

Kanserden Korunma

Uz. Dr.Ahmet DEMİRKAZIK*
Uz.Dr.Handan KARAOĞUZ*

Yapılan çalışmalar, kanserlerin %90 kadarının yaşam tarzı ve çevresel faktörlerle ilişkisi olduğunu göstermiştir (1). Bu nedenle kanser, varsayım olarak, büyük oranda önlenabilir bir olgudur. Kanserini önlemenin odaklandığı noktalar, "kansere yol açtığı düşünülen etkenlerden sakınmak veya bu etkileşimi en aza indirmek ve prekanseröz lezyonların kanserleşmesine engel olmak" şeklinde özetlenebilir.

Sigara kullanımı ve diyet, kanser mortalitesine katkıda bulunan önemli yaşam biçimleridir. Bunlar, kontrol edilebilir faktörlerdir ve kanserden korunma yöntemlerinin önemli noktalarıdır. Sigara kullanımının bırakılmasıyla, kanserden ölümlerin %30'dan fazlasının ortadan kaldırılacağı tahmin edilmektedir.

Kanser mortalitesinin yaklaşık olarak %35'inin ise diyet faktörleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Kanser oluşumunu etkileyen beslenmeyle ilgili mekanizmalar tam olarak ortaya çıkarılmamışsa da, mevcut bulguların ışığında bazı diyet değişiklikleri ile kanser hızı azaltılabilir.

Sigarayı bırakma ve diyet değişikliklerine ek olarak kanserden korunmada yeni bir alan "kimyasal korunma"dır. Bu grupta bahsedilecek doğal veya yapay maddelerin, genetik olarak başlayan ya da karsinogenler etkisiyle sonradan oluşabilecek kanserleri inhibe edebilecekleri veya durdurabilecekleri savunulmaktadır.

Kansere neden olduğu bilinen ve korunulması gereken diğer önemli risk faktörleri radyasyon, mesleki olarak karsinogen etkisinde kalma, bazı ilaçların kullanılması ve yoğun alkol alımıdır.

A. TÜTÜN KULLANIMI VE KANSER

Tütün-kanser ilişkisi, ilk kez 1761 yılında John Hill tarafından bildirilmiştir (2). Bugüne kadar, farklı yöntemler kullanılarak yapılan binlerce preklini ve epidemiyolojik çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiş ve sigara-kanser ilişkisi ayrıntılı olarak gösterilmiştir. Sigaranın kansere neden olduğu kesin olarak kanıtlanmış olduğu için, artık bu konuda tartışılmamaktadır. Akciğer, larinks,

ağız, özefagus kanseri ile ilişkisi kesin olarak saptanmış; mesane, pankreas ve böbrek kanserine de katkıda bulunduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 315.000'den fazla insanın tütün kullanımı nedeniyle kanserden öldükleri ve bu sayının I. ve II. Dünya Savaşı ile Vietnam Savaşındaki Amerikan askeri kayıplarından daha fazla olduğu bildirilmektedir (4).

1. Akciğer Kanseri

1964 yılında 17 milyondan fazla insanı içeren 50 retrospektif ve 8 prospektif çalışmanın toplam sonuçları "U.S. Surgeon General's Report"ta birlikte tartışılmıştır. Prospektif çalışmalarda, doza bağımlı olarak akciğer kanseri mortalite hızının sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Günde 25 sigaradan fazla içenlerde akciğer kanserinden ölüm oranı, sigara içmeyenlere oranla 25 kat daha fazla bulunmuştur (3).

Sigarayla birlikte çevresel ve mesleki nedenlerle (asbeste maruz kalanlarda ve uranyum madeni işçilerinde) akciğer kanseri riskinin daha da arttığı belirlenmiştir (5).

Erkeklerde kanserden ölümlerin başında akciğer kanseri gelmekte, kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1965'den 1985'e kadar sigara içme oranı erkeklerde %51'den %33'e, kadınlarda ise %31.5'dan %28'e düşmüştür. Akciğer kanseri hızında ise erkeklerde 1983 yılına kadar yavaş bir artış sürmüştü, daha sonra bu hız her geçen yıl azalmaya başlamıştır. Kadınlarda ise akciğer kanseri hızı, yavaş artışını sürdürmektedir (3).

