁵ Επιπλέον, η όλο και καλύτερη κατανόηση των επιμέρους μοριακών μονοπατιών μπορεί να συμβάλει στην ταυτοποίηση προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισης στη χορήγηση χημειοπροφύλαξης με βιταμίνη D και ασβέστιο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ταυτοποίηση ενός μεταγραφικού παράγοντα (SNAIL), η υπερέκφραση του οποίου έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με ελαττωμένη έκφραση των VDRs και, άρα, αντοχή στη βιταμίνη D.⁶⁰

5.4. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης

Η σχέση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης και επίπτωσης καρκίνου του παχέος εντέρου έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες.⁶⁶ Τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι η χρήση ορμονικής υποκατάστασης μειώνει σημαντικά τη θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου, η ευεργετική δράση της διαρκεί τουλάχιστον μία πενταετία μετά από τη διακοπή της, ενώ τα καρκινώματα που διαγιγνώσκονται στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση είναι περισσότερο προχωρημένου σταδίου. Η επίδραση της ορμονικής υποκατάστασης στο σχηματισμό αδενωμάτων έχει μελετηθεί σε πολύ λίγες μελέτες.⁶⁷⁻⁶⁹ Αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, φαίνεται ότι η χρήση της πιθανόν έχει προστατευτική δράση αναφορικά με το σχηματισμό μεγάλων

αδενωμάτων (διαμέτρου >1 cm), ενώ φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε ηλικίες >60 ετών και για περιφερικά αδενώματα.

Η ευεργετική δράση των οιστρογόνων στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου φαίνεται ότι οφείλεται στην άμεση ή έμμεση μείωση της παραγωγής δευτερογενών χολικών αλάτων και στην ελαττωμένη δράση αυξητικών παραγόντων (π.χ. IGF-1) ή σε συνδυασμό αυτών των μηχανισμών.^{70,71} Ειδικά, όσον αφορά στην υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναμία, φαίνεται ότι αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.⁷²

Η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που έγινε έως τώρα, αν και έδειξε σημαντική μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου στις γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα και προγεστίνη), διακόπηκε πρόωρα, καθώς ο λόγος οφέλους/κινδύνου δεν ήταν θετικός, κυρίως λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Αν και η ορμονική υποκατάσταση δεν φαίνεται να έχει θέση στη χημειοπροφύλαξη του παχέος εντέρου, τα θετικά αποτελέσματα μπορούν να αξιοποιηθούν για την καλύτερη κατανόηση των μοριακών μηχανισμών καρκινογένεσης στο παχύ έντερο, αλλά και για το σχεδιασμό νέων παραγόντων χημειοπροφύλαξης.

5.5. Βιταμίνες, αντιοξειδωτικές ουσίες, φυτικές ίνες

Το οξειδωτικό stress μπορεί να επάγει τις γονιδιακές μεταλλάξεις, να απορρυθμίσει τη διαδικασία της απόπτωσης και να συμβάλει στην καρκινογένεση. Η ανθρώπινη διατροφή είναι ένα πολύπλοκο μίγμα οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών. Το γαστρεντερικό σύστημα φαίνεται ότι είναι η κύρια θέση αντιοξειδωτικής δράσης.⁷³

Έχει προταθεί ότι ο προστατευτικός ρόλος της πλούσιας σε φρούτα και λαχανικά διαίτας σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητά της σε φυλλικό οξύ, αλλά και σε βιταμίνες με αντιοξειδωτικές ιδιότητες και φυτικές ίνες.^{74,75} Έως τώρα, τα στοιχεία που προκύπτουν από μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, μικρότερες σειρές αλλά και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση, δεν δείχνουν να υπάρχει προστατευτικός ρόλος από τη χρήση συμπληρωμάτων διατροφής με β-καροτένιο, βιταμίνες A, C ή E όσον αφορά στην πρόληψη της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου.^{14,73,76} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη χρήση φυτικών

ινών σε σχέση με την επίπτωση του κολο-ορθικού καρκίνου αλλά και την πρόληψη ανάπτυξης αδενωμάτων του παχέος εντέρου.⁷⁷

