

# บทบาทของสารป้องกันการก่อมะเร็งในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

ธีรนุช บุญพิพัฒนาพงศ์<sup>1</sup>

## Abstract:

Role of chemopreventive agents in colorectal cancer

Boonpipattanapong T.

Department of Surgery, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2005;23(5):383-396

*Colorectal cancer, arising from colorectal adenoma, remains a common cancer and cause of death in men and women. Currently there are many developments in modern surgery and chemo-radiotherapy, including screening and prevention programmes, aimed to increase survival time. This article briefly reviews the role of chemopreventive agents in colorectal cancer. Regular aspirin use reduces the risk of sporadic colorectal adenomas. Sulindac and celecoxib (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) reduce the number and size of colorectal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. Folate, calcium, hormone-replacement therapy, vitamins, antioxidants and dietary fiber intake might contribute to the prevention of colorectal adenomas and carcinomas; however further randomized controlled trials are needed to support this theory.*

**Key words:** chemoprevention, colorectal cancer, colonic cancer, rectal cancer, adenomatous polyp, colorectal adenoma

---

<sup>1</sup>พ.บ., วว. (ศัลยศาสตร์ทั่วไป, ศัลยศาสตร์ลำไส้ใหญ่และทวารหนัก) อาจารย์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์  
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110  
รับต้นฉบับวันที่ 7 ธันวาคม 2547 รับลงตีพิมพ์วันที่ 17 สิงหาคม 2548

### บทคัดย่อ:

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคที่พบมากขึ้น และเป็นสาเหตุการตายในอันดับต้นของโรคมะเร็งทั้งหมด ปัจจุบันมีการพัฒนาการคัดกรองโรคและรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ทั้งด้านการผ่าตัด รังสีรักษาและเคมีบำบัด รวมทั้งมีความพยายามใช้สารป้องกันการก่อมะเร็งเพื่อป้องกันการกลายเป็นมะเร็งของ adenomatous polyp ในลำไส้ใหญ่และไส้ตรง บทความนี้ได้สรุปผลการศึกษาสารป้องกันการก่อมะเร็งในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงชนิดต่างๆ พบว่า ยาแอสไพรินสามารถลดการเกิด adenomatous polyps ที่เยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ ยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs บางชนิด เช่น ยา sulindac และยา celecoxib สามารถลดจำนวนและป้องกันการเกิด adenomatous polyps ที่เยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่ในผู้ป่วยโรค familial adenomatous polyposis ได้ ส่วนโฟเลต แคลเซียม ฮอริโมนเพศหญิงทดแทน วิตามิน สารต้านอนุมูลอิสระและใยอาหารนั้น มีแนวโน้มว่าอาจลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ที่เยื่อเมือกลำไส้และการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ แต่ต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมในลักษณะ randomized-controlled ต่อไป

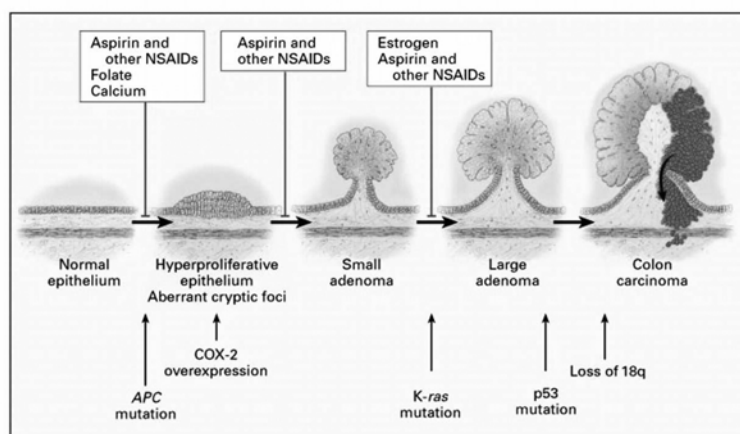
คำสำคัญ: สารป้องกันการก่อมะเร็ง, โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่, โรคมะเร็งไส้ตรง

### บทนำ

ในปัจจุบันแพทย์สามารถตรวจพบและดำเนินการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) ได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก เนื่องจากวิวัฒนาการที่ทันสมัย รวมทั้งการมีโปรแกรมการตรวจคัดกรองโรค (screening programme) ที่มีประสิทธิภาพ นอกจากนี้การคิดค้นยาเคมีบำบัดชนิดใหม่ๆ ร่วมกับรังสีรักษาที่ได้ผลดีและผลข้างเคียงต่ำ ส่งผลให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีการพยากรณ์โรคและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ตลอดจนมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามการที่ยังคงมีอัตราการการก่อมะเร็งได้น่าจะได้ผลดีกว่าการตรวจพบและรักษาโรคมะเร็งตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก ดังนั้นจึงเกิดการคิดค้นและวิวัฒนาการต่างๆ เพื่อป้องกันการก่อมะเร็ง เป็นที่มาของสารป้องกันการก่อมะเร็ง (chemopreventive agents) ขึ้น

จากความรู้พื้นฐานที่ว่าโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางจุลพยาธิวิทยาของเยื่อเมือกลำไส้ปกติที่มีการแบ่งตัวเพิ่มขึ้นเกิดเป็น adenomatous polyp และกลายเป็นเซลล์มะเร็งในระยะเวลาต่อมา (adenoma-carcinoma sequence) โดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงจากเยื่อเมือกลำไส้ที่ผิดปกติจนเกิดเป็นมะเร็งนี้เกิดจากความผิดปกติของยีนมะเร็ง (oncogenes) และยีนกดเนื้องอก (tumor suppressor genes) ชนิดต่างๆ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

ดังนั้น หากสามารถยับยั้งกระบวนการเกิดหรือลดจำนวน adenomatous polyps ได้ จะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้เช่นกัน จึงเป็นที่มาของการคิดค้นสารที่ช่วยลดอุบัติการณ์การก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (chemopreventive agents)



แผนภูมิที่ 1 แสดงกระบวนการการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>1</sup>

คำว่า chemoprevention นั้นกล่าวครั้งแรกโดย Sporn ในปี พ.ศ. 2319 ซึ่งต่างจากคำว่า chemotherapy (เคมีบำบัด) โดย Sporn ใช้เรียกกระบวนการที่วิตามินเอจากธรรมชาติ และสารเรตินอยด์ที่สังเคราะห์จากวิตามินเอสามารถป้องกันการก่อมะเร็ง ในปัจจุบัน chemopreventive agents หรือสารป้องกันการก่อมะเร็ง คือ สารที่สามารถยับยั้งหรือเปลี่ยนแปลงกระบวนการก่อมะเร็ง (carcinogenesis) และถือเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งปฐมภูมิ (primary prevention)<sup>2</sup> โดยได้มีการศึกษาผลของสารป้องกันการก่อมะเร็งในโรคมะเร็งชนิดต่าง ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น

กลไกการออกฤทธิ์ของสารป้องกันการก่อมะเร็งโดยสังเขป มีดังต่อไปนี้<sup>3</sup>

1. carcinogen-blocking activities คือ การที่สารป้องกันการก่อมะเร็งออกฤทธิ์ยับยั้งสารก่อมะเร็ง (carcinogen) ในลักษณะต่างๆ ดังนี้

