

A vastagbélrák kemoprevenciója

Lakatos László, Lakatos Péter László

A colorectalis rák az iparilag fejlett országokban a leggyakoribb halálozással járó rosszindulatú daganatok sorában a második helyen áll. Magyarországon a vastagbélrák mortalitása az elmúlt négy évtizedben közel háromszorosára nőtt. Csökkenését többirányú diagnosztikus, kezelési és gondozási elvek következetes megvalósításától várhatjuk, amelynek fontos eleme a prevenció.

Primer prevenció alatt az átlagos kockázatú egyéneknél alkalmazott diétás, gyógyszeres és az életmódra vonatkozó eljárásokat értjük, amelyek csökkentik a daganat kialakulásának a kockázatát. A szekunder prevenció a fokozott kockázatúak, illetve a rákot megelőző állapotok profilaktikus kezelését, a terciér prevenció a colorectalis carcinomából gyógyultakban az újabb tumorok kialakulásának megelőzésére alkalmazott eljárásokat jelenti.

Kemoprevencióknak nevezzük a carcinogenesis folyamatának késleltetését, blokkolását vagy visszafordítását gyógyszeres (vagy diétás) módszerekkel. A jelenleg ismert kemopreventív szerek közül legfontosabbak az acetilszalicilsav és a nem szteroid gyulladásgátlók. E gyógyszerek rendszeres és hosszú távú szedése csökkenti a colorectalis adenomák és carcinomák kialakulásának veszélyét, mind az átlagos, mind a fokozott kockázatú lakosságban. Ugy tűnik, hogy a profilaktikus hatás az alkalmazott dózissal és a szedés idejével arányosan fokozódik. A szerzők az egyéb kemoprofilaktikus szerek közül a kalcium, a folsav, az ösztrogének, az antioxidánsok, illetve colitis ulcerosában az 5-aminoszalicilátok adásának eddigi tapasztalatait tárgyalják az összefoglaló tanulmányban.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján a vastagbélrák kemoprevenciója mint szekunder prevenció ajánlható a fokozott kockázatú egyéneknek (familiaris adenomatous polyposis, kiterjedt colitis ulcerosa stb.). A költség, kockázat, hatékonyság összevetése alapján ma még nem ismerünk olyan szert, amely a colorectalis carcinoma elsődleges megelőzésére az átlagos kockázatú lakosságban széles körben ajánlható lenne.

CHEMOPREVENTION OF COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer mortality in developed countries; in Hungary, the mortality has almost tripled in the past four decades. A decrease in mortality can only be expected from a consistently applied diagnostic and management strategy, including preventive measures.

Primary prevention is defined as dietary, medicinal and lifestyle actions that can reduce the risk of developing cancer in people with average risk. Secondary prevention is the prophylactic treatment of high-risk patients or praecancerous lesions; tertiary prevention is the prevention of recurrence in patients cured of colorectal cancer.

Drugs or dietary supplements used for chemoprevention block, delay or reverse the process of carcinogenesis. The most important drugs used for chemoprevention are aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Long-term administration of these drugs reduces the risk of developing colorectal cancer or adenoma both in the high-risk and in the average-risk population. The risk-lowering effect seems to be in positive correlation with the dose and the duration of use. Other chemoprophylactic drugs such as calcium, folate, oestrogen and antioxidants, as well as 5-aminosalicylates in patients with ulcerative colitis are also discussed in this review. Based on the current knowledge, chemoprophylaxis of colorectal cancer is recommended as secondary prevention in patients at high risk (e.g., familial adenomatous polyposis, extensive ulcerative colitis). In contrast, based on adverse event profile and cost-effectiveness analysis, primary prevention with chemopreventive drugs is currently not recommended in the average-risk population.

colorectalis daganat, kemoprevenció

colorectal cancer, chemoprevention

dr. Lakatos László: Csolnokyi Ferenc Megyei Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály, Veszprém/Csolnokyi Ferenc County Hospital, 1st Department of Internal Medicine; H-8200 Veszprém, Kórház u. 1. E-mail: lakatos.laszlo@vmkorhaz.hu

dr. Lakatos Péter László: Semmelweis Egyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, 1st Clinical Department of Internal Medicine; Budapest

Érkezett: 2006. május 8. Elfogadva: 2006. szeptember 5.

A colorectalis rák az iparilag fejlett országokban a második leggyakoribb halálozással járó rosszindulatú daganat. Világszerte évente mintegy 700 000 új betegséget ismernek fel, és majd félmillióan halnak meg vastagbélrák következtében (1).

A colorectalis rák mortalitása Magyarországon az elmúlt négy évtizedben közel háromszorosára nőtt; amíg 1965-ben 1898 ember halt meg e betegség következtében, 2003-ban 5095. A WHO adatai alapján a vastagbélrák mortalitása Magyarországon – a korhoz igazított halálozást tekintve – 2000-ben férfiaknál a második, nőknél az első helyen állt. Ma hazánkban minden huszadik embernél számolhatunk colorectalis rák kialakulásával. Az utóbbi években úgy tűnik, hogy a növekedés lassult (1. ábra). Pontos incidenciaadatok nem állnak rendelkezésre, az új betegek éves száma 7500–8000 körül lehet (2).

A prognózis elsősorban attól függ, hogy a betegség a felismeréskor milyen stádiumban van. Egy friss magyar, 1694 colorectalis rákos beteg adatait feldolgozó tanulmány szerint a daganatok háromnegyede T3–4 stádiumban volt a diagnosztizáláskor, több mint felénél pedig már nyirokcsomó-metasztázisokat is találtak (3).

Genetikai szempontból a colorectalis rák lehet hereditár [4–5%, ezek közül a legfontosabbak a familiáris adenomatosus polyposis és a hereditár nonpolyposus colorectalis carcinoma (HNPCC, Lynch-szindróma)], familiáris (15–20%, az öröklődés genetikai szubsztátumát nem ismerjük), valamint sporadikus (75–80%).