Εξαίρεση στα παραπάνω μπορεί να αποτελέσει το σελήνιο. Έχει βρεθεί ότι πληθυσμοί ατόμων με χαμηλή πρόσληψη σεληνίου εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά διαφόρων καρκινωμάτων, μεταξύ των οποίων και του παχέος εντέρου. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την αντινεοπλασματική δράση του, όπως επαγωγή της απόπτωσης, αντιοξειδωτική δράση και ανοσοενίσχυση.⁷⁸ Έως τώρα υπάρχουν 4 κλινικές μελέτες που δείχνουν ότι η καθημερινή πρόσληψη σεληνίου συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και μόνο μία από αυτές τις μελέτες ήταν καλά σχεδιασμένη.⁷⁹ Μια πρόσφατη συνδυασμένη ανάλυση ανέδειξε επίσης ότι υψηλά επίπεδα σεληνίου στο αίμα σχετίζονται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενωμάτων παχέος εντέρου.⁷⁸ Περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες κλινικές μελέτες απαιτούνται για να δοθεί οριστική απάντηση στον πιθανό ρόλο του σεληνίου στη χημειοπροφύλαξη του παχέος εντέρου.

5.6. Στατίνες

Οι στατίνες αναστέλλουν το ένζυμο 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλ Α ρεδουκτάση και επομένως αναστέλλουν την ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης. Εκτός της αποτελεσματικότητάς τους στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές μελετούν τη δράση τους στη μοριακή καρκινογένεση, όπως για παράδειγμα την ικανότητά τους να αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και τη μετάσταση και να επάγουν την απόπτωση.⁸⁰ Τα περισσότερα δεδομένα, έως τώρα, προέρχονταν έμμεσα από μετα-αναλύσεις διαφόρων μεγάλων κλινικών μελετών, που περιελάμβαναν ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Τρεις τέτοιες μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου από τη χρήση στατινών μετά από μέση παρακολούθηση 5-10 ετών.⁸¹⁻⁸⁴ Πρόσφατες μεγάλες μελέτες αναφορικά με τη χρήση στατινών και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα.⁸⁵⁻⁸⁷ Η τελευταία από αυτές έδειξε σχετική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 47%, αν και η απόλυτη μείωση ήταν στην πραγματικότητα πολύ μικρότερη.⁸⁸ Επομένως, είναι πολύ πρώιμο ακόμη να θεωρηθεί ότι οι στατίνες μπορούν να χρησιμοποιηθούν

ευρέως για τη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

6. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η κατανόηση της καρκινογένεσης εξελίσσεται ραγδαία με τη βοήθεια της γενομικής (genomics) και της πρωτεομικής (proteomics). Η βασική και η μεταφραστική έρευνα, χρησιμοποιώντας τα νέα ευρήματα και τις αναπτυσσόμενες τεχνολογίες, θα συμβάλει στην ταυτοποίηση μοριακών και γονιδιακών καρκινικών «βιοδεικτών», οι οποίοι θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ατόμων, καθώς επίσης και ως δείκτες αποτελεσματικότητας νέων παραγόντων χημειοπροφύλαξης.

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την εκτεταμένη χρήση παραγόντων χημειοπροφύλαξης.

Οι κυριότεροι λόγοι γι' αυτό είναι οι εξής:

- Η πραγματοποίηση κλινικών μελετών χημειοπροφύλαξης απαιτεί μεγάλο κόστος
- Η φαρμακευτική βιομηχανία δεν συνεισφέρει σημαντικά στην πραγματοποίηση τέτοιων κλινικών μελετών λόγω του μακροπρόθεσμα προσδοκώμενου κλινικού οφέλους
- Ο πληθυσμός μελέτης τέτοιων κλινικών μελετών αποτελείται από υγιείς εθελοντές ή άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένου νεοπλασματος.