- inhibition of carcinogen uptake หมายถึง การยับยั้งการรับสารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย สารป้องกันการก่อมะเร็งในกลุ่มนี้ได้แก่ แคลเซียม เป็นต้น จากการทดลองในหนูพบว่าสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อเมือกลำไส้ใหญ่ที่มากกว่าปกติ

- inhibition of carcinogen formation/activation คือ การยับยั้งการเกิดหรือกระตุ้นการทำงานของสารก่อมะเร็ง ตัวอย่างเช่น การยับยั้งการเกิดสาร nitrosamines โดยวิตามินซีและอี หรือ การที่สามารถยับยั้ง aromatase สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในเนื้อเยื่อที่ไวต่อเอสโตรเจน เช่น โรคมะเร็งเต้านม

- deactivation/detoxication of carcinogens คือ การลดพิษของสารก่อมะเร็งโดย carcinogen scavenger ได้แก่ glutathione (GSH) เป็นต้น

- prevention of carcinogen binding to DNA คือ การป้องกันการก่อมะเร็งเข้าจับกับดีเอ็นเอหลังจากที่สารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย เช่น สาร oltipraz

- enhancement of DNA repair คือ การกระตุ้นให้เกิดการซ่อมแซมดีเอ็นเอ

2. antioxidant/anti-inflammatory activities หมายถึง การออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระหรือต้านกระบวนการอักเสบ ได้แก่

- scavenging of oxygen radicals คือ การจับกับ oxygen radicals เนื่องจาก oxygen radicals ซึ่งประกอบด้วย singlet oxygen, peroxy radicals, superoxide anion และ hydroxyl radicals มีบทบาทสำคัญในกระบวนการก่อมะเร็งในระยะต่างๆ เช่น initiation, promotion และ progression โดย oxygen radicals

ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ DNA bases ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซมได้แก่ N-acetyl cysteine (NAC),  $\beta$ -carotene, phenolic, สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants), วิตามินอี ( $\alpha$ -tocopherol)

- inhibition of arachidonic acid metabolism คือ การยับยั้ง cyclooxygenases ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ prostaglandin จาก arachidonic acid ได้แก่ ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs เป็นสารป้องกันการก่อมะเร็งในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

3. antiproliferation/antiprogession activities หมายถึง การลดการแบ่งตัวหรือเพิ่มจำนวน ได้แก่

- modulation of signal transduction คือ การเร่งการทำงานของขบวนการ signal transduction

- modulation of hormonal/growth factor activity คือ การเร่งการทำงานของฮอร์โมนและสารเร่งการเจริญเติบโต ได้แก่ transforming growth factor และสารที่ต้านฤทธิ์ของ insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

- inhibition of polyamine metabolism คือ การยับยั้งขบวนการของ polyamine ได้แก่ difluoromethylornithine (DFMO)
- restoration of immune response คือ การทำให้เกิดระบบภูมิคุ้มกันที่ดี โดยสารที่ทำหน้าที่เป็นสารภูมิคุ้มกันต่อ ยีนมะเร็ง (antibodies of oncogene product หรือ oncoproteins) ได้แก่ PGE<sub>2</sub> ที่สามารถยับยั้งภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง และยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase นอกจากนี้พบคุณสมบัติใน retinoids, selenium และวิตามินอี

สารป้องกันการก่อมะเร็งเหมือนยาชนิดอื่น ๆ นั่นคือจำเป็นต้องได้รับการประเมินเป็น investigative new drug (IND) โดยหลังจากได้ทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์เพื่อประเมินระดับยาที่ปลอดภัย, เกสัชจลนศาสตร์, ผลที่ได้เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และมีผลข้างเคียงต่ำ จากนั้นจะต้องได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US Food and Drug Administration, FDA)

กรณีโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มีการศึกษาถึงผลของสารป้องกันการก่อมะเร็งต่อไปนี้เป็น ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs อื่นๆ, โฟเลต, แคลเซียม, ฮอร์โมนเพศหญิงทดแทน, วิตามิน, สารต้านอนุมูลอิสระและใยอาหาร (ตารางที่ 1)

มีการศึกษามากมายทั้งในห้องปฏิบัติการ ในสัตว์ทดลอง รวมทั้งในมนุษย์ เพื่อศึกษาผลของสารต่างๆ ในการป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง<sup>4</sup> อย่างไรก็ตาม สำหรับการศึกษานี้ เนื่องจากข้อจำกัดด้านจริยธรรม จึงไม่สามารถเร่ง

ให้เกิดเซลล์มะเร็งร่างกายเพื่อศึกษาผลของสารป้องกันการก่อมะเร็งได้ ประกอบกับไม่สามารถรอจนถึงระยะเวลาที่เห็นผลสุดท้ายของการใช้สารป้องกันการก่อมะเร็ง นั่นคือการลดอัตราการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่ส่งผลให้อัตราการตายจากโรคมะเร็งลดลง เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลายาวนานในการศึกษาและติดตามผล<sup>5</sup>

อย่างไรก็ดี จากทฤษฎี adenoma-carcinoma sequence ที่กล่าวว่าโดยส่วนใหญ่โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ adenomatous polyps ดังนั้นหากยาเหล่านี้สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ได้ ก็น่าจะลดอุบัติการณ์ในการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง รวมทั้งลดอัตราการตายจากโรคมะเร็งในระยะเวลาดังกล่าวได้เช่นกัน ดังนั้นการศึกษาส่วนใหญ่จึงกำหนดให้ adenomatous polyps เป็นตัวแทนในการศึกษาและเป็นจุดสิ้นสุดในการสรุปผล

อนึ่ง adenomatous polyps ที่กล่าวถึงโดยส่วนใหญ่มี 2 ชนิด คือ sporadic polyps และ hereditary polyps ซึ่งพบได้ใน familial adenomatous polyposis (FAP) กับ hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) โดย hereditary polyps มีความสำคัญมาก โดยเฉพาะในผู้ป่วย FAP ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าหากไม่ทำ prophylactic colectomy ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก adenomatous polyps เหล่านี้จะกลายเป็นมะเร็งในผู้ป่วยแทบทุกรายเมื่อมีอายุประมาณ 39 ปีขึ้นไป<sup>6-7</sup>

ส่วน sporadic adenomatous polyps นั้นพบอุบัติการณ์สูงกว่า FAP มักวินิจฉัยได้จากการตรวจคัดกรองโรคด้วยการส่องกล้องลำไส้ใหญ่โดยพบได้ร้อยละ 24-47 ของผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปที่มีอาการและไม่มีปัจจัยเสี่ยง (asymptomatic average risk)<sup>8</sup>

จากการศึกษาในประชากรในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป พบว่าระยะเวลาที่ใช้ในการเปลี่ยนจาก adenomatous polyps ไปเป็นมะเร็งนั้นใช้เวลาประมาณ 4-11 ปี ขึ้นกับความรุนแรงของการเจริญผิดปกติของเซลล์

จากการศึกษาในปัจจุบันสามารถสรุปผลของสารป้องกันการก่อมะเร็งแต่ละชนิดของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ดังต่อไปนี้