A *veszélyeztetettség* az egyén szempontjából lehet átlagos (az életkoron kívül nincs más rizikót növelő tényező), valamint fokozott. A kockázat mértékének komoly jelentősége van a szűrési, gondozási és preventív teendők szempontjából. A vastagbél-daganatok nagy többsége adenomából alakul ki (adenoma–carcinoma szekvencia), kisebb részük más, ismert betegségből, de kifejlődhetnek de novo is.

A colorectalis rák döntően az idősebb kor betegsége. Fiatal korban ritkán alakul ki jelentős kockázattal növelő tényező nélkül. Az előfordulás 40 év felett kezd növe-

kedni, 50 év felett felgyorsul. Az említett magyar felmérésben az átlagéletkor a betegség diagnosztizálásakor 62,2 év volt (3). A demográfiai évkönyvek alapján Magyarországon 1970-ben 70,9 év, 2000-ben 70,2 év volt a colorectalis rákban meghaltak átlagéletkora.

A vastagbélrák a lassan növekvő daganatok közé tartozik. Kísérletes és klinikai adatok alapján a sporadikus vastagbélrákok kialakulásához szükséges időt mintegy 10–15 évre becsülik (4), bár egyes genetikusan determinált tumorok esetében ez az idő lényegesen rövidebb lehet. Ez azt jelenti, hogy az időben történő diagnózis és a kezelés számára aránylag sok idő áll rendelkezésre. E tény adta lehetőség kihasználása azonban világszerte rendkívül eltérő, ez magyarázhatja a túlélés jelentős szórását. Amíg az Amerikai Egyesült Államokban vagy Japánban az öt éves túlélés jelenleg 60–65% körül van (5), Európában és különösen Kelet-Európában szerényebbek az eredmények. A mortalitás csökkenését a többirányú diagnosztikus, kezelési és gondozási elvek következetes megvalósításától várhatjuk (primer, szekunder prevenció, szűrés, korszerű diagnosztika, sebészi ellátás, kemoterápia, posztoperatív gondozás, metasztázisok kezelése stb.). Az epidemiológiai megfigyelések, a patogenezis jobb megismerése, a klinikai tanulmányok eredményei lehetővé tették, hogy egyre tudatosabban keressük ne csak a gyógyítást, hanem a megelőzés lehetőségeit is.

A *carcinogenesis* több úton végbemenő, többlépcsős molekuláris genetikai történések sorozata. A colorectalis rák vonatkozásában ez azt jelenti, hogy az onkogénekben és a tumorsuppresszor génekben bekövetkező mutációk, funkcionális változások következtében az egészséges epitheliumból hiperproliferációs epithelium, aberráns cryptafocusok, kis adenoma, nagy adenoma, majd invazív carcinoma alakul ki (6).

A *kemoprevenció* a carcinogenesis folyamatának a késleltetését, blokkolását vagy visszafordítását jelenti gyógyszeres vagy diétás módszerekkel (7). A kezeléssel a daganat kialakulásának molekuláris genetikai történéseit igyekeznek kedvező irányba befolyásolni. Kemoprevencióra a carcinogenesis bármely fázisában lehetőség van, a lényeg, hogy ez még az invazív carcinoma kialakulása előtt történjen (2. ábra).

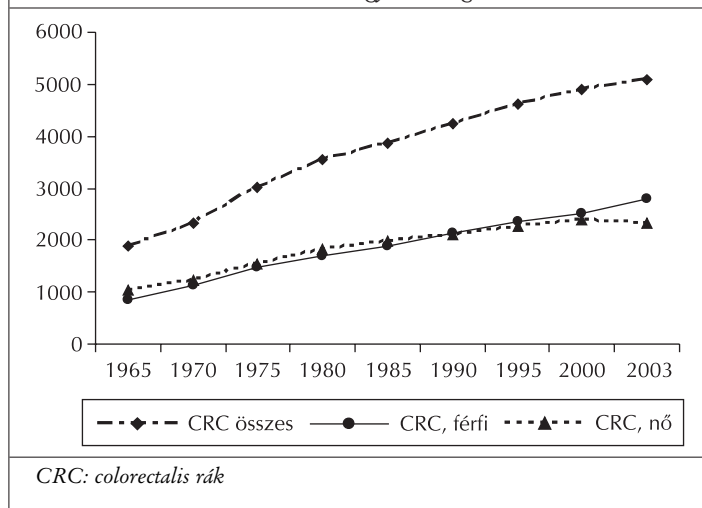
A *primer prevenció* alatt azokat a diétás, gyógyszeres és az életmódra vonatkozó eljárásokat értjük, amelyek csökkentik a daganat kialakulásának a kockázatát. A *szekunder prevenció* a fokozott kockázatúak, illetve a rákot megelőző állapotok profilaktikus kezelését, míg a *tercier prevenció* a betegségből gyógyultakban az újabb tumorok kialakulásának megelőzésére alkalmazott eljárásokat jelenti (7).

A profilaxis terminológiája nem egységes. Más megközelítés szerint az elsődleges prevenció az étrendre, életmódra vonatkozó rendszabályokat jelenti, másodlagos profilaxis alatt a daganat minél korábbi stádiumban (optimális esetben már a rákmegelőző állapotok kimutatásával) való felismerését és gyógyítását értik. A kemoprevenciót többten a harmadlagos profilaxisnak tartják.

A colorectalis rák különösen alkalmas a kemoprevenció vizsgálatára, egyrészt, mert viszonylag lassan