Ιδιαίτερα επιτακτική είναι η ανάγκη ανάπτυξης παραγόντων χημειοπροφύλαξης με νέους μηχανισμούς δράσης. Αν και η δραστηριότητα των υπάρχοντων παραγόντων έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες, κανένας από αυτούς δεν αποτελεί ιδανικό παράγοντα χημειοπροφύλαξης, είτε λόγω μειωμένης δραστηριότητας είτε λόγω της τοξικότητάς τους, που αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην ευρεία χρήση τους.

Η χημειοπροφύλαξη δεν είναι απλή διαδικασία και η επιτυχία της είναι μακροπρόθεσμη. Εντούτοις, μελλοντικά, πιθανόν θα αποτελέσει ένα σημαντικό μέσο μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλά και στο γενικό πληθυσμό.

ABSTRACT

Chemoprevention of colorectal cancer

M.V. KARAMOUZIS,¹ A.G. PAPAVALASSILIOU²¹1st Department of Medical Oncology, "St. Savvas" Anticancer-Oncologic Hospital, Athens,²Department of Biological Chemistry, Medical School, University of Athens, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):547–559*

Colorectal cancer is among the leading causes of cancer-related deaths. Surgical resection combined with the use of evolving chemotherapeutic agents remains the only curative treatment, and the likelihood of cure is greater when the disease is detected at an earlier histological stage. Early detection is the goal of screening programs that use periodic examination of stool for occult blood and endoscopic examination of the bowel. An alternative approach to reducing mortality from colorectal cancer involves the long-term use of a variety of oral agents that can prevent neoplasms from developing. Such pharmacologic prevention, known as chemoprevention, is directed at preventing the development of adenomatous polyps and their subsequent progression to colorectal cancer. Recent observations suggest a number of potential targets for chemoprevention. Many agents promise potential benefit, but show only modest chemopreventive efficacy in clinical trials. The inhibition of the growth of pre-cancerous and cancerous cells without damage to normal cells is the ultimate aim of cancer treatment, and is of particular importance in chemoprevention studies, which may be long term in nature, involve healthy subjects and cause minimal toxicity. Cancer prevention is certain to be a significant focus of research and intervention in the coming years, propelled by the realization that it will become possible to identify both the individuals susceptible to specific cancers and the molecular targets that can alter or stop the carcinogenesis process. Pharmacologists and geneticists are collaborating to develop new chemoprevention agents designed to act on molecular targets linked to specific pre-malignant or predisposing conditions.

Key words: Chemoprevention, Colorectal cancer

Βιβλιογραφία

1. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΒ, ΡΗΓΑΤΟΣ ΓΑ. Νεότερες εξελίξεις και μελλοντικές προοπτικές στη φαρμακευτική θεραπευτική του καρκίνου. *Ελλ Ογκολ* 2004, 40:107–120
2. MEYSKENS FL Jr. Principles of human chemoprevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998, 12:935–941
3. FARBER E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res* 1984, 44:4217–4225
4. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΒ, ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ Α. Η θέση της χημειοπροφύλαξης στη σύγχρονη αντιμετώπιση του καρκίνου. *Ελλ Ογκολ* 2004, 40:219–231
5. SPORN MB, SYH N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis* 2000, 21:525–530
6. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΒ. The status of chemoprevention in the current cancer therapeutic armamentarium. *J BUON* 2004, 9:363–372
7. SYRH YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003, 3:768–780
8. ΚΑΡΑΜΟΥΖΗΣ ΜΒ, ΓΟΡΓΟΥΛΙΣ ΒΓ, ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΑΓ. Transcription factors and neoplasia: Vistas in novel drug design. *Clin Cancer Res* 2002, 8:949–961
9. KUCUK O. New opportunities in chemoprevention research. *Cancer Invest* 2002, 20:237–245
10. HOLICK CN, MOCHAUD DS, STOLZENBERG-SOLOMON R, MAYNE ST, PIETINEN P, TAYLOR PR ET AL. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002, 156:536–547
11. OMENN GS, GOODMAN GE, THORNQUIST MD, BALMES J, CULLEN MR, GLASS A ET AL. Effects of combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334:1150–1155
12. BOYLE P, FERLAY J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005, 16:481–488
13. HAWK ET, LEVIN B. Colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005, 23:378–391
14. JANNE PA, MAYER RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000, 342:1960–1968
15. GARCEA G, SHARMA RA, DENNISON A, STEWARD WP, GESCHER WP, GESCHER A ET AL. Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *Eur J Cancer* 2003, 39:1041–1052
16. GORGOLIS VG, VASSILIOU LV, KARAKAIDOS P, ZACHARATOS P, KOTSINAS A, LILOGLOU T ET AL. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature* 2005, 434:907–913