### 1. ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs ชนิดอื่นๆ

ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs เป็นจุดเริ่มต้นและเป็นกลุ่มยาที่มีการศึกษาถึงผลในด้านป้องกันการก่อมะเร็งในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากที่สุด โดย Waddell เป็นคนแรก ที่กล่าวในปี พ.ศ. 2526 ว่ายา Sulindac สามารถลด adenomatous polyps ในผู้ป่วยโรค FAP ได้<sup>6</sup> ทำให้เกิดการศึกษาต่อมามากมาย<sup>2, 7, 9-13</sup>

สำหรับกลไกนั้นเชื่อว่าทั้งยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs อื่นๆ (แผนภูมิที่ 2) สามารถยับยั้ง cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้าง prostaglandin (PG) โดยกระบวนการ irreversible acetylation และ competitive inhibition ตามลำดับ

COX-1 เป็นส่วนประกอบในเนื้อเยื่อหลายชนิด ในขณะที่ COX-2 นั้นสร้างจากการเหนี่ยวนำของ cytokines, growth factors และ mitogens พบ COX-2 expression ร้อยละ 86-90 ใน sporadic colon carcinoma<sup>14</sup> และร้อยละ 40 ใน colonic adenoma แต่ไม่พบในเยื่อเมือกลำไส้ใหญ่ปกติ<sup>15-16</sup> นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรค FAP พบระดับของ COX-2 และ/หรือ PG เพิ่มขึ้น และจากการศึกษาในหนูพบว่าระดับของ COX-2 สัมพันธ์กับการเกิดเนื้องอกลำไส้ใหญ่ และพบว่าเมื่อให้ยา Sulindac ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 และ COX-2 สามารถลดการเกิด adenomatous polyps และเนื้องอกลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 90 และ 52 ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าเมื่อให้ยา selective COX-2 inhibitor หรือหากพบว่ามี การหายไป (deletion) ของจีน COX-2 ทำให้ลดการสร้าง polyps และมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ แต่ไม่ทราบกลไกที่แน่นอน คาดว่าเป็นการทำงานร่วมกันระหว่างการเพิ่มเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis)<sup>17</sup> และการเกิดหลอดเลือดใหม่เพิ่ม (angiogenesis)<sup>18-19</sup>

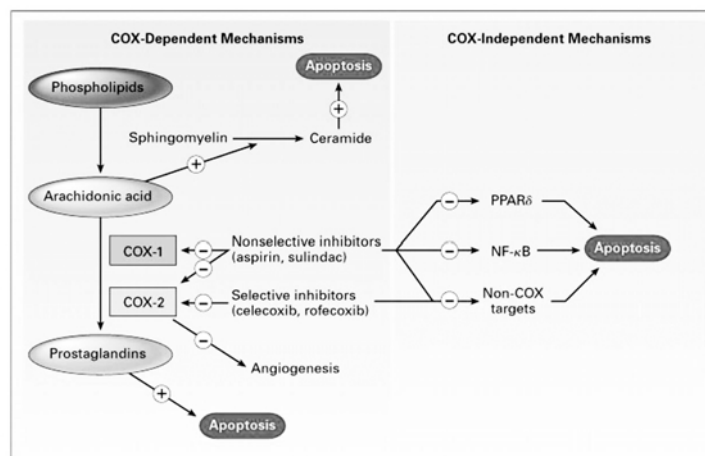
จากการศึกษาในหนูพบว่าในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมีปริมาณ PGE<sub>2</sub> และสูงกว่าในเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่ปกติ และจากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) ในผู้ป่วยโรค HNPCC มี PGI<sub>2</sub> สูง<sup>20</sup> ซึ่ง PG มีคุณสมบัติต้านการแตกตายเองของเซลล์เดี่ยว (antiapoptosis) และจากความรู้ที่ว่ายากลุ่ม NSAIDs สามารถยับยั้งการสร้าง PG ได้ ดังนั้น กลไกนี้อาจเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้ยากลุ่ม NSAIDs สามารถป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

ยากลุ่ม NSAIDs ชนิดต่างๆ มีความสามารถในการยับยั้ง COX-1 และ COX-2 แตกต่างกัน และนอกจากการยับยั้งการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยการผ่าน COX-dependent mechanism แล้ว ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs อาจแสดงผลผ่าน COX-independent mechanism<sup>21-23</sup> เช่น การยับยั้งการกระตุ้น nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>24</sup>, การรบกวนการจับกันของ peroxisome-proliferator-activated receptor  $\delta$  (PPAR $\delta$ ) กับดีเอ็นเอ<sup>7</sup>, การเปลี่ยนแปลง  $\beta$ -catenin<sup>25</sup>, การลด survivin expression<sup>26</sup> ซึ่งส่งผลลดการแบ่งตัวของเซลล์ นอกจากนี้ยากลุ่ม NSAIDs สามารถทำให้เกิดเซลล์เดี่ยวแตกตายเองได้ในเซลล์ที่ไม่พบ COX expression

ตารางที่ 1 แสดงสารป้องกันการก่อมะเร็งของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง<sup>3</sup>

ประเภท	ตัวอย่าง	กลไกการออกฤทธิ์
Non-selective NSAIDs	Aspirin, Sulindac, Piroxicam	Inhibition of COX enzymes, suppression of prostaglandin synthesis (PGE <sub>2</sub> ), modulation of LOX, non-COX-related mechanisms, pro-apoptotic mechanisms
Selective NSAIDs (COX-2 inhibitors)	Celecoxib, Rofecoxib	Inhibition of prostanoid metabolism through selective inhibition of COX-2
Micronutrients	Calcium and Vitamin D	Binding of bile and fatty acids, induction of cellular differentiation
	Vitamin C	Blocking agent (neutralization of carcinogens), antioxidant
	Vitamin E	Antioxidant
	Organoseleniums (e.g. p-methoxybenzyl selenocyanide)	Inhibition of carcinogen activation, decrease in DNA binding of carcinogens, antioxidative properties, others
	Monoterpenoids(e.g. D-limoneneperillyl alcohol)	Ras inhibition
	Curcuminoids	COX inhibition, LOX modulation, antioxidation, anti-angiogenesis, modulation of NF-KB
	Folate	DNA synthesis, DNA methylation
Polyamine inhibitors	Difluoromethylornithine (DFMO)	Affects the production of polyamine through the inhibition of ornithine decarboxylase
Hormones	Estrogens	Decrease production of secondary bile acids, inhibition of insulin-like growth factors
Complex dietary interventions	Fiber (especially wheat bran)	Carcinogen binding, bile-acid binding, promotion of stool bulk, decrease conversion of primary into secondary bile acids
	Berries (black raspberries)	Multi-mechanism

อธิบายคำย่อ NSAIDs = Nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
 COX = Cyclooxygenase  
 LOX = Lipooxygenase  
 NF-KB = Nuclear factor-KB



แผนภูมิที่ 2 แสดงกลไกการทำงานของยาแอสไพรินและยากุ่ม NSAIDs<sup>1</sup>



อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบสัดส่วนของ COX-dependent กับ COX-independent ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง

การใช้ยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs อื่นๆ มีผลข้างเคียงที่สำคัญซึ่งเป็นผลจากการยับยั้ง COX-1 ได้แก่ การระคายเคืองเยื่อเมือกกระเพาะอาหาร<sup>27</sup> และเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ<sup>28</sup> ซึ่งเพิ่มโอกาสเสี่ยงในการเกิด hemorrhagic stroke<sup>29</sup> ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนายากลุ่ม NSAIDs ให้เป็น highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors เพื่อให้มีผลข้างเคียงที่เกิดจากการยับยั้ง COX-1 ให้เหลือน้อยที่สุด<sup>30, 31</sup>

ต่อไปจะกล่าวถึงผลป้องกันการก่อมะเร็งของยาต่างๆ ในกลุ่มนี้

### 1.1 ผลป้องกันการก่อมะเร็งของยาแอสไพรินใน sporadic polyps

มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนและคัดค้าน ต่อไปนี้จะกล่าวในรายละเอียดเฉพาะการศึกษาใหญ่ๆ และการศึกษาที่เป็น randomized controlled trials (RCT) เท่านั้น ซึ่งเป็นการศึกษาที่สนับสนุนทั้งหมด ได้แก่

- การศึกษาของ Baron และคณะ พ.ศ. 2546<sup>32</sup> ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาแอสไพรินในการป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) ต่อ adenomatous polyps ในระยะเวลา 33 เดือน พบว่าอุบัติการณ์ของการพบ adenomatous polyps ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพรินน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ พบร้อยละ 38 ในกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพริน 81 มิลลิกรัมต่อวัน (377 ราย), ร้อยละ 45 ในกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพริน 325 มิลลิกรัมต่อวัน (372 ราย) และร้อยละ 47 ในกลุ่มที่รับประทานยาหลอก (372 ราย) รวมทั้งพบอุบัติการณ์ในการเกิด advanced adenomas (adenomatous polyps ที่มีขนาด 1 เซนติเมตรขึ้นไป, tubulovillous, villous, severe dysplasia หรือ invasive cancer) ในกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพริน 81 มิลลิกรัมต่อวัน และ 325 มิลลิกรัมลดลงร้อยละ 41 และ 17 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและภาวะแทรกซ้อนจากยาแอสไพรินในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่ต่างจากการศึกษานี้สรุปว่าการรับประทานยาแอสไพรินในปริมาณต่ำมีฤทธิ์ป้องกันมะเร็งในระดับปานกลางสำหรับ adenomatous polyps ในลำไส้ใหญ่ แต่ไม่สามารถอธิบายว่าเหตุใดจึงได้ผลดีกว่าการรับประทานในปริมาณสูง

- การศึกษาของ Benamouzig และคณะ พ.ศ. 2546<sup>33</sup> ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาแอสไพรินในการป้องกันทุติยภูมิ ต่อ adenomatous polyps ในระยะเวลา 2 ปี พบว่าอุบัติการณ์ของ

การพบ adenomatous polyps ในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพริน 160 และ 300 มิลลิกรัมต่อวัน (กลุ่มละ 126 ราย) น้อยกว่ากลุ่มที่รับประทานยาหลอก (112 ราย) อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

- การศึกษาของ Sandler และคณะ พ.ศ. 2546<sup>34</sup> ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาแอสไพรินในการป้องกันทุติยภูมิ ต่อ adenomatous polyps ในระยะเวลา 31 เดือน พบอุบัติการณ์ของการพบ adenomatous polyps ในผู้ป่วย 317 รายที่รับประทานยาแอสไพริน 325 มิลลิกรัมต่อวัน น้อยกว่าผู้ป่วย 318 รายที่รับประทานยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ร้อยละ 17 และ 27 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ในการเกิด advanced polyps ไม่ต่างกัน การศึกษานี้แสดงให้เห็นประโยชน์ของยาแอสไพรินต่อ polyps ใน sporadic cases แต่ไม่สามารถสรุปปริมาณยาที่เหมาะสมได้ การศึกษานี้หยุดก่อนกำหนดโดย safety monitoring board เนื่องจาก interim analysis พบว่ากลุ่มที่รับประทานยาแอสไพรินพบอุบัติการณ์ของ adenomatous polyps ต่ำกว่าชัดเจน

- การศึกษาแบบ Cohort ของ Chan และคณะ พ.ศ. 2547<sup>35</sup> ศึกษาโดยใช้แบบสอบถามทางไปรษณีย์ในผู้ป่วยผู้หญิงที่อยู่ในโครงการ Nurses' Health Study ที่มีอายุ 30-55 ปี จำนวน 27,077 ราย ซึ่งรับประทานยาแอสไพรินเพื่อป้องกันและรักษาโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด (cardiovascular disease) พบว่าการรับประทานยาแอสไพรินสัปดาห์ละ 14 เม็ดขึ้นไปอย่างสม่ำเสมอสามารถลดอุบัติการณ์ในการเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ร้อยละ 51 อย่างไรก็ตาม การรับประทานเป็นเวลานานน้อยกว่าหรือมากกว่า 5 ปี ได้ผลไม่ต่างกัน อย่างไรก็ตาม เป็นปริมาณยาที่สูงกว่าในการใช้ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

### 1.2 ผลป้องกันการก่อมะเร็งของยาแอสไพรินในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

การศึกษที่สนับสนุน ประกอบด้วย

- การศึกษาแบบ Cohort ของ Thun และคณะ พ.ศ. 2534<sup>36</sup> ศึกษาโดยใช้แบบสอบถามทางไปรษณีย์จากอาสาสมัครสุขภาพดีที่อยู่ในโปรแกรม Cancer prevention study II จำนวน 662,424 ราย แล้วติดตามเก็บข้อมูลบุคคลที่ตายจากโรคมะเร็ง พบว่าอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในผู้ที่รับประทานยาแอสไพรินเดือนละ 16 ครั้งขึ้นไปเป็นเวลา 1 ปี ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ร้อยละ 40-42 สรุปว่าการใช้ยาแอสไพรินในปริมาณต่ำอาจช่วยลดอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้

- การศึกษาแบบ Cohort ของ Giovannucci และคณะ พ.ศ. 2537<sup>37</sup> ศึกษาโดยการใช้แบบสอบถามทางไปรษณีย์ในผู้ชายสุขภาพดีที่อยู่ในโครงการ male health professionals จำนวน 47,900 ราย ในประเทศอเมริกา พบว่ากลุ่มที่รับประทานยาแอสไพรินสัปดาห์ละ 2 ครั้งขึ้นไป พบอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือร้อยละ 32 และพบโรคในระยะเวลากระจายรวมทั้งอัตราการตายลดลงร้อยละ 49 การศึกษานี้สรุปว่าการรับประทานยาแอสไพรินสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้

- การศึกษาแบบ Cohort ของ Giovannucci และคณะ พ.ศ. 2538<sup>38</sup> ศึกษาโดยการใช้แบบสอบถามทางไปรษณีย์ในผู้หญิงที่อยู่ในโครงการ nurses' health study ซึ่งรับประทานยาแอสไพรินเพื่อรักษา cardiovascular diseases จำนวน 89,446 ราย พบว่าการรับประทานยาแอสไพรินสัปดาห์ละ 2 เม็ดขึ้นไปอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 20 ปีขึ้นไป สามารถลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 44 ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานหรือรับประทานน้อยกว่าสัปดาห์ละ 2 เม็ด แต่หากรับประทาน 10-19 ปี พบว่าอุบัติการณ์ลดลงแต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่ได้ผลหากรับประทานต่อเนื่องเพียง 9 ปี