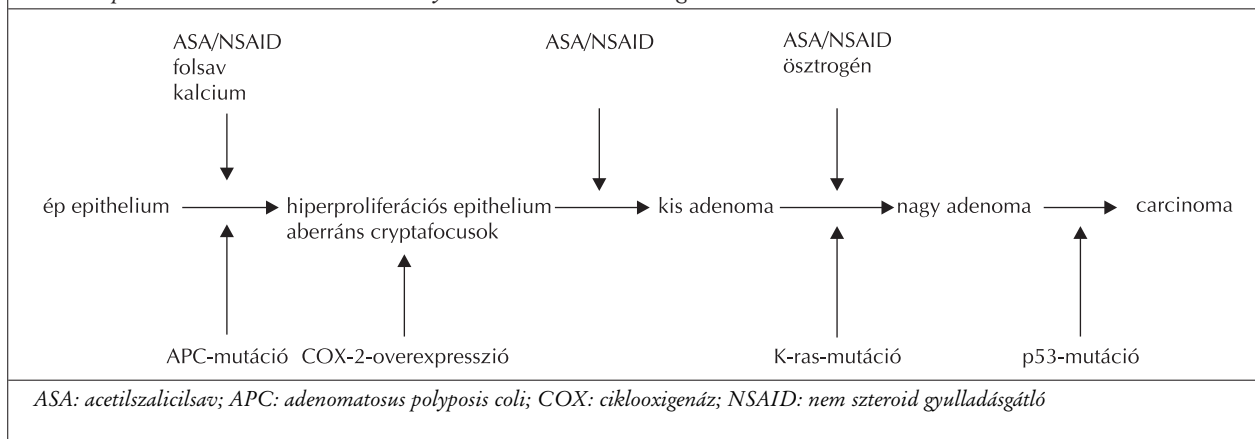
1. ÁBRA

A colorectalis rák halálozása Magyarországon 1965–2003



2. ÁBRA

A kemoprevenziós szerek hatásának helye a colorectalis carcinogenesisben



növekszik, másrészt a colon carcinogenesis, molekuláris genetikája a legjobban ismertek közé tartozik. Az utóbbi években több magyar összefoglaló közlemény is tárgyalta ezt a fontos témát (8, 9).

Kemoprevenziós tanulmányok

A kemoprevenziós vizsgálatok lehetnek:

- epidemiológiai (obszervációs) tanulmányok,
- prospektív, a colorectalis rákkal kapcsolatos preventív tanulmányok, illetve
- prospektív adenomaprevenziós tanulmányok.

Ez utóbbiakat aszerint is szétválasztjuk, hogy sporadikus adenomák vagy familiaris adenomatous polyposis a vizsgálat tárgya.

Mivel a colon-carcinogenesis lassú folyamat, a colorectalis rák preventívát direkt módon vizsgáló prospektív tanulmányok eredményére 15–20 évet kellene várni, igen sok beteg bevonásával. A kutatások „gyorsítása” céljából hamarabb értékelhető, úgynevezett biológiai helyettesítő módszereket alkalmaznak (genetikai és biokémiai markerek, sejtprolifráció, apoptózis, adenoma stb.). Az adenoma gyakori elváltozás (az idősebb korosztályokban az előfordulása 30–50%), ezért a szükséges betegszám lényegesen kisebb, és a vizsgált szer hatása egy-öt év múlva már értékelhető.

A tanulmányok egy részét familiaris adenomatous polyposis betegekkel végezték, nagyobb részét sporadikus adenomák esetében. A két betegcsoport adatai nyilvánvalóan csak korlátozottan hasonlíthatók össze, mert a két betegség biológiája csak részben egyezik.

Kemopreventív szerek

Nem szteroid gyulladásgátlók

A nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szerek kemopreventív hatása nagyjából a ciklooxygenáz (COX)-enzim befolyásolásával, kisebb részben attól független

úton megy végbe. Az NSAID-szerek fő biológiai hatása a COX-enzim gátlása. A COX-enzim két izomerje közül az onkogenesisben (és a gyulladásos folyamatokban) az indukálható COX-2 a fontosabb. Az ép colonnyálkahártyával szemben a colorectalis adenomák mintegy felében, a colorectalis rákok 85%-ában találtak fokozott COX-2-szintet (10). A fokozott COX-2-expresszió képes celluláris transzformációt kiváltani, növeli az apoptosissal szembeni rezisztenciát, fokozza a tumorsejtek invazivitását (11).

Az NSAID-szerek, illetve a COX-2-gátlók kemopreventív hatása a carcinogenesis folyamatában számos helyen kimutatható. Gátolják az iniciációt, a promóciót, valamint a proliferációs fázisokat. A gátlóhatás már a legkorábbi praeneoplastikus laesióban (aberráns cryptafocusok) megfigyelhető. A proszttaglandinok fokozzák a tumorasszociált neoangiogenesiset. A COX-inhibitorok gátolják a proszttaglandinszintézist, az endothelsejtek migrációját, valamint a növekedési faktorok indukálta angiogenesiset. Fontos tényező a szabad gyökök felszabadulásának a gátlása. A lehetséges mechanizmusok közé tartozik a p21-expresszió indukálása, valamint a Wnt signaling/ β -catenin út befolyásolása is (12).

Az utóbbi időben számos COX-2-től független mechanizmust mutattak ki az NSAID-szerek kemopreventív hatásában. A mikroszatellita instabil tumorokban a COX-2 alig vagy egyáltalán nem mutatható ki.

Acetilszalicilsav

Epidemiológiai tanulmányok – Az American Cancer Society tanulmányában (13) 662 424 egyénnél vizsgálták, hogy a rendszeres acetilszalicilsav-szedés miként befolyásolja a colorectalis rák rizikójának alakulását. A hatéves felmérésben a havonta legalább 16 alkalommal szedett acetilszalicilsav (325 mg) férfiakban 0,48-ra (95% CI: 0,30–0,76), nőkben 0,53-ra (95% CI: 0,32–0,87) csökkentette a colorectalis rák okozta halálozás relatív kockázatát.

A prospektív Male Health Professionals Studyban

(14) 47 900 férfi, nem orvos egészségügyi dolgozó (életkoruk 40–75 év) vett részt. A heti legalább kétszer szedett (325 mg) acetilszalicilsav a colorectalis rák kialakulásának relatív rizikóját 0,68-ra (95% CI: 0,52–0,92), a metasztatizáló, illetve fatális kimenetelű esetekét 0,51-ra (95% CI: 0,32–0,84) csökkentette.

Kemopreven-
ciónak nevez-
zük a carcino-
genesis folya-
matának
késleltetését,
blokkolását
vagy vissza-
fordítását
gyógyszeres
vagy diétás
módszerekkel.