2. Larinks Kanseri

Sigara kullanımı larinks kanserinin başlıca nedenidir. Yirmibeşten fazla retrospektif ve 6 büyük prospektif çalışmada bu ilişki gösterilmiştir (3). Prospektif çalışmalarda, sigara içenlerde içmeyenlere oranla larinks kanseri mortalitesi 13 misli daha fazla bulunmuştur. Püro ve pipo içenlerde larinks kanseri riskinin

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, ANKARA

Türkiye Klinikleri dergisinin bu özel sayısında, Onkoloji ve Hematolojide son 10-15 yıl içinde görülen bazı gelişmelere değinilmektedir.

Mortalité istatistiklerine göre, dünyada ve ülkemizde, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm sebebi olan kanser hastalıklarının oluş mekanizmalarını, daha iyi anlamamızı sağlayan ve böylece yeni tedavi perspektifleri doğuran buluşlara tanık olmaktadır. Onkogenler, onkogen ürünleri ve büyüme faktörleri ile ilgili yeni buluşlar birbirini takip ederken tümör büyümesi ve metastaz yapmasında büyük önemi olan anjiyogenez faktörünü inhibe eden fumagillin analoglarının Faz I çalışmalarına başlandığını öğrenmenin heyecanını yaşıyoruz.

immünoterapi konusunda, interlökin-II ve Lenfokin aktive katil hücrelerle, bazı kemoterapiye dirençli kanserlerde alınan başarılı sonuçlar, maalesef aynı başarılı gelişme grafiğini devam ettirememiştir. Bununla birlikte tümör infiltrate edici lenfositler ve bunların etkinliğini artırmayı amaçlayan bazı gen manipülasyonları bu konuda ilerisi için olumlu beklentilerin devamını sağlamaktadır. Ayrıca daha çok hematolojik malignitelerde etkinliği gösterilen interferonun sınırlı başarısını da gözardı etmemek gerekir.

Kanser kemoterapisinde de her geçen gün yeni birtakım ilaçlar devreye girmektedir. Bunlardan bazıları eski ilaçların derivesi olup toksisiteyi daha az ve/veya etki spektrumları daha farklı olmaktadır (Epirubisin, ifosamid gibi). Meme, över ve muhtemelen akciğer kanserlerinde etkili bir ilaç olan Taksolün de yakında kullanıma arz edilmesi beklenmektedir. Eski ve yeni ilaçların muhtelif kombinasyonlarda kullanılmasıyla bazı kanserlerde hiç umulmayan başarılı sonuçlar da alınabilmektedir. Nitekim kemoterapiye dirençli meme kanserli hastalarda sisplatin ve vepesid kombinasyonu ile aldığımız olumlu sonuçlar uluslararası literatüre geçen bir örnektir.

Bir taraftan kemoterapide daha başarılı sonuçlar alınıp toksisitesi daha az ilaçlar üretilirken, diğer taraftan hastaları bezdiren önemli bir yan etki olan bulantı ve kusma problemini çözmeye yönelik ondansetron gibi ilaçlar, granulositopeni problemini çözmeye yönelik G-CSF ve GM-CSF gibi koloni stimule edici faktörler uygulamalarda büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Ancak bu ilaçların ekonomik yönden hastalarımıza ve ülkemize önemli bir yük getireceğini düşünerek endikasyonları doğru koymamız gerekmektedir.

Son dekada kemoterapide ilaç dirençliliğini iyi anlamamızı sağlayan "multi drug rêsistance" (MDR) geni ve bunun ürünü olan p-glikoprotein bulunması, bu direnci yenmeyi amaçlayan çalışmaları başlatmıştır. Bu amaca yönelik olarak kullanılan verapamil ve benzeri ilaçlar, toksik etkileri nedeniyle kullanımda güçlük arz etmektedirler. Bir immün baskılayıcı olan ve organ transplantasyonunda kullanılan siklosporin-A'nın güçlü bir p-glikoprotein inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilacın etoposid etkinliğini artırdığını gösteren invivo çalışmalar sevindirici olup, diğer ilaçlarla birlikte kullanımına yönelik araştırmaları teşvik etmektedir.