17. CORPET DE PIERRE F. Point: From animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Rev* 2003, 12:391–400
18. KARAMOUZIS MV, PAPAVALASSIOU AG. COX-2 inhibition in cancer therapeutics: A field of controversy or a magic bullet? *Expert Opin Investig Drugs* 2004, 13:359–372
19. SUBUNGKOT S, FRAME D, LESLIE W, DRAJER D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition: A target in cancer prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2003, 23:9–28
20. KARAMOUZIS MV, PAPAVALASSIOU AG. Retinoid receptor cross-talk in respiratory epithelium cancer chemoprevention. *Trends Mol Med* 2005, 11:10–16
21. KARAMOUZIS MV, SOTIROPOULOU-BONIKOU G, VANDOROS G, VARAKIS I, PAPAVALASSIOU AG. Retinoid-X-receptor alpha (RXR α) expression during laryngeal carcinogenesis: Detrimental or beneficial event? *Cancer Lett* 2003, 199:175–183
22. HULL MA. Cyclooxygenase-2: How good is it as a target for cancer chemoprevention? *Eur J Cancer* 2005, 41:1854–1863
23. BROWN JR, DUBOIS RN. COX-2: A molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005, 23:2840–2855
24. SHUREIQI I, CHEN D, LOTAN R, YANG P, NEWMAN RA, FISCHER SM ET AL. 15-lipoxygenase-1 mediates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis independently of cyclooxygenase-2 in colon cancer cells. *Cancer Res* 2000, 60:6846–6850
25. BARON JA, COLE BF, SANDLER RS, HAILE RW, AHNEN D, BRESALIER R ET AL. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003, 348:891–899
26. SANDLER RS, HALABI S, BARON JA, BUDINGER S, PASKETT E, KERESTZES R ET AL. A randomized trial of aspirin and prevention of colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:883–890
27. BENAMOUGZIG R, DEYRA J, MARTIN A, GIRARD B, JULIAN E, PIEDNOIR B ET AL. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: One-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003, 125:328–336
28. GANN PH, MANSON JE, GLYNN RJ, BURING JE, HENNEKENS CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85:1220–1224
29. COOK NR, LEE IM, GAZIANO JM, GORDON D, RIDKER PM, MANSON JE 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
30. CHAN AT, GIOVANUCCI ET, MEYERHARDT JA, SCHERNHAMMER ES, CURHAN GC, FUCHS CS. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005, 294:914–923
31. GIOVANUCCI E, RIMM EB, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ASCHERIO A, WILETT WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994, 121:241–246
32. PATRONO C, COLLER B, DALEN JE. Platelet-active drugs: The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 2001, 119(Suppl 1):39–63
33. IMPERIALE TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348:879–880
34. DANNENBERG AJ, LIPPMAN SM, MANN JR, SUBBARAMAIAH K, DUBOIS RN. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: Pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol* 2005, 23:254–266
35. STEINBACH G, LYNCH PM, PHILLIPS RK, WALLACE MH, HAWK E, GORDON GB ET AL. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000, 342:1946–1952
36. GIARDIELLO FM, HAMILTON SR, KRUSH AJ, PIANTADOSI S, HYLIND LM, CELANO P ET AL. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993, 328:1313–1316
37. HIGUCHI T, IWANA T, YOSHINAGA K, TOYOOKA M, TAKETO MM, SUGIHARA K. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res* 2003, 9:4756–4760
38. TRIFAN OC, DURHAM WF, SALAZAR VS, HORTON J, LEVINE BD, ZWEIFEL BS ET AL. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res* 2002, 62:5778–5784
39. BECERRA CR, FRENKEL EP, ASHFAQ R. Increased toxicity and lack of efficacy of rofecoxib in combination with chemotherapy for treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer* 2003, 105:867–872
40. BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, SHAPIRO D, BURGOS-VAGAS R, DAVIS B ET AL. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343:1520–1528
41. SILVERTSEIN F, FAICH G, GOLDSTEIN JL, SIMON LS, PINCUS T, WHELTON A ET AL. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000, 284:1247–1255
42. WOLFE MM. Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003, 135:32–37
43. KONSTAM ME, WEIR MR. Current perspectives on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002, 69(Suppl 1):147–152
44. CHIOLERO A, MAILLARD MP, BURNIER M. Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: Myth or reality? *Expert Opin Drug Saf* 2002, 1:45–52
45. SOLOMON SD, McMURRAY JIV, PFEFFER MA, WITTES J, FOWLER R, FINN P ET AL. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005, 352:1071–1080
46. BRESALIER RS, SANDLER RS, QUAN H, BOLOGNESE JA, OXENIUS B, HORGAN K ET AL. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005, 352:1092–1102
47. NUSSMEIR NA, WHELTON AA, BROWN MT, LANGFORD RM, HOEFT A, PARLOW JL ET AL. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005, 352:1081–1091