การศึกษานี้มีข้อโต้แย้งว่าอาจจะมีการลำเอียงในกลุ่มที่รับประทานยาแอสไพริน อาจทำให้มีโอกาสเกิดภาวะเลือดออกในระบบทางเดินอาหารสูงกว่าผู้ที่ไม่รับประทานยาแอสไพริน ซึ่งทำให้มีการนำผู้ป่วยกลุ่มนี้มาตรวจและพบโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้สูงกว่า

จากการสังเกตในการศึกษานี้พบว่า การรับประทานยาแอสไพริน 4-6 เม็ดต่อสัปดาห์ อาจช่วยป้องกันโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด และลดอุบัติการณ์ต่อการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้นอกจากนี้พบว่ารับประทานยาแอสไพรินวันละ 80 มิลลิกรัม อาจช่วยป้องกันโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดและสามารถลดระดับ PGE<sub>2</sub> และ PGF<sub>2α</sub> ในเยื่อเมือกผนังไส้ตรง แต่ไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้หรือไม่

การศึกษาที่คัดค้าน ได้แก่

- การศึกษาของ Sturmer และคณะ พ.ศ. 2541<sup>39</sup> เป็นการศึกษาที่เป็น RCT การศึกษาเดี่ยวในปัจจุบัน ทำการศึกษาโดยการส่งแบบสอบถามทางไปรษณีย์ไปยังผู้ชายสุขภาพดีที่อยู่ในโครงการ male physicians' health study จำนวน 22,071 ราย พบว่าอุบัติการณ์ในการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเพิ่มขึ้น

ร้อยละ 3 เมื่อรับประทานยาแอสไพริน 325 มิลลิกรัมวันเว้นวัน ติดต่อกันเป็นเวลา 12 ปี

### 1.3 ผลป้องกันการก่อมะเร็งของยา NSAIDs Sulindac ในผู้ป่วยโรค FAP

ในปี พ.ศ. 2526 Waddell และ Loughry ได้รายงานครั้งแรกถึงผลของยา Sulindac ว่าสามารถลดจำนวนของ adenomatous polyps ในผู้ป่วย FAP ได้ หลังจากนั้นมีการศึกษามากมายที่แสดงให้เห็นว่ายา sulindac สามารถลดจำนวน adenomatous polyps ในผู้ป่วยโรค FAP ได้<sup>40-44</sup> ต่อไปนี้จะกล่าวในรายละเอียดของการศึกษาที่เป็น RCTs หรือการศึกษาใหญ่ๆ เท่านั้น

การศึกษาที่สนับสนุนซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized controlled trial ระยะสั้นทั้งหมดประกอบด้วย

- การศึกษาของ Labayle และคณะ พ.ศ. 2534<sup>45</sup> สุ่มทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค FAP 10 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดทำ ileorectal anastomosis และให้รับประทานยา Sulindac วันละ 300 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 เดือน เว้น 1 เดือน และให้ต่ออีก 4 เดือน พบว่าสามารถลดจำนวน polyps ในไส้ตรงได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่าเมื่อหยุดยาพบ polyps กลับเป็นซ้ำได้ในเวลาไม่ถึง 4 เดือน

- การศึกษาของ Nugent และคณะ พ.ศ. 2536<sup>46</sup> สุ่มทำการศึกษาในผู้ป่วยโรค FAP 14 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด ileorectal anastomosis ให้รับประทานยา sulindac 400 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าสามารถลดจำนวน polyps ได้แตกต่างจากกลุ่มที่รับประทานยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และสามารถลดการแบ่งตัวของเยื่อเมือกผนังลำไส้ได้

- การศึกษาของ Giardiello และคณะ พ.ศ. 2536<sup>47</sup> สุ่มศึกษาในผู้ป่วยโรค FAP 22 ราย ที่ไม่เคยได้รับการผ่าตัดลำไส้ใหญ่มาก่อน โดยสุ่มให้รับประทานยา sulindac 300 มิลลิกรัมต่อวันเป็นระยะเวลา 9 เดือนเปรียบเทียบกับรับประทานยาหลอก พบว่าในกลุ่มที่รับประทานยา sulindac สามารถลดทั้งจำนวนและขนาดของ polyps ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่รับประทานยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดจำนวน polyps ร้อยละ 44 จากเดิม และลดขนาดของ polyps ร้อยละ 35 จากเดิมและไม่พบภาวะแทรกซ้อนของยาจากการศึกษานี้ อย่างไรก็ตามเมื่อหยุดยา sulindac 3 เดือน พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของจำนวนและขนาดของ polyps

การศึกษาที่คัดค้าน ได้แก่

- การศึกษาของ Giardiello และคณะ พ.ศ. 2545<sup>48</sup> ในผู้ป่วยจำนวน 41 ราย พบว่ายา sulindac 150-300 มิลลิกรัมต่อวันไม่สามารถยับยั้งการเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่

และไส้ตรงในผู้ป่วยโรค FAP เมื่อรับประทานยาไป 4 ปี แต่พบว่าระดับของ PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>α</sub> และ thromboxane B<sub>2</sub> ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้มีการศึกษาที่กล่าวถึงการสวนยา sulindac ทางทวารหนัก พบว่าสามารถลดจำนวน polyps ในไส้ตรงที่เหลืออยู่หลังจากการผ่าตัด ileorectal anastomosis ได้ภายใน 6-24 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม การศึกษานั้นเป็นเพียง non-RCT phase II คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป<sup>49</sup>

#### 1.4 ผลป้องกันการเกิดมะเร็งของยา NSAIDs Celecoxib ในผู้ป่วยโรค FAP

จากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่ายา celecoxib สามารถลดอัตราการเกิดเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ได้<sup>50</sup> และสามารถลด duodenal polyposis ในผู้ป่วยโรค FAP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>51</sup>

Steinbach และคณะ พ.ศ. 2543<sup>52</sup> ทำการศึกษา RCT เกี่ยวกับผลของยา celecoxib ในผู้ป่วยโรค FAP พบว่าผู้ป่วย 30 รายที่รับประทานยา celecoxib 800 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดจำนวน polyps ได้ร้อยละ 28 เทียบกับผู้ป่วย 15 รายที่รับประทานยาหลอกซึ่งลดลงเพียงร้อยละ 4.5 และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผู้ป่วย 32 รายที่รับประทานยา celecoxib 200 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดจำนวน polyps ได้ร้อยละ 11.9 อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้กลุ่มที่รับประทานยา celecoxib วันละ 800 มิลลิกรัมสามารถลดจำนวน polyps ได้ร้อยละ 25 ขึ้นไป ได้ถึงร้อยละ 53 ของผู้ป่วย ซึ่งแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2542 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองยา celecoxib ว่าสามารถลดจำนวน adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในผู้ป่วยโรค FAP ได้ร้อยละ 28 เมื่อรับประทาน 800 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน<sup>18, 53</sup>