Son 15 yılda, çocukluk akut lenfoblastik lösemilerinde daha etkili kemoterapi uygulamalarıyla, yetişkin akut lösemilerinde de kemik iliği transplantasyonu (KİT), ile daha başarılı sonuçlar alınması diğer bir sevindirici gelişmedir. Ancak, KİT'in çok pahalı bir tedavi yöntemi olması ve selektif bir grup hastaya uygulanabilmesi, global olarak akut lösemili hastaların prognozunda önemli bir iyileşmeye yol açmasına engeldir. Son 5 yılda bu tedaviye alteme ve daha ekonomik olabilen erken intensifikasyon tedavilerinin, KİT kadar etkili sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Bu uygulamalarda tam remisyona giren akut lösemili hastalara, erken dönemde yüksek doz Ara-C ve daunamisin uygulanmaktadır.

Solid tümörlerde de onkogenlerle ilgili çalışmalar, birtakım prognoz göstergesi olabilecek onkogenlerin bulunmasına yardımcı olmuştur. Meme kanserli hastalarda, Her-2 neu (c-erbB-2) onkogeninin prognoz belirleyici olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır. Ayrıca bu onkogenin aşırı etkinliğinin kemoterapi direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Katepsin D, proliferatif aktivite ve DNA analizi, klasik prognostik faktörlere ek yeni potansiyel faktörlerdir. Solid tümörlerden mide kanseri, Türkiyede en sık rastlanan gastrointestinal kanser türüdür. Muhtemelen doğu ve güneydoğu bölgelerimizde batı Anadoluya göre daha sıktır. Bu kanser türüyle ilgili epidemiyolojik, erken tanı ve tedavi konulu araştırmalara ihtiyaç vardır.

Daha çok bazı jinekolojik kanserlerde ve oral kanserlerde uygulanan brakiterapi yeni bir radyoterapi uygulaması olmamakla birlikte tedavi etkinliğini artıracak bir yöntemdir. Gene tümörde kemoterapi ve radyoterapi duyarlılığını artırmayı amaçlayan hipertermi uygulamaları da son 20 yıldır araştırma safhasında olup rutin uygulamaya geçmesi için sağkalımı olumlu etkilediğini gösteren kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kanser tanısı ve tedavisi, yetişmiş insan gücü yönünden ve ekonomik olarak külfetlidir. Bu bakımdan ülke çapında büyük harcamalar yapılırken, bütün kanserlerin %30'unda ve ülkemizde erkeklerin kanserlerinin yaklaşık %50'sinde neden olduğu bilinen sigara ile mücadele konusunda başta biz sağlık mesleği mensupları olmak üzere devletin umursamazlığı üzücüdür. Toplum ve devleti yönlendirmede doktorlara büyük sorumluluk düşmektedir.

Yeni yılda en iyi dileklerimizle...

sigara içenlerle benzer olduğu saptanmıştır. Sigara içimiyle birlikte alkol kullanılması, sinerjistik olarak larynx kanseri riskini %50'den fazla artırdığı belirlenmiştir (3).

3. Ora! Kanser

Oral kavite kanserlerinin başta gelen nedeni sigaradır. Günde 25'den fazla sigara içenlerde, hiç içmeyenlere oranla oral kanser mortalitesinin 5.5-33 kez daha yüksek olduğu bildirilmektedir (3). Akciğer ve larynx kanserlerinde olduğu gibi günde içilen sigara ile orantılı olarak riskin arttığı, alkol kullanımının da sinerjistik olarak riski artırdığı gösterilmiştir (6).

4. Özefagus Kanseri

Sigara içenlerde içmeyenlere göre 6 misli daha fazla görülmektedir. Burada da risk doza bağlıdır ve alkol kullanımının sinerjistik olarak riski artırdığı belirlenmiştir (7).

5. Diğer Kanseler

Sigara içiminin, mesane, böbrek ve pankreas kanserinin oluşumuna katkıda bulunduğu, ayrıca serviks ve mide kanseriyle de ilişkisi olduğu bildirilmiştir (3).