A Nurses' Health Studyban (15) 82 911 nőt követtek nyomon 1980 és 2000 között. Heti kettő vagy több tableta (325 mg) acetilszalicilsav szedése esetén a colorectalis rák relatív rizikója 0,77-ra (95% CI: 0,67–0,88) csökkent. Szignifikáns preventív hatás csak tíz év után volt megfigyelhető. A profilaktikus hatás dóziszfüggő volt, heti 1,5 tablettánál kevesebb szedése esetén a relatív rizikó 0,89 (95% CI: 0,7–1,1), míg heti 14 tableta és 10 év szedés után 0,47 (95% CI: 0,31–0,71). Hasonló preventív hatást figyeltek meg az egyéb NSAID-ek vonatkozásában is. A rendszeresen (heti kettő vagy több tableta) NSAID-szert szedők között a colorectalis rák relatív kockázata 0,79 (95% CI: 0,64–0,97) volt. Az NSAID okozta gastrointestinalis szövődmények aránya ugyancsak dóziszfüggőnek bizonyult.

Az acetilszali-
cilsav, illetve
az NSAID-ek
rendszeres és
hosszú távú
szedése
csökkenti
a colorectalis
adenomák és
carcinomák
kialakulásának
veszélyét, mind
az átlagos,
mind a fokozott
kockázatú
lakosságban.

A tanulmány fő következtetése az volt, hogy a hosszú távú acetilszalicilsav-, illetve NSAID-szedés csökkenti a colorectalis rák rizikóját, a preventív hatás dóziszfüggő, és amíg az adenomával kapcsolatos preventív hatás már egy-két éves használat után, a colorectalis rákkal szembeni profilaktikus hatás csak hosszabb távon mutatható ki. Colorectalis rák prevenciójához nagyobb adagok szükségesek, mint a cardiovascularis betegségek megelőzésére, ami egyúttal a szövődmények arányának növekedését is jelenti.

Randomizált, prospektív tanulmányok – Az 1982-ben indult prospektív Physicians Health Studyba 22 071 fehér, férfi, amerikai orvost (életkoruk 40–84, átlagéletkor 53 év) vontak be. A résztvevők másnaponta 325 mg acetilszalicilsavat vagy placebót szedtek. A colorectalis rák szempontjából védőhatás sem az öt éves, sem a 12 éves adatok alapján nem tudtak kimutatni (16). A kapott eredményt az alacsony acetilszalicilsavdózissal, a viszonylag rövid követési időtartammal és a tanulmányban résztvevőknek az „átlagosnál egészségesebb életmódjával” magyarázzák.

A Women Health Studyban (17) másnaponta 100 mg acetilszalicilsavat vagy placebót szedtek a résztvevők átlag 10,1 évig. Az acetilszalicilsav csupán a tüdőrák kockázatát csökkentette tendenciaszerűen, sem az összes tumor, sem a colorectalis, sem az emlődaganatokét nem.

Adenomaprevenció tanulmányok – Sandler és munkatársai 635, fokozott rizikójú, korábban colorectalis rák miatt operált beteget vizsgáltak (18). A betegek naponta 325 mg acetilszalicilsavat vagy placebót kaptak. Az acetilszalicilsavat szedők csoportjában 17%-ban találtak rekurrens adenomát, a placebo csoportban 27%-ban. Az acetilszalicilsav-kezelés szignifikánsan csökkentette az újabb adenomák kialakulásának kockázatát (RR: 0,65, 95% CI: 0,46–0,91). Baron és munkatársai 1121, colorectalis adenoma eltávolításon átesett beteget követtek (19). Egy év után a placebo csoportban a rekurrens adenomák aránya 47% volt, a 81 mg acetilszalicilsavat szedő csoportban 38%, a 325 mg-ot szedőkben 45%. Az adenoma relatív rizikója a placebót szedőkhöz viszonyítva 0,81 (95% CI: 0,69–0,96), illetve 0,96 (95% CI: 0,81–1,13) volt. A veszélyes adenomák rizikója kifejezettebben csökkent (0,59, 95% CI: 0,38–0,82 vs. 0,83, 95% CI: 0,55–1,23). Az alacsony dózisú acetilszalicilsav tehát csak enyhe kemopreventív hatást mutatott az adenomák vonatkozásában.

Multicentrikus, francia tanulmányban vizsgálták az adenomakiújulást endoszkópos polypectomia után 238 betegben (20). A betegek 160, illetve 300 mg szulibilis acetilszalicilsavat vagy placebót kaptak naponta. Egy év után a placebo csoportban 41%-ban, az acetilszalicilsavat szedőkben 30%-ban találtak újabb adenomát (RR: 0,73, 95% CI: 0,52–1,04). A 300 mg-ot szedő betegekben az adenoma kiújulásának aránya 25%, a 160 mg-ot szedőkben 35% volt (RR: 0,61 95% CI: 0,37–0,99, illetve 0,85, 95% CI: 0,57–1,26). Az 5 mm-nél nagyobb adenomák esetében szignifikáns volt a különbség: 10% vs. 23%, $p=0,01$.

Egyéb nem szteroid gyulladásgátlók

Smalley és munkatársai 104 217 egyén bevonásával populációs alapú tanulmányban vizsgálták, hogy a nem acetilszalicilsav NSAID-szerek miként befolyásolják a colorectalis rák kockázatát (21). Az eredmények azt mutatták, hogy a dózistól és a szer típusától függetlenül legalább 48 hónap szedés mellett a colorectalis rák relatív kockázata 0,49-ra csökkent (95% CI: 0,24–1,0).

A sulindac volt az első NSAID, amelynek a colorectalis rák elleni kemopreventív hatását igazolták. A sulindac prodrug, amely a májsejtekben és a colonoctákban metabolizálódik. Ennek eredményeként sulindac-sulphid és sulindac-sulphon (exisulind) keletkezik. Az előbbi hatékony NSAID, COX-1- és COX-2-ellenes hatással. Az exisulind nem NSAID, nincs COX-1-, illetve COX-2-ellenes hatása, viszont hatékony kemopreventív szer. Úgy tűnik, hogy fő hatása az apoptózis fokozása, emellett gátolja a proliferációt.