#### 1.5 ผลป้องกันการก่อมะเร็งของยา NSAIDs Rofecoxib ในผู้ป่วย FAP

มีการศึกษาในหนูพบว่ายา rofecoxib สามารถยับยั้งการเกิดภาวะ polyposis ในหนูที่มีการกลายพันธุ์ของ adenomatous polyposis coli (APC) gene ได้<sup>54-56</sup> และพบว่าเมื่อให้ยา rofecoxib ร่วมกับยาเคมีบำบัด สามารถลดขนาดของมะเร็งลำไส้ใหญ่และการกระจายของโรคซึ่งส่งผลให้อัตราตายลดลงได้<sup>57</sup> และมีการศึกษาในมนุษย์ที่กล่าวว่าการรับประทานยา rofecoxib 25 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 18 เดือน สามารถลดอัตราการเพิ่มขึ้นของ polyps ร้อยละ 70-100 ในผู้ป่วยทุกคน

ที่ทำการการศึกษา<sup>58</sup> อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCT ที่น่าเชื่อถือ และปัจจุบันยา rofecoxib ได้ถอนออกจากบัญชียาขององค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา เนื่องจากมีผลข้างเคียงเรื่องการทำงานของหัวใจผิดปกติหลังรับประทานยา

#### โดยสรุป บทบาทของยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs กับ adenomatous polyps

ยาแอสไพรินสามารถใช้เป็น secondary prevention ของ adenomatous polyps ในผู้ป่วย sporadic case ได้<sup>59</sup> ร้อยละ 23 เมื่อรับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 1-3 ปี แต่ไม่ทราบปริมาณและระยะเวลาที่ต้องรับประทานแน่นอน แต่ไม่สามารถใช้เป็น primary prevention ได้ มีแนวโน้มว่ายาแอสไพรินอาจสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCT ยืนยันและยังตอบคำถามไม่ได้ว่ายาแอสไพรินสามารถป้องกันการก่อมะเร็งซ้ำในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงหรือป้องกันการเกิดมะเร็งในผู้ป่วยที่อายุ 50 ปีขึ้นไปที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงใดหรือไม่ รวมทั้งไม่มีรายงานการศึกษาของยาแอสไพรินในผู้ป่วยโรค FAP

ยา sulindac และยา celecoxib สามารถลดจำนวนและป้องกันการเกิด adenomatous polyps ในผู้ป่วยโรค FAP ได้

อย่างไรก็ตาม ทั้งยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs ไม่สามารถทดแทนการเฝ้าติดตามการเกิดมะเร็ง (surveillance)<sup>60, 61</sup> และรักษาได้<sup>62</sup> และในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่น่าเชื่อถือถึงผลของยาแอสไพรินและยากลุ่ม NSAIDs ต่อผู้ป่วยในกลุ่ม HNPCC<sup>63</sup>

## 2. โฟเลต (Folate)

Folic acid และ metabolites ของ folic acid คือ 5, 10-methylenetetrahydrofolate และ 5-methyltetrahydrofolate เป็นเอนไซม์ร่วม (coenzyme) ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในกระบวนการ DNA methylation และ DNA synthesis<sup>64, 65</sup> ดังนั้นการขาดโฟเลตทำให้การสร้างดีเอ็นเอผิดปกติเป็นสาเหตุของการก่อมะเร็งได้ อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดในการยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งของโฟเลต

จากการศึกษาทางระบาดวิทยา (epidemiologic study) หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการรับประทานผักและผลไม้สามารถลดปัจจัยเสี่ยงของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และโฟเลตเป็นสารอาหารที่พบได้มากในผักและผลไม้ นอกจากนี้พบว่าผู้ที่รับประทานอาหารที่มีโฟเลตสูง พบอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงลดลงร้อยละ 9-22 และ 40-50<sup>66</sup> ตามลำดับ ในทางตรงกันข้ามพบมากขึ้นในผู้ที่กินโฟเลตต่ำ รวมทั้งผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์มาก เนื่องจากแอลกอฮอล์มีฤทธิ์ต้านโฟเลต (folate



antagonist)<sup>67</sup> ส่วนผู้ที่รับประทานโฟเลตเสริมสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ได้ร้อยละ 34-37<sup>64</sup>

ใน nurses' health study<sup>68</sup> พบว่าการได้โฟเลตเสริมซึ่งมักเป็นส่วนประกอบหนึ่งของวิตามินรวมสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยในผู้หญิง หากรับประทานมากกว่า 400 ไมโครกรัมต่อวันติดต่อกัน 15 ปีขึ้นไป สามารถลดอุบัติการณ์ได้ร้อยละ 75 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับประทานโฟเลตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังต้องการการติดตามผลในระยะยาวต่อไป

นอกจากนี้มีการศึกษาที่กล่าวอ้างว่าโฟเลตอาจช่วยลดอัตราการเจริญผิดปกติและกลายเป็นมะเร็งในผู้ป่วยโรค ulcerative colitis เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับการรักษาด้วยยา sulfasalazine ซึ่งมีฤทธิ์ต้านโฟเลต

สรุป อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น RCT ที่พิสูจน์ได้ว่าโฟเลตสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้

### 3. แคลเซียม (calcium)

มีการศึกษาว่าแคลเซียมสามารถป้องกันการเกิด adenomatous polyps ได้ และพบว่าอาหารจำพวกเนื้อแดงและไขมันสัตว์สัมพันธ์กับการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน จากการศึกษาในสัตว์พบว่าอาหารเหล่านี้เพิ่มการสร้าง secondary bile acids ซึ่งอาจทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรงส่งผลให้เกิดเนื้องอกในที่สุด และแคลเซียมอาจยับยั้งการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยการจับกับ bile acids และ fatty acid ในลำไส้ หรือจากการยับยั้งการแบ่งตัวของเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้พบว่าทำให้แคลเซียมเสริมในสัตว์ทดลอง สามารถลดการแบ่งตัวของเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและการเกิดเนื้องอกได้

มีการศึกษาในมนุษย์ที่เป็น case-control และ cohort study กล่าวถึงการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูงหรือรับประทานแคลเซียมเสริม สามารถลดการแบ่งตัวของเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของ bile acid หรือลดความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) ของอุจจาระได้ และแสดงให้เห็นว่ามีการแปรผกผันระหว่างการรับประทานอาหารที่มีแคลเซียมสูงหรือการรับประทานแคลเซียมเสริมกับปัจจัยเสี่ยงในการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่หรือ adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาจำนวนน้อยเท่านั้นที่พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการศึกษา RCTs 2 การศึกษาพบว่า การรับประทาน calcium carbonate 1,200 มิลลิกรัมของ elemental calcium เป็นเวลา 4 ปี<sup>69</sup> และ 2 กรัมของ elemental calcium ต่อวันนาน 3 ปี<sup>70</sup> เปรียบเทียบกับยาหลอกสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ใหม่ได้ร้อยละ 24

สรุปจาก RCTs 2 การศึกษากล่าวว่าแคลเซียมที่รับประทานเสริมอาจช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนเพียงพอที่จะสรุปว่าการรับประทานแคลเซียมเสริมสามารถป้องกันการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้หรือไม่<sup>71</sup>