Tütünün Diğer Kullanım Yolları

Tütün çiğnenmesi ve enfiye çekilmesinin de, içinde bulundurdukları güçlü karsinojenler nedeniyle (nitrozaminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi) başta oral kanserler olmak üzere, üst solunum ve sindirim yolu kanserlerine neden oldukları öne sürülmektedir (8).

Sigara Dumanına Maruz kalma

Sigara içmedikleri halde içilen ortamda bulunanlara riskin artmış olduğu bilinmektedir (3).

Sigara Kullanımının Önlenmesi ve Sigaranın Bırakılması

Randomize çalışmalardan elde edilen bulgular, sigarayı bıraktıran yöntemlerini uygulayan doktorların %5-20 oranında başarılı olduklarını göstermiştir.

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından 1984'den 1989'a kadar sürdürülen 5 büyük çalışmada, doktorlar (ve dişhekimleri) ile personelleri, hastalarına sigarayı bıraktırmaları konusunda eğitilmişlerdir. Çalışmanın özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların sigarayı bırakma oranları %2-17 bulunmuştur. Yoğun program uygulanmasının (vizit sayısının artırılması, nikotin sakızının etkili dozda verilmesi gibi) veya "hastaların sigarayı terketmelerinin en önemli sorunları gibi gösterilmesinin" başarıyı artırdığı belirlenmiştir (1). Çalışma sonuçları, doktor dışında ara örgütlerin sigarayı bırakma uyarılarını güçlendireceğini düşündürmektedir.

Tablo 1. Amerikan ulusal kanser enstitüsü sigarayı bırakma çalışması

Amaç	Sigara içme prevalansını azaltmak amacıyla doktor ve diş hekimleri için yöntem geliştirmek
Çalışma sayısı	5
incelenen yöntemler	Nikotin sakızı Eğitim Destek ve hatırlatma sistemleri Nüksün önlenmesi "self-help"
Çalışma alanları	Halk klinikleri Özel muayenehaneler Asistan eğitim programları 107554
Hasta sayısı	6091
Doktor sayısı	1984- 1989
Çalışma süresi	%2 ile %17 arasında değişen sigarayı bırakma oranına ulaşıldı
Çalışma sonucu	

Tablo 2. Doktor yardımıyla sigarayı bırakma programının temel özellikleri

Hastanın ilk başvurusu ve takibi

Sigara içme miktarının belirlenmesi (başlangıçta)
Takiplerde, halen içilen sigaranın kaydedilmesi (6-12 ayda bir)
Sigara hikayesi ve bırakma isteği
(mümkünse, takiplerde de kaydedilmeli)

Doktorun yapabilecekleri

Hastanın sigarayı bırakma isteği ve riskleri belirlemek
Sigara içmenin zararlarını ve bırakmanın yararlarını anlatmak
Sigarayı bırakmayı önermek
Bırakma için kesin tarih belirlemek
Bırakma planı açısından hastaları sınıflamak

Diğer personelin yapabilecekleri

Çalışma yeri kaynaklarını belirlemek
Bırakma planını gözden geçirmek
Nikotin sakızı kullanımını açıklamak (gerekliyorsa)
"Self-help" materyallerini açıklamak
Hastaya, takip programı vermek

Hastanın takibi

Hastaların planlarındaki değişiklikleri yakın izlemek
Sigara içme durumunu her vizitte kaydetmek
Nüks olanlara yeniden tedavi planlamak
Hastanın muayene edildiği çevre

"Sigara içilmeyen bir yer" olmalı (personel ve hastalar)
Sigara içme eğitimiyle ilgili materyal bulundurulmalı

Hastaya En İyi Tavsiye Nasıl Verilir?

Önerilen sistemli yaklaşım, Tablo 2'de gösterilmiştir (1,3). Hastaların sigara içme öyküleri, sigarayı bırakmaya ne kadar istekli oldukları başlangıçta kaydedilmelidir. Sigaranın tehlikeleri ve mutlaka bırakılması gerektiği anlatılmalıdır. Mümkünse, hastanın kişisel yaşam planlarına göre "sigarayı bırakma tarihi" belirlenmelidir.

Sekreter ve hemşire gibi bu konuda eğitilmiş personelin yardımı, doktorun başarısını artırmaktadır. Gere-

kişie telefonla aramak veya hastayı mektupla çağırarak, hastanın devamını sağlayarak başarı oranına katkıda bulunmaktadır.