Waddell írta le először 1983-ban, hogy több *familialis adenomatosus polyposis*os betegben a sulindac alkalmazása a polipok regresszióját eredményezte (22). *Giardiello* és munkatársai *familialis adenomatosus polyposis*os betegekben a polipok számának 55%-os, méretének 50%-os csökkenését találták már három hónapos sulindackezelés után (23). Szubtotális colectomián

átesett, valamint idősebb betegekben a hatás kifejezettebb volt. A polipok teljes eltűnését azonban egy betegben sem észlelték.

Matsubashi és munkatársai 15 *sporadikus adenomás* beteget kezelt sulindackal (24). Négy hónap után a tanulmányozott 20 polipból 13 megkisebbedett vagy eltűnt. A polip lokalizációja, atípiájának foka, a p53-mutáció jelenléte nem befolyásolta az eredményt. Az adenomák regressziója ellenére a dysplasia mértéke nem javult. A sulindackezelés befejezése után a polipok nagyon hamar ismét megjelentek, illetve növekedtek. Ismeretes olyan közlemény, amelyben sulindackezelést kapott betegben rapidan növekvő rectumcarcinomát mutattak ki (25).

Szelektív COX-2-gátlók

Mai tudásunk szerint az onkogenezisben elsősorban a COX-2-nek van döntő szerepe, ezért elméleti megfontolások alapján, valamint a mellékhatások szempontjából is logikusnak tűnik, hogy a prevencióban elsősorban ezeket alkalmazzuk.

Steinbach és munkatársai a celecoxib kemopreventív hatását vizsgálták 77 familiaris adenomatosis polyposisos betegben. A celecoxib 2×400 mg-os adagban 28%-kal csökkentette a polipok számát, 31%-kal a polip tömegét. Kisebb dózisban (2×100 mg) a hatás már nem volt jelentős (26). A polipok regressziója a vastagbél minden szakaszán kimutatható volt, és nem befolyásolta a hatást, hogy történt-e colectomia. A mellékhatások aránya nem tért el a placebocsoporttól. E tanulmány eredménye alapján az FDA (Food and Drug Administration, Amerikai Egyesült Államok) 2002-ben elfogadta a celecoxibot a familiaris adenomatosis polyposis konvencionális terápiája (colectomia+surveillance kolonoszkópia) kiegészítéseként. A COX-gátlók nem akadályozzák meg, jó esetben csupán lassítják a colorectalis neoplasiák kialakulását, ezért a beteget endoszkóposan is szigorúan kontrollálni kell.

Egy újabb tanulmány adatai szerint a colorectalis rák kialakulását és kiújulását mind a celecoxib (RR: 0,73, 95% CI: 0,54–0,99), mind a rofecoxib (RR: 0,64, 95% CI: 0,45–0,91) gátolta (27). A rofecoxib legalább három hónapos szedése során csökkent az adenoma kialakulásának kockázata (RR: 0,67, 95% CI: 0,46–0,98). Ismeretes azonban, hogy a COX-2-gátlók biztonságosságával kapcsolatban kétségek merültek fel (28). A rofecoxib alkalmazását az FDA a cardialis és thromboemboliás szövődmények fokozott kockázata miatt korlátozta.

Az acetilszalicilsavval és az NSAID-ekkel foglalkozó kemopreventív tanulmányok tapasztalatai

Az epidemiológiai tanulmányok többségében igazolható volt az acetilszalicilsav, illetve az NSAID-ek kemopreventív hatása, míg a prospektív tanulmányokban ez nem volt kimutatható. A vizsgálatok többségében pozitív dózis-hatás kapcsolatot találtak, a hatásos dózis

az acetilszalicilsav esetében napi 300 mg körül volt, de volt olyan tanulmány is, ahol a kisebb adag volt hatékonyabb. Lehetséges, hogy a különböző rizikójú csoportokban más-más dózis hatékony, esetleg eltérő a carcinogenesis útja is. Figyelembe kell venni, hogy az acetilszalicilsav mind a COX-1-, mind a COX-2-enzimet bénítja, viszont az indukálható COX-2-enzim blokkolásához nagyobb dózisok szükségesek.

A preventív hatásához *szükséges időtartam* sem pontosan tisztázott. Az adenomával kapcsolatos prevenció hatás már egy-két év alatt értékelhetően kimutatható, viszont a colorectalis rákkal szembeni prevenció hatás általában csak 10–15 év után.

Az acetilszalicilsav, illetve az NSAID-ek kockázatát, *mellékhatásait* nem lehet figyelmen kívül hagyni. Az acetilszalicilsav ugyan olcsó, de ha a szövődmények (gastrointestinalis vérzések, haemorrhagiás stroke stb.) ellátásának a költségeit is figyelembe vesszük, akkor már nem költséghatékony. A mellékhatások kockázata is dózisfüggő, a colorectalis rák prevenciójára pedig úgy tűnik, hogy nagyobb adagok szükségesek.

A *fokozott kockázatú* egyéneknél az átlagosnál nagyobb az adenomából a neoplasia kialakulásának az esélye, ezt az acetilszalicilsav csökkenti, de nem szünteti meg. Bár ezeknek a betegeknek az endoszkópos gondozása mindenképpen indokolt, a kemopreventív esetükben reális.

Az *átlagos kockázatú* lakosságban az acetilszalicilsav ugyancsak csökkenti a colorectalis neoplasiák rizikóját, de ennek a klinikai értéke elmarad a különböző szűrő-módszerek hasznosságától. Meg kell jegyezni, hogy a coronariabetegségek megelőzésében nagyobb az acetilszalicilsav haszna, mint a colorectalis rák megelőzésében, mégsem ajánlják minden 50 éven felüli egyéneknek, csak fokozott kockázat esetén.

A nem acetilszalicilsav NSAID-ekre vonatkozóan még inkább érvényes az óvatosság. Adásuk elsősorban a fokozott kockázatú betegcsoportokban jön szóba, az egyébként szükséges szakmai szabályok betartása mellett. Mind elméleti megfontolásokból, mind a mellékhatások aránya miatt a COX-2-gátlók kemopreventív adása tűnne ésszerűnek, de a klinikai tapasztalat még kevés, és óvatosságra intenek a közelmúltban nyilvánosságra került mellékhatás-vizsgálatok adatai.