### 4. ฮอโมนเพศหญิงทดแทน (hormone-replacement therapy)

ระหว่าง 20 ปีที่ผ่านมา อัตราการตายจากมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงลดลงในผู้หญิง แต่เพิ่มขึ้นในผู้ชาย ประกอบกับในระยะหลังมีการเพิ่มการใช้ฮอโมนเพศหญิงทดแทนในผู้ป่วยวัยหลังหมดประจำเดือน ทำให้เกิดข้อสังเกตว่าฮอโมนเอสโตรเจนอาจป้องกันการก่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้โดยการลดการสร้าง secondary bile acids, insulin-like growth factor I และผลโดยตรงต่อเยื่อเมือกผนังลำไส้ใหญ่<sup>72</sup>

จาก meta-analysis ของการศึกษาที่ไม่ใช่ RCT พบว่าการให้ฮอโมนเพศหญิงทดแทนสามารถลดอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้ร้อยละ 20<sup>73</sup> ส่วนการศึกษาที่เป็น RCT พบว่าการรับประทานฮอโมนเอสโตรเจนและโพรเจสเทอโรนสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ร้อยละ 44 แต่มะเร็งที่พบนั้นมีความรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับประทานฮอโมน<sup>74</sup>

สรุป การใช้ฮอโมนเพศหญิงทดแทน อาจช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงได้ อย่างไรก็ตาม คงต้องรอการศึกษาที่เป็น RCTs เพิ่มเติมในการสรุปผล

### 5. วิตามิน, สารต้านอนุมูลอิสระ และใยอาหาร (vitamins, antioxidants and fibers)

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าในการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง นอกเหนือจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ชนิดของอาหารที่รับประทานก็มีบทบาทเช่นกัน โดยจากการสังเกตพบอุบัติการณ์ในการเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในบุคคลที่รับประทานอาหารจำพวกเนื้อสัตว์และไขมันเป็นหลักสูงกว่าบุคคลที่รับประทานอาหารจำพวกผักและผลไม้เป็นหลัก

จึงเกิดสมมติฐานว่าสาเหตุที่ผักและผลไม้สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงนั้น อาจไม่ได้เกิดจากการที่ผักและผลไม้มีส่วนประกอบของโฟเลตสูงเท่านั้น

หากแต่มีวิตามินและคุณสมบัตินี้ที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระและ  
ใยอาหาร จึงเกิดการศึกษามากมายเพื่อสนับสนุนสมมติฐาน  
นี้<sup>75, 76</sup>

อย่างไรก็ดี ผลจาก meta-analysis ของการศึกษาที่เป็น  
cohorts และ case-controls รวมทั้งการศึกษาที่เป็น RCTs พบว่า  
การรับประทาน  $\beta$ -carotene หรือวิตามินเอ, ซี, ดี, อี และ  
ใยอาหารเพิ่มขึ้นไม่เปลี่ยนแปลงอุบัติการณ์การเกิด adenomatous  
polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและมะเร็งลำไส้ใหญ่และ  
ไส้ตรง<sup>77-82</sup>

แต่มีแนวโน้มว่าวิตามินอีอาจลดอุบัติการณ์การเกิด  
โรคมะเร็งไส้ตรงในผู้หญิง โดยอาจสัมพันธ์กับระดับของฮอร์โมน  
เอสโตรเจนในร่างกาย<sup>83</sup>

สรุป ในปัจจุบันไม่มีการศึกษาที่เป็น RCTs ที่สนับสนุน  
สมมติฐานเรื่องวิตามินหรือใยอาหาร ทั้งที่เป็นส่วนประกอบใน  
อาหาร และที่รับประทานเพิ่มในการป้องกันการเกิด adenomatous  
polyps ของลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

#### 6. สารอื่นๆ

ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงสารหลายชนิดที่อาจเป็น  
สารป้องกันการก่อมะเร็ง เช่น ursodiol, eflornithine, oltipraz,  
curcumin, DFMO, sphingomyelin<sup>84</sup> รวมทั้ง heparin ที่กล่าวว่า  
อาจสัมพันธ์กับอัตราการตายจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง<sup>85</sup>

#### สรุป

ยาแอสไพรินสามารถใช้เป็น secondary prevention ของ  
adenomatous polyps ใน sporadic polyps ส่วนยา sulindac และ  
ยา celecoxib สามารถลดจำนวนและป้องกันการเกิด adeno-  
matous polyps ในผู้ป่วยโรค FAP ได้

ในปัจจุบันไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่เป็น RCTs ที่พิสูจน์  
ให้เห็นว่าการรับประทานโฟเลต, แคลเซียม, ฮอร์โมนเพศหญิง  
ทดแทน, วิตามิน, สารต้านอนุมูลอิสระหรือใยอาหาร สามารถ  
ลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps หรือมะเร็งลำไส้  
ใหญ่และลำไส้ตรงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากนี้การใช้สารป้องกันการก่อมะเร็งจะไม่สามารถ  
ใช้เพื่อทดแทนการตรวจคัดกรองโรคได้ แม้จะมีข้อมูลว่าสาร  
บางชนิดสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด adenomatous polyps  
ได้ก็ตาม แต่ยั้งหาข้อสรุปไม่ได้ในปัจจุบันเกี่ยวกับสารป้องกัน  
การเกิดมะเร็ง ซึ่งจำเป็นต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

#### เอกสารอ้างอิง

1. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960-8.
2. Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer* 1999; 86:2551-63.
3. Kakizoe T. Chemoprevention of cancer-focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:421-42.
4. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the melbourne colorectal cancer study. *Cancer Res* 1988;48:4399-404.
5. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:879-80.
6. Chau I, Cunningham D. Cyclooxygenase inhibition in cancer- a blind alley or a new therapeutic reality? *N Engl J Med* 2002;346:1085-7.
7. Herendeen JM, Lindley C. Use of NSAIDs for the chemo- prevention of colorectal cancer. *Ann Pharmacol* 2003; 37:1664-74.
8. Levin B. Potential pitfalls in the use of surrogate endpoints in colorectal adenomas chemoprevention. *J Nalt Cancer Inst* 2003;95:697-9.
9. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993;72:1171-7.
10. DuBois RN, Giardiello FM, Smalley WE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eicosanoids, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:773-91.
11. Muir KR, Logan RFA. Aspirin, NSAIDs and colorectal cancer - what do the epidemiological studies show and what do they tell us about the modus operandi? *Apoptosis* 1999;4:389-96.
12. Shaheen NJ, Staus WL, Sandler RS. Chemoprevention of gastrointestinal malignancies with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer* 2002;94:950-63.
13. Tangrea JA, Albert PS, Lanza E, Woodson K, Corle D, Hasson M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use is associated with reduction in recurrence of advanced and non-advanced colorectal adenomas (United States). *Cancer Causes and Control* 2003;14:403-11.

14. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-8.
15. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, MacSweeney F, Conroy RM, Fitzgerald DJ, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254-7.
16. Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet* 2003;362:230-2.
17. Yamazaki RT, Kusunoki N, Matsuzuki T, Hashimoto S. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors show a differential ability to inhibit proliferation and induce apoptosis of colon adenocarcinoma cells. *FEBS Letters* 2002;531:278-84.
18. Giercksky KE. COX-2 inhibition and prevention of cancer. *Best practice & research clinical gastroenterology* 2001;15:821-33.
19. Church RD, Fleshman JW, McLeod HL. Cyclo-oxygenase 2 inhibition in colorectal cancer therapy. *Br J Surg* 2003;90:1055-67.
20. Cutler NS, Graves-Deal R, LaFleur BJ, Gao Z, Boman BM, Whitehead RH, et al. Stromal production of prostacyclin confers an antiapoptotic effect to colonic epithelial cells. *Cancer Res* 2003;63:1748-51.
21. Piazza GA, Alberts DS, Hixson LJ, Paranka NS, Li H, Finn T, et al. Sulindac sulfone inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats without reducing prostaglandin level. *Cancer Res* 1997;57:2909-15.
22. Stack E, DuBois RN. Role of cyclooxygenase inhibitors for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:1001-10.
23. Maier TJ, Schilling K, Schmidt R, Geisslinger G, Grosch S. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-dependent and -independent anticarcinogenic effects of celecoxib in human colon carcinoma cells. *Biochem Pharmacol* 2004;67:1469-78.
24. Berman KS. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2466-7.
25. Keller JJ, Offerhaus GJA, Drilenburg P, Caspers E, Musler A, Ristimaki A, et al. Molecular analysis of sulindac-resistant adenomas in familial adenomatous polyposis. *Clin Cancer Res* 2001;7:4000-7.
26. Zhang T, Fields JZ, Ehrlich SM, Boman BM. The chemopreventive agent sulindac attenuates expression of the antiapoptotic protein surviving in colorectal carcinoma cells. *JPET* 2004;308:434-7.
27. Allison MC, Howatson AG, Torrance CJ, Lee FD, Russell RI. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992;327:749-54.
28. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
29. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998;280:1930-5.
30. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-99.
31. Rahme E, Barkun AN, Toubouti Y, Bardou M. The cyclooxygenase-2-selective inhibitors rofecoxib and celecoxib prevent colorectal neoplasia occurrence and recurrence. *Gastroenterology* 2003;125:404-12.
32. 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;348:891-9.
33. Asano TK, McLeod RS. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
34. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Kereszter R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90.
35. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer ES, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004;140:157-66.

36. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1593-6.
37. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-6.
38. Giovannucci E, Egan KM, Hunter D, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333: 609-14.
39. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the physicians' health study. *Ann Intern Med* 1998;128:713-20.
40. Waddell WR, Ganser GF, Cerise EJ, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg* 1989; 157:175-9.
41. Rigau J, Pique JM, Rubio E, Planas R, Tarrech JM, Bordas JM. Effects of long-term sulindac therapy on colonic polyposis. *Ann Intern Med* 1991;115:952-4.
42. Spagnesi MT, Tonelli F, Dolara P, Caderni G, Valanzano R, Anastasi A, et al. Rectal proliferation and polyp occurrence in patients with familial adenomatous polyposis after sulindac treatment. *Gastroenterology* 1994;106: 362-6.
43. Winde G, Schmid KW, Brandt B, Muller O, Osswald H. Clinical and genomic influence of sulindac on rectal mucosa in familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1156-69.
44. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2002;122:641-5.
45. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C, et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991;101:635-9.
46. Nugent KP, Farmer KCR, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RKS. Randomized controlled trial of the effect of sulindac on duodenal and rectal polyposis and cell proliferation in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1993;80:1618-9.
47. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328:1313-6.
48. Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002;346:1054-9.
49. Winde G, Schmid KW, Schlegel W, Fischer R, Osswald H, Bunte H. Complete reversion and prevention of rectal adenomas in colectomized patients with familial adenomatous polyposis by rectal low-dose sulindac maintenance treatment. *Dis Colon Rectum* 1995;38:813-30.
50. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R, Steele V, Kelloff G, Paulson S, et al. Chemoprevention of colon cancer by specific cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. *Cancer Res* 2000;60:293-7.
51. Phillips RKS, Wallace MH, Lynch PM, Hawk E, Gordon GB, Saunders BP, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50:857-60.
52. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, 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;342:1946-52.
53. FitzGerald GA. Introduction. *Am J Cardiol* 2002;89: 1D-2D.
54. Oshima M, Murai (Hata) N, Kargman S, Arguello M, Luk P, Kwong E, et al. Chemoprevention of intestinal polyposis in the Apc 716 mouse by rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2001;61: 1733-40.
55. Lew JI, Guo Y, Kim RK, Vargish L, Michelassi F, Arenas RB. Reduction of intestinal neoplasia with adenomatous polyposis coli gene replacement and COX-2 inhibition is additive. *J Gastrointest Surg* 2002;6:563-8.



56. Evans JF. Rofecoxib (Vioxx), a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, is chemopreventive in a mouse model of colon cancer. *Am J Clin Oncol* 2003;26(4 Suppl 2):562-5.
57. Yao M, Kargman S, Lam EC, Kelly CR, Zheng Y, Luk P, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 by rofecoxib attenuates the growth and metastatic potential of colorectal carcinoma in mice. *Cancer Res* 2003;63:586-92.
58. Hallak A, Alon-Baron L, Shamir R, Moshkowitz M, Bulvik B, Brazowski E, et al. Rofecoxib reduces polyp recurrence in familial polyposis. *Dig Dis Sci* 2003;48:1998-2002.
59. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004;47:665-73.
60. Ladabaum U, Chopra CL, Huang G, Scheiman JM, Chernew ME, Fendrick AM. Aspirin as an adjunct to screening for prevention of sporadic colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:769-81.
61. Ladabaum U, Scheiman JM, Fendrick AM. Potential effect of cyclooxygenase-2-specific inhibitors on the prevention of colorectal cancer: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2003;114:546-54.
62. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. Chemoprevention comes to clinical practice: COX-2 inhibition in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:1797-8.
63. Yu HJA, Lin KM, Ota DM, Lynch HT. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: preventive management. *Cancer Treatment Reviews* 2003;29:461-70.
64. Paspatis GA. Folate supplementation and adenomatous colonic polyps. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1340-1.
65. Mason JB, Choi SW. The mechanisms by which folate depletion enhances colorectal carcinogenesis: a unified scheme. *Cancer & Nutrition* 2000;4:87-101.
66. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. *J Nutr* 2003;133:3731S-3739S.
67. Bostick RM. Nutrition and colon cancer prevention. *Cancer & Nutrition* 2000;4:67-86.
68. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129:517-24.
69. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
70. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Faivre J. Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000;356:1300-6.
71. Weingarten MA, Zalmanovici, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. 2nd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
72. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12.
73. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and metaanalysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
74. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell A, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991-1004.
75. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78(Suppl):559S-69S.
76. Slattery ML, Curtin KP, Edwards SL, Schaffer DM. Plant foods, fiber, and rectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;79:274-81.
77. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH, Beck GJ, Bond JH, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141-7.



78. Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR, Potter JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1-15.
79. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
80. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-76.
81. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen B, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000;342:1156-62.
82. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000; 342:1149-55.
83. Murtaugh MA, Ma K, Benson J, Curtin K, Caan B, Slattey ML. Antioxidants, carotenoids, and risk of rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159:32-41.
84. Lemonnier LA, Dillehay DL, Vespremi MJ, Abrams J, Brody E, Schmelz EM. Sphingomyelin in the suppression of colon tumors: prevention versus intervention. *Arch Biochem Biophys* 2003;419:129-38.
85. Nash G. Cyclo-oxygenase 2 inhibition in colorectal cancer therapy. *Br J Surg* 2003;90:1610.