Sigarayı bıraktırma konusunda doktorlara yardımcı olacak çok sayıda kaynak vardır. Amerikan Ulusal Kanseri Enstitüsünün 1989 yılında yayınladığı "Sigarayı bırakmaları için hastalara nasıl yardım edersiniz" isimli kitap ve bu tür diğer kitaplar, diğer klinik personeli için eğitim kitapları, video filmler ve diğer materyaller (yapışkan çıkartmalar, bekleme odası materyalleri gibi) bu konuda yardımcı olacaktır (3).

Doktorun rolü yalnızca klinik uygulamaları ile kalmamalı, toplum üzerinde de birkaç yolla etkili olmaya çalışılmalıdır (Gazetelerde sigarayı bırakma konusunda yazılar çıkarmak, kurumlarda düzenlenecek sigarayı bırakma kampanyalarına destek olmak gibi) (9).

B. DİYET VE KANSER

Çeşitli çevresel etkilere genetik duyarlılığın sonucu olarak birçok kanserin ortaya çıktığına ilişkin kanıtlar mevcuttur. Ondokuzuncu yüzyıl ortalarında kanser göreceli olarak seyrek görülürken, endüstriyel devrime paralel olarak kanser insidansında artış dikkat çekmektedir (10). Göç çalışmaları da çevresel faktörlerin etyolojideki önemine ışık tutmaktadır. Japonya'dan Havai'ye göç eden kadınlarda ikinci jenerasyonda meme kanseri artarken mide kanserinin azaldığı belirlenmiştir (11). Bu göçmenlerde sıklıkla önemli oranda diyetin değiştiği, alkol kullanımının arttığı, sigara ve ilaç alışkanlığının ortaya çıktığı, oral kontraseptif kullanmaya başladıkları saptanmıştır. Bunlardan birisinin veya kombinasyonlarının kanser riskinin artmasından sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Akciğer kanserinde en önemli sebep olarak sigara kullanımı, karaciğer kanserinde önemli neden olarak alkol alımı belirlenmesine rağmen, yiyeceklerde bir tek besini kanser nedeni olarak suçlamak mümkün olmamaktadır (11). Kanseri riskini azaltmak için meyva, sebze ve bütün tahılları (yüksek oranda lif bulunduran yiyecekleri) daha fazla alırken, diyetteki yağ alımını azaltmak, alkolü kısıtlamak ve kişinin boyuna göre uygun kilosunda kalmasını sağlamak önerilmektedir (1,11).

1. Kalori Ve Kanseri

Diyetin etkisini deneysel olarak göstermek çok güç olmaktadır, insanlarda etik olarak mümkün olmayan deneysel çalışma tipi, hayvan deneylerinde de sorunları doğurmaktadır. Çalışmada yağ alımını düşürmek, kaçınılmaz olarak ya kalori alımını düşürmeyi gerektirmekte ya da kaloriyi sabit tutmak için karbonhidratı artırmayı zorunlu kılmaktadır. Örnek bir hayvan deneyinde 4 grup oluşturularak yağ ve kalorisinin etkisi incelenmiştir. Yüksek yağ/yüksek kalori, yüksek yağ/düşük kalori, düşük yağ/yüksek kalori ve düşük yağ/düşük kalorigen kalorigen oluşan gruplardan son grupta (düşük yağ/düşük kalori) kanser insidansının ortadan

kalktığı gözlenmiştir (12). Başka bir çalışmada, yaşamlarının erken döneminde (3-6 ay) kalori kısıtlanan hayvanlarda daha sonraki beslenmelerine bakılmaksızın kanser insidansı düşük bulunmuştur (13).

Kalori etkisinin mekanizmasını anlayabilmek için normal hücreleri incelemek gerektiği düşünülmüştür. En yaygın kanserin epitelyal dokudan kaynaklandığı bilinmektedir. Bunun nedeni, bu dokuda doğal hücre ölümünün ve bunu izleyen yeni hücre yapımının çok olmasıdır. Mitoz sırasında hücre, uyarıcılara (promoters) çok duyarlı olmakta, bir veya daha fazla hücrede oluşacak kalıcı hasar sonrası, kanser hücrelerinin gelişeceği düşünülmektedir. Herhangi bir dokudaki bölünen hücre sayısının da iki değişkenli bir fonksiyon (dokuyu oluşturan toplam hücre sayısı ve dokuyu oluşturan hücre bölünme hızı) olduğu bildirilmektedir (10).