48. MANDANI M, JUURLINK DN, LEE DS, ROCHON PA, KOPP A, NAGLIE G ET AL. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet* 2004, 363:1751–1756
49. KONSTANTINOPOULOS PA, LEHMANN DF. The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: Comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol* 2005, 45:742–750
50. KIM YI. Role of folate in colon cancer development and progression. *J Nutr* 2003, 133(Suppl 1):3731–3739
51. GIOVANUCCI E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: A review. *J Nutr* 2002, 132:2350–2355
52. BIASCO G, DI MARCO MC. Folate and prevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Eur J Cancer Prev* 2005, 14:395–398
53. LAMPRECHT SA, LIPKIN M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003, 3:601–614
54. GIOVANUCCI E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002, 31:925–943
55. WILLET WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, ROSNER BA, SPEIZER FE. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990, 323:1664–1672
56. NAGENGAST FM, GRUBBEN MJAL, VAN MUNSTER IP. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 1995, 31:1067–1070
57. LIPKIN M, NEWMARK H. Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. *N Engl J Med* 1985, 313:1381–1384
58. BARON JA, BEACH M, MANDEL JS, VAN STOLK RU, HAILER W, SANDLER RS ET AL. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999, 340:101–107
59. BONITHON-KOPP C, KRONBORG O, GIACOSA A, RATH U, FAIVRE J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: A randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organization Study Group. *Lancet* 2000, 356:1300–1306
60. LARRIBA MJ, MUNOZ A. SNAIL vs vitamin D receptor expression in colon cancer: Therapeutic implications. *Br J Cancer* 2005, 92:985–989
61. HARRIS DM, GO VLW. Vitamin D and colon carcinogenesis. *J Nutr* 2004, 134:3463S–3471S
62. GONG YL, XIE DW, DENG ZL, BOSTICK RM, MIAO XJ, ZHANG JH ET AL. Vitamin D receptor gene Tru9I polymorphism and risk for incidental sporadic colorectal adenomas. *World J Gastroenterol* 2005, 11:4794–4799
63. BOYAPATI SM, BOSTICK RM, McGLYNN KA. Calcium, vitamin D, and risk of colorectal adenoma: Dependency on vitamin D receptor BsmI polymorphism and nonsteroidal anti-inflammatory drug use? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003, 12:631–637
64. GRAU MV, BARON JA, SANDLER RS, HAILE RW, BEACH ML, CHURCH TR ET AL. Calcium supplementation, and colorectal adenomas: Results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1765–1771
65. CHIA V, NEWCOMB PA. Calcium and colorectal cancer: Some questions remain. *Nutr Rev* 2004, 62:115–120
66. CHLEBOWSKI RT, WACTAWSKI-WENDE J, RITENBAUGH C, HUBBELL FA, ASCENSAO J, RODABOUGH RJ ET AL. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004, 350:991–1004
67. GRODSTEIN F, MARTINEZ ME, PLATZ EA, GIOVANUCCI E, COLDITZ GA, KAUTZKY M ET AL. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998, 128:705–712
68. POTTER JD, BOSTICK RM, GRANDITS GA, FOSDICK L, ELMER P, WOOD J ET AL. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: The Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:779–784
69. WOODSON K, LANZA E, TANGREA JA. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1799–1805
70. AL-AZZAWI F, WAHAB M. Estrogen and colon cancer: Current issues. *Climacteric* 2003, 5:3–14
71. PAPATSORIS AG, KARAMOUZIS MV, PAPAVALSILIOU AG. Novel insights into the implication of the IGF-1 network in prostate cancer. *Trends Mol Med* 2005, 11:52–55
72. CHANG CK, ULRICH CM. Hyperinsulinemia and hyperglycaemia: Possible risk factors of colorectal cancer among diabetic patients. *Diabetologia* 2003, 46:595–607
73. BJELAKOVIC G, NIKOLOVA D, SIMONETTI RG, GLUUD C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004, 364:1219–1228
74. WILLETT WC. Diet and cancer. *Oncologist* 2000, 5:393–404
75. COLLINS AR. Antioxidant intervention as a route to cancer prevention. *Eur J Cancer* 2005, 41:1923–1930
76. GREENBERG ER, BARON JA, TOSTERON TD, FREEMAN DH Jr, BECK GJ, BOND JH ET AL. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994, 331:141–147
77. VAINIO H, MILLER AB. Primary and secondary prevention in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2003, 42:809–815
78. JACOBS ET, JIANG R, ALBERTS DS, GREENBERG ER, GUNTER EW, KARAGAS MR ET AL. Selenium and colorectal adenoma: Results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1669–1675
79. CLARK LC, COMBS GF Jr, TURNBULL BW, SLATE EH, CHALKER DK, CHOW J 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. *JAMA* 1996, 276:1957–1963