Kalcium, D-vitamin

A kalcium hatása többirányú. A leginkább elterjedt nézet szerint a preventív hatás főleg annak köszönhető, hogy a kalcium megköti az epesavakat és a zsírokat a tápcsatornában, csökkenti a szekunder epesavak termelését. Direkt módon is gátolja a colonepithelsejtek proliferációját, modulálja a sejtes választ, regulálja a crypták kinetikáját, segíti a sejtdifferenciálódást és az apoptosist (29).

A vastagbél-daganatok nagy többsége adenomából alakul ki (adenoma–carcinoma szekvencia).

Az *epidemiológiai tanulmányok* többségében a kalcium mérsékelten csökkentette a colorectalis rák és az adenoma kialakulásának a kockázatát, de a vizsgálatok többnyire nem szignifikáns, részben ellentmondó eredményekkel szolgáltak.

Egy 24 tanulmány eredményeit összesítő metaanalízisben (30) a rendszeres kalciumszedés kismértékben csökkentette a colorectalis rák kockázatát (RR: 0,89, 95% CI: 0,79–1,01). Az újabb tanulmányok közül a Nurses Health Studyban és a Health Professionals Follow-up Studyban (31) átlagosan 10 éves követési idő alatt a napi 700 mg feletti kalciumfogyasztás mintegy 30%-kal csökkentette a colorectalis rák előfordulását. A hatás elsősorban a distalis colonfél tumorai vonatkozásában volt kimutatható (ez a többi felmérésben is megfigyelhető volt).

Az 1999 és 2002 között megjelent, a kalcium colorectalis rákkal szembeni kemoprevenziós hatását vizsgáló 29 tanulmányból 22-ben mutattak ki mérsékelt védőhatást, a relatív kockázat csökkenése 28% és 69% között volt. Hét tanulmányban ugyanakkor a rizikó fokozódását írták le. A felmérések többsége nem vizsgált dózisösszefüggést, időtartamot, ezáltal nehezen összevethetők.

Több prospektív tanulmányban vizsgálták a kalcium hatását az *adenomák* kiújulására. A randomizált, placebokontrollált Calcium Polyp Prevention Studyban (32) napi 1200 mg kalcium-karbonát 19%-kal csökkentette a recidív polipok arányát, míg a veszélyes („advanced”) adenomák aránya 44%-kal lett kevesebb. A preventív hatás már egy év után megfigyelhető volt, azaz a kalcium viszonylag gyorsan hat. Egy metaanalízis adatai szerint a colorectalis adenoma eltávolítása után három-négy évvel a kalciumszupplementáció szignifikánsan csökkentette a rekuráló adenomák számát (RR: 0,80, CI: 0,68–0,93, $p=0,004$) (33).

A *kalcium és az NSAID-szerek* külön-külön csökkentik a colorectalis rák kialakulásának a kockázatát. Kérdés, hogy kimutatható-e együttes hatás. *Grau* és munkatársai a Calcium Polyp Prevention Study és az Aspirin/Folate Polyp Prevention Study eredményeit tekintették át, mindkettőből kiválasztották és értékelték a másik kemoprevenziós szert is szedőket (34). A kalciumot szedő betegeknél a rendszeres NSAID-szedés 65%-kal csökkentette a veszélyes adenomák előfordulását, míg az acetilszalicilsavat szedőkben az egyidejű kalciumszedés 80%-kal. Úgy tűnik tehát, hogy a két szer szinergista módon hat a colorectalis rák kemoprevenzióját illetően.

A *D-vitamin* kemopreventív hatása részben a kalciumabszorpció elősegítésén, részben direkt antiproliferatív hatásán keresztül érvényesül. Az American Cancer Society közlése szerint a colorectalis rák kockázata 28%-kal alacsonyabb a legtöbb D-vitamint fogyasztók körében (7). Egy multicentrikus amerikai fel-

mérés szerint 1954 férfi 19 éves követése alapján a legkevesebb kalciumot és D-vitamint fogyasztók colorectalis rákkal kapcsolatos veszélyeztetettsége közel háromszorosa volt a legtöbbet fogyasztóknak (35).

A nagyszámú epidemiológiai és klinikai tanulmány ellenére a kalcium kemopreventív szerepe ma még pontosan nem tisztázott. A profilaktikus hatás inkább a distalis coloneoplasiák vonatkozásában mutatható ki, összességében 20–30%-ra tehető, de a két nemben is különbözik, valószínűleg a kalcium forrása (diétás vagy kiegészítő adás) sem lényegtelen. Mellette szól, hogy viszonylag olcsó és minimális a toxicitás veszélye. Mivel a colorectalis neoplasia gyakori elváltozás, a kalcium alkalmazásával a primer prevencióban – a csekély rizikócsökkentés mellett is – jelentősen csökkenhet a megbetegedések száma.

Posztmenopauzális ösztrogénkezelés

Grodstein és munkatársai az Amerikai Egyesült Államok 11 államában 59 002 posztmenopauzális nő 15 éves követése során a colorectalis rák kockázatának 35%-os csökkenését mutatták ki az ösztrogént szedők körében (36). Hasonló arányban csökkent a veszélyes, nagy adenomák előfordulása is. A korábban ösztrogént szedők esetében mérsékeltébb volt a protektív hatás, illetve öt év után megszűnt.

A posztmenopauzális ösztrogénpótlás colorectalis rákkal szembeni kemopreventív hatásának a mechanizmusa nem tisztázott. A rendelkezésre álló kutatási adatok szerint szóba jön a nemi hormonoknak az epesavanyagcserére kifejtett hatása, az intestinalis bélflóra változása, a mucosasejtek szteroidhormon-receptoraira kifejtett hatás. Kimutatták az ösztrogénreceptorok tumorszuppresszív hatását is.

A Women's Health Initiative tanulmányban 16 608 nő hatéves ösztrogén-progeszteron kezelésének követéses eredményeit elemezték (37). A hormont szedőkben 43 invazív colorectalis rák alakult ki, a placebót szedőkben 72 (RR: 0,59, $p=0,003$). A hisztológiai jellemzők általában nem különböztek, de a hormont szedő nőknél gyakrabban figyeltek meg nyirokcsomó-metasztázist (59% vs. 29%), illetve távoli metasztázist (19,1% vs. 7,1%). A hormonterápia hatására ritkábban alakult ki colorectalis rák, de ezeket előrehaladottabb stádiumban diagnosztizálták. A tanulmányban a posztmenopauzális ösztrogén- és progeszteronkezelést összességében inkább hátrányosnak találták, mint előnyösnek.