Normal kolonda hücre bölünme hızı arttıkça, kanser riski yükselmektedir. Normal kolon biyopsilerinde in vitro timidinle işaretlenme oranı yüksek olanlar, normalere göre kolon kanseri için risk altında sayılmaktadır (14). Büyüme fonksiyonu olarak bir organdaki toplam hücre sayısı hiperplazi ve hipertrofi olmak üzere iki fazda incelenmektedir. Primer hücre çoğalmasının erken dönemine hiperplazi, daha sonra gelişebilecek hücre genişlemesine hipertrofi denilmektedir. Sıçanlarda, beyin ve akciğerde maksimum hücre sayısına 14 günde ulaşıldığı halde, kalpte maksimum hücre sayısına 65 günde erişilememekte, kolonda ise 6-8 haftada bu dengeye ulaşmaktadır, insanlarda ise, beyin hücreleri çoğalması doğumdan sonra 18. aya kadar artmaktadır (10,15). Ancak, insanda diğer organlara ait benzer bilgi yoktur.

Alınan kalorisinin herhangi bir organda hücre hızını değiştirebildiğini gösteren pek çok bulgu vardır. Yaşamlarının ilk 3 haftasında kalori kısıtlanan hayvanların kolonlarının daha kısa (dolayısıyla toplam kolon hücresi daha az) olduğu ve bunlarda spontan tümör gelişme riskinin daha düşük bulunduğu saptanmıştır (13,16). Bu bulgulara dayanarak, herhangi bir epitelyal dokuda hücre bölünme hızının, alınan kalori ile doğru orantılı olduğu ve kalori kısıtlanmasının ise, bölünen hücre sayısında azalmaya neden olacağı için, kanser riskini düşüreceği öne sürülmektedir (17). İnsanlardaki yeni çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir, insanlar boylarına göre ayrıldıklarında, boyları ile orantılı olarak kolon ve meme kanseri riski artmaktadır. En uzun boylular, en kısa boylulara göre iki misli risk altında bulunmuştur (18).

Eğer bu teori doğruysa, pratik sonuçları şöyle özetlenebilir. Birincisi, yüksek kalori alımı yalnız kardiyovasküler hastalıkları değil, kanser riskini de artırmaktadır, ikincisi, erişkinde kalori alımını azaltmak veya harcanmasını artırmak, riski azaltacaktır. Üçüncüsü, bebeklik ve çocuklukta aşırı beslenme yalnızca daha sonraki obeziteye değil, daha sonraki kanserlere de neden olacaktır. Dördüncüsü, diğer nütrisyon faktörleri de kanser riskini artırabilir; fakat, kalorisinin etkisi onlardan bağımsızdır (10).

2. Diyetteki Yağ ve Kanser

Multidisipliner yaklaşımla; coğrafik patoloji, göçmen çalışmaları, metabolik epidemiyoloji, spesifik kanserler için kullanılan hayvan modelleri ve özellikle bu yaklaşımların birarada kullanılması ile (in vitro çalışmalar dahil) nütrisyonel karsinogeneziste yağ miktarı ve tipi araştırılmaktadır (Tablo 3) (19). Yağın fazlaca alınması, ilk olarak yüksek kalori alımının kanser etkisini düşündürmekteyse de, zeytinyağı gibi monoansatüre yağların fazlaca alınmasının kanser oluşumunu artırmadığı gözlenmiştir. Poliansatüre yağlarda ise şaşırtıcı sonuçlar alınmıştır, ra-6-poliansatüre yağların (aynı kalorige), kuvvetli olarak kanseri uyarıcı etkiye (promotion) sahip olduğu belirlenirken, yine aynı kalorige ω -3-poliansatüre yağların ise belirgin olarak koruyucu etkiye sahip oldukları öne sürülmektedir. Bu farklılıklar kısmen anlaşılmıştır. Çünkü yağ asitleri, prostoglandin sentez ve metabolizmasında farklı etkilere sahiptir (19). Karbonhidrat kullanımına bağlı yüksek kalori alan obez popülasyonlarda meme kanseri riski yüksek bulunmamıştır. Postmenopozal meme kanserinde de obezitenin bir risk faktörü olmadığı öne sürülmektedir (20). Vücudun üst kesimlerinde yağ depolanması ile, karın ve kalçada yağ depolanması şeklinde olan obezitelere farklı risk bulunmuştur (21).