80. GRAAF MR, RICHEL DJ, VAN NOORDEN CJ, GUCHELAAR HJ. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev* 2004, 30:609–641
81. HEBERT PR, GAZIANO JM, CHAN KS, HENNEKENS CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality: An overview of randomized trials. *JAMA* 1997, 278:313–321
82. BJERRE LM, LELORIER J. Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001, 110:716–723
83. PFEFFER MA, KEECH A, SACHS FM, COBBE SM, TONKIN A, BYINGTON RP ET AL. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002, 105:2341–2346
84. STANDBERG TE, PYORALA K, COOK TJ, WILHELMSSEN L, FAERGEMAN O, THORGEIRSSON G ET AL. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004, 364:771–777
85. BLAIS L, DESGAGNE A, LELORIER L. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: A nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000, 160:2368–2388
86. KAYE JA, JICK H. Statin use and cancer risk in the general practice research database. *Br J Cancer* 2004, 90:635–637
87. GRAAF MR, BEIDERBECK AB, EGBERTS ACG, RICHEL DJ, GUCHELAAR HJ. The risk of cancers in users of statins. *J Clin Oncol* 2004, 22:2388–2394
88. POYNTER JN, GRUBER SB, HIGGINS PDR, ALMOG R, BONNER JD, RENNERTH S ET AL. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005, 352:2184–2192
89. LARSSON SC, GIOVANNUCCI E, WOLK A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: Modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:740–743
90. PUFULETE M, AI-GHANIEM R, KHUSHAL A. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gut* 2005, 54:648–653
91. WALLACE K, BARON JA, COLE BF, SANDLER RS, KARAGAS MR, BEACH MA ET AL. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:921–925
92. FLOOD A, PETERS U, CHATTERJEE N, LACEY JV Jr, SCHAIRER C, SCHATZKIN A. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:126–132

Corresponding author:

M.V. Karamouzis, 20 Anatolikos Thrakis street, GR-156 69 Papagos, Greece
e-mail: karam@otenet.gr