A rendelkezésre álló adatok alapján *ma nem ajánlható* a posztmenopauzális ösztrogénszupplementáció a colorectalis rák profilaxisára.

Egyéb kemoprevenziós szerek

Epidemiológiai tanulmányokban kimutatták, hogy a sok *folsavat* tartalmazó gyümölcsök, zöldségek csökkentik a colorectalis rák kialakulásának a kocká-

Kemopreven-
cióra a car-
cinogenesis
bármely
fázisában
lehetőség van,
a lényeg, hogy
ez még az
invazív
carcinoma
kialakulása előtt
történjen.

zatát. A folsav fontos metildonor, amely többek között a nukleinsav-szintézisben játszik szerepet. A Nurses' Health Studyban 88 756 nőbeteg követése alapján a folsavkiegészítés csökkentette a colorectalis rákok (RR: 0,69, 95% CI: 0,52–0,93), illetve az adenomák (RR: 0,66, 95% CI: 0,46–0,95) előfordulását (38). Szignifikáns preventív hatásra napi 400 µg bevétel fölött, illetve hosszú távú szedés esetén (15 év után) számíthatunk. A folsav ugyanakkor Janus-arcú, mert egyes tumorok folsavdependensek, elősegítheti bizonyos praecancerosus elváltozások transzformálódását.

Az oxidatív sérülés, a reaktív oxigéngyökök génmutációt okozhatnak, és elősegíthetik a carcinogenesisist. Az emberi étrend oxidánsoknak és *antioxidánsoknak* komplex keveréke, a gastrointestinalis nyálkahártyán oxidatív és ezzel ellentétes folyamatok zajlanak. Epidemiológiai tanulmányok szerint a gyümölcsök és zöldségek nagyobb mennyiségű fogyasztása csökkenti a rákképződés veszélyét. A tudatosan megtervezett tanulmányok eredményei azonban ezt nem tudták alátámasztani. Egy, a közelmúltban megjelent metaanalízis szerint a kiegészítőként adott A-, C-, E-vitamin, β-karotin nem csökkentették sem a colorectalis rák, sem egyéb gastrointestinalis tumorok előfordulását, sőt, fokozták az összes mortalitást (39). Egyedül a szelén preventív hatását mutatták ki néhány vizsgálatban. Az antioxidánsok ma nem javasolhatók kemopreventív céllal.

A *statinokról* kiderült, hogy csökkentik a coloncarcinoma-sejtek növekedését. A Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer populációs alapú eset-kontroll tanulmányban 3968 egyén követése alapján a legalább öt évig tartó statinszedés szignifikánsan csökkentette a colorectalis rák kockázatát (OR: 0,50, 95% CI: 0,40–0,63) (40).

A colorectalis rák kemopreveniója gyulladással járó bélbetegségekben

Colitis ulcerosában és Crohn-betegségben fokozott a colorectalis rák kialakulásának a kockázata. Mai elképzelésünk szerint az idült vagy ismétlődő gyulladással járó epizódok vezetnek a carcinogenesishez, ennek főbb tényezői: genetikai változások (mutációk) indukciója, fokozott epithelialis sejtt turnover, az epithelialis sejtek metabolizmusának, az epesav-anyagcserének és az intestinalis bélflórának a változása.

A veszély a betegség kiterjedésével és fennállásával egyenes arányban nő. Bár jelentősek a populációs különbségek, kiterjedt colitisben 30 éves fennállás után a colorectalis rák kumulatív incidenciája általában 10–20% körül van.

A colorectalis rák kialakulásának veszélyét csökkenteni lehet profilaktikus colectomiával, rendszeres („surveillance”) kolonoszkópos és biopsziás ellenőrzéssel, valamint kemoprevenióval (41). Epidemiológiai és klinikai tanulmányok alapján számos szer kemopreventív lehetősége merült fel: rövid szénláncú zsírsav-

ak (SCFA), folsav, urzodezoxikolsav, NSAID-szerek, COX-2-gátlók és főként az *5-aminoszalicilátok* (5-ASA).

Eaden és munkatársai retrospektív, eset-kontroll tanulmányban vizsgálták az 5-ASA kemopreventív hatását 102 betegnél, colitis ulcerosában kialakult colorectalis rák kapcsán (42). A vizsgálat azt mutatta, hogy a rendszeres 5-ASA-szedés 75%-kal csökkentette a colorectalis rák kialakulásának az esélyét. A hatás a mesalazin napi 1,2 grammot meghaladó dózisa mellett volt szignifikáns. A mesalazin védőhatása kifejezettebb volt, mint a sulfasalaziné.

A hatásmechanizmus összetett, pontosan nem tisztázott. Minden bizonyos a gyulladással járó folyamatok kontrollja, ezáltal a fokozott sejtt turnover, a proliferáció mérséklése, a mucosalis citokinok, a bélflóra változása. Nem lehet azonban ez a fő tényező, mert a szteroidok gyulladásgátló hatása kifejezettebb, ugyanakkor carcinoma-profilaktikus hatásuk nincs. Az 5-ASA direkt antioxidáns, antiproliferatív, proapoptoticus, lipoxigenázgátló és prostaglandinképződést gátló hatásait is leírták.

Az aminoszalicilátok a legfontosabb gyógyszerek a colitis ulcerosa fenntartó kezelésében. Pontosabban nem tudjuk, hogy mennyi ideig érdemes szedni, egyes felmérések szerint kettő–négy, relapsusmentes év után szedésük elhagyható a visszaesés kockázatának növekedése nélkül. A kemopreventív hatás viszont amellet szél, hogy kiterjedt betegségben ilyenkor is megfontolandó a tartós szedés.

A folsavszupplementáció ugyancsak csökkentheti a colorectalis rák kockázatát (43). Primer sclerotizáló cholangitissel járó colitis ulcerosában különösen magas a colorectalis rák veszélye, ezt az urzodezoxikolsav mérsékelheti (44).