Yağ kalorisinin en uygun oranı konusundaki tartışmalar benzer sonuçlara ulaşmıştır. Amerikan Kalp Birliği, %40-45'de alışılmış yağ oranını %30-33'e indirmeyi ve protein/şeker oranını 0.3'den 1'e çıkarmayı önermektedir. "Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences"den bir grup konsültan da kanser

riskini azaltmak için benzer öneride bulunmaktadırlar. Bu düzey, Amerikan Kanseri Topluluğu ve Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından da %30 olarak benimsenmektedir. Acaak, yeni araştırmalar yağ kalorisinin %20 olmasının daha uygun olduğu konusunda güçlü kanıtlar ortaya koymaktadır (19). Değişik karsinogenlerin kullanıldığı birkaç hayvan çalışmasının sonuçları, diyetteki yağ seviyesi 5'den %20 veya 24'e artırıldığında kimyasal olarak uyarılan karsinogenezisin arttığını göstermektedir. Bu artışın; domuz, siğir ve mısırozü yağı kullanıldığında %40-50 kadar olduğu belirlenmiştir (1).

Diyette lif oranının yüksek olması, kolon kanserinde koruyucu etkiye sahiptir. Ayrıca meyva ve sebzeler, kimyasal koruyucu maddeler de içermektedirler. Aynı zamanda bu besinler doygunluğu sağlayarak kalori alımını, özellikle de yağ alımını azaltmaktadırlar (19,22).

Bazı çalışma sonuçları, yağ nedeniyle uyarılan kolon kanserinde bir etken olarak, artmış safra asidinin barsak irritanı olarak rol oynadığını düşündürmektedir (1).

Diyetteki kalsiyumun koruyucu etkisi ise, epitelyal hücre farklılaşmasını uyarıcı etkisi yanında, yağ inaktivatörü olarak etki göstermesiyle ortaya çıkmaktadır (23).

3. Diyetteki Lif ve Kanserden Korunma

Çok sayıda çalışmada, yüksek lifli diyetin kolon kanserine karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (1,3,24), Epidemiyolojik çalışmalar, hastaların önceden aldıkları diyeti incelemeye yönelik olduğu için, liften

Tablo 3. Diyetteki yağın kanser oluşumuna etkisi

Hastalık	Risk Faktörü	Mekanizma	Koruyucu Elementler	Mekanizma
Endokrin ilişkili kanserler: prostat, meme, over	Toplam diyet yağı (doymuş+ ω -6 poliansatüre lipidler)	Çok faktörlü: hormonal denge, membran ve hücre içi etkiler	Monoansatüre yağ (zeytin yağı) ω -3 poliansatüre yağlar orta zincirli trigliseridler Tahıl lifi ve pektin	Hormon metabolizmasında nötral etki Hormon metabolizmasında koruyucu etki Karbonhidrata eşdeğer kalori Hormonların enterohepatik siklusunu etkiler
Endometrial kanser	Yukarıdakilerin aynısı ve aşırı vücut ağırlığı	Yağ estrojen üretir		
Kolon kanseri (proksimal)	?	?	?	?
Kolon kanseri (distal)	Endokrin ilişkili kanserlerin aynısı	Kolesterol biyosentezi ve safra yapımı, artmış hücre bölünmesi	Tahıl tipi Kalsiyum tuzları	Gaita kitlesini artırır uyarıcıları seyreltir safra ve yağ asitlerini bağlar Barsak hücre bölünmesini azaltır
Rektal kanser	Alkollü içkiler özellikle bira	Rektal hücre bölünmesi artar?	?	?
Pankreas kanseri	Endokrin ilişkili kanserlerle aynı; Sigara içimi	?	?	?

zengin besinler dışında diğery yiyecek türlerinin de (yağ miktarı gibi) araştırılması gerekmektedir. Yeni çalışmalar, diyet-kolon kanseri ilişkisi dışında, diyet ve diğery gastrointestinal kanserler, meme, över, endometrium kanseri ile de ilişki göstermiştir (24,25). Epidemiyolojik çalışmalar şöyle sınıflanabilir: Uluslararası, yöresel, metabolik, vaka kontrol ve kohort. 1980'den beri, lif içeren yiyeceklerle kolon kanseri ilişkisini araştırıan 32 önemli çalışma mevcuttur. Bunların 25'inde zit ilişki gösterilmiştir. Yedi vaka-kontrol çalışmasının 6'sı meme kanseri ile zengin lifli diyet arasında zit ilişki göstermiştir (24).

Lifin Tanımı

Sindirir enzimlerine dirençli olan bitki kısımlarıdır. Polisakkarid polimerleri ve ligninden oluşurlar. Kimyasal yapılarına göre diyetdeki lifler yedi gruba ayrılır: Sellüloz, hemisellüloz, pektin, sakız, zambk, algal polisakkaridler ve lignin. Diyetdeki lifler, sudaki çözünürlüklerine göre de 2 grupta incelenir. Lifin sudaki çözünürlüğünün, kolonda liflerin bakteriyel fermentasyon oranına karşılık geldiğı öne sürülmektedir. Sellüloz, lignin ve

Tablo 4. Bazı yiyeceklerde suda çözünebilen, çözünmeyen ve toplam lif miktarları (100 gram yiyecekte gram olarak)

	Çözünebilen	Çözünmeyen	Toplam Diyet Lifli
Meyvalar			
Elma	0.7	1.1	1.8
Muz	0.7	1.0	1.7
Üzüm	0.7	0.9	1.6
Portakal	1.2	1.2	2.4
Şeftali	0.8	1.3	2.1
Armut	0.7	2.1	2.8
Erik	0.7	1.0	1.7
Kuru erik	2.5	6.2	8.7
Kuru üzüm	3.5	6.2	9.7
Çilek	0.9	1.5	2.4
Sebzeler			
Kara lahana	0.9	1.6	2.5
Lahana	0.9	1.1	2.0
Havuç	0.8	1.6	2.4
Karnabahar	0.7	1.2	1.9
Bezelye (taze)	0.5	5.0	5.5
Biber	0.9	1.0	1.9
Salatalık	0.4	0.7	1.1
Marul	0.4	0.8	1.2
Patates	0.4	1.0	1.4
Ispanak	0.4	0.9	1.3
Domates	0.6	0.8	1.4
Tahıl Ürünleri			
Mısır gevreğı	0.4	5.0	5.4
Pirinç	0.5	4.5	5.0
Yulaf	0.7	4.2	4.9
Buğday ekmeğı	0.8	2.7	3.5
Buğday kepeğı	1.2	36.3	37.5
Makarna	1.0	2.0	3.1

bazı hemisellülozlar genellikle suda çözünmezler ve fermente edilemezler. Tablo 4'de bazı yiyeceklerdeki lif oranları gösterilmiştir (24).

Diyetteki Lifin Fizyolojik Etkileri

Diyetteki lif, etkisini alımından atılımına kadar sürdürür. Lif, gastrointestinal sistemin normal fonksiyonunu devam ettirebilmesi için gereklidir. Bu etki, lifin hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerine bağlıdır (24). Lifin fermente edilemeyen kısmı, gaitada su tutarak kalın barsak fonksiyonunu düzenlemektedir. Böylece, buğday kepeğı gibi yüksek oranda fermente edilemeyen lif bulunduran yiyecekler, gaita ağırlığını, defakasyon sıklığını artırır ve gastrointestinal sistem geçiş zamanını kısaltır (26).

Fermente edilebilen lifler de, muhtemelen mikrobiyal çoğalmayı artırarak, barsak fonksiyonunu düzenlemesine yardımcı olur. Elma ve havuç için bu durum gösterilmiştir (27). Artan