Összegzés

A colorectalis rák incidenciájának, illetve mortalitásának csökkentése fontos feladat, amelyre reális lehetőségek vannak. Az optimális módszer azonban ma még nem határozható meg. Mérlegelni kell a különböző preventív, illetve szűrő módszerek hasznát, kockázatát, költségeit, valamint az adott populáció kockázati tényezőit is, de azt is, hogy az adott módszernek egyéb népbetegségek szempontjából milyen hatása van. A primer preventióban ajánlott étrendi, életmód-beli szempontoknak a legkülönbözőbb cardiovascularis betegségek és daganatok megelőzésében is kedvező a hatása. A colorectalis rák kemopreveniójában is ilyen szereket lennének az optimálisak, és jó lenne, ha az egyéb kemoprofilaktikus szereket csak bizonyos meghatározott, fokozott rizikójú betegcsoportok célzott

Az acetilszalicilsav, illetve az NSAID-ek mellékhatásainak kockázata is dóziszfüggő, a colorectalis rák preventiójára pedig úgy tűnik, hogy nagyobb adagok szükségesek.

kezelésére használnánk. Bár a hazai és a nyugati adatok sok vonatkozásban nem hasonlíthatók össze, a kemoprevenció összehasonlítva a colorectalis rák kimutatására alkalmas különböző szűrőmódszerekkel (egy megmentett életévre számítva) ma még nem költség-hatékony módszer.

A rendelkezésre álló adatok alapján a colorectalis

rákkal szembeni kemoprevenció a fokozott kockázatú egyéneknek (familiaris adenomatous polyposis, kiterjedt colitis ulcerosa stb.), valamint szekunder prevencióra ajánlható. Ma azonban még nem tudunk megjelölni olyan gyógyszert, amely a colorectalis rák primer megelőzésére az átlagos kockázatú lakosság számára széles körben ajánlható lenne.

IRODALOM

- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2(9):533-43.
- Ottó S, Kásler M. Rákmortalitás és incidencia hazánkban, az európai adatok tükrében. *Magyar Onkológia* 2002;46:111-7.
- Fuszek P, Horvath H, Papp J, et al. No change in location of colorectal cancer between 1993–2004 in Hungarian patients. *Z Gastroenterol* 2005;43:485.
- Miller KM, Wayne JD. Approach to colon polyps in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1147-51.
- Gill S, Thomas RR, Goldberg RM. Review article: colorectal cancer chemotherapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:683-92.
- Lakatos PL, Lakatos L. A hereditár és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban: Sporadikus és IBD asszociált colorectalis tumorkok, illetve a genetikai vizsgálatok jelentősége a diagnózisban, prognózisban és a terápiára adott válasz megítélésében. *Orv Hetilap* 2006;147:449-55.
- Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention – an overview of the science. *Gastroenterology* 2004;126:1423-47.
- Herszényi L, Juhász M, Prónai L, Tulassay Z. A vastagbélrák kemoprofilaxisa. *Orv Hetilap* 2004;145:603-10.
- Papp J. A colorectalis carcinoma és a kemoprevenció. *Orvostovábbképző Szemle* 2000. november (különszám) p. 10-19.
- Gupta RA, DuBois RN, Wallace MC. New avenues for the prevention of colorectal cancer: targeting cyclo-oxygenase-2 activity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:945-56.
- Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1529-36.
- Huls G, Koornstra JJ, Kleibauker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003;362:230-32.
- Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EF, et al. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993;53:1322-7.
- Giovanucci E, Rimm EB, Stampfer EJ, et al. Aspirin use and the risk of colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-6.
- Chan AT, Giovanucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;294:914-23.
- Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians Health Study. *Ann Int Med* 1998;128:713-20.
- Cook NR, Lee I-M, Gaziano M, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer. *JAMA* 2005;294:47-55.
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;338:883-90.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
- Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-36.
- Smalley W, Ray WA, Daugherty J, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and incidence of colorectal cancer. A population-based study. *Arch Int Med* 1999;159:161-6.
- Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for the polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-7.
- Giardiello FM, Offerhaus JA, Tersmette AC, et al. Sulindac induced regression of colorectal adenomas in familial adenomatous polyposis: evaluation of predictive factors. *Gut* 1996;38:578-81.
- Matsushashi N, Nakajima A, Fukushima Y, et al. Effects of sulindac on sporadic colorectal adenomatous polyps. *Gut* 1997;40:244-349.
- Matsushashi N, Nakajima A, Shinohara K, et al. Rectal cancer after sulindac therapy for a sporadic adenomatous colonic polyp. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2261-6.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
- Rahme E, Barkun AE, Toubouti, et al. The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence. *Gastroenterology* 2003;125:414-42.
- Hawkey CJ. COX-2 chronology. *Gut* 2005;54:1509-14.
- Chia V, Newcomb PA. Calcium and colorectal cancer. Some questions remain. *Nutrition Rev* 2004;62:115-25.
- Bergsma-Kadijk J, van't Veer P, Kapman E, Burema J. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. *Epidemiology* 1996;7:590-97.
- Wu K, Willett W, Fuchs C, Colditz G, Giovannucci E. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:437-46.
- Baron JA, Berache M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
- Shaukat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:390-94.
- Grau MV, Baron JA, Barry EL. Interaction of calcium supplementation and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(10):2353-8.
- Garland C, Shekelle RB, Barrett-Connor E, et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet* 1985;307-9.
- Grodstein F, Martinez E, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Int Med* 1998;128:705-12.
- Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
- Giovanucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Int Med* 1998;129:517-24.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;1219-28.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92.
- Bernstein CN, Eaden J, Steinhart AH, et al. Cancer prevention in inflammatory bowel disease and the chemoprophylactic potential of 5-aminosalicylic acid. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:356-61.
- Eaden J, Abrams K, Ekbom A, et al. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-53.
- Lashner B, Provencher K, Seidner D, et al. The effect of folate supplementation on the risk of cancer and dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32.
- Tung BY, Edmond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Int Med* 2001;134:89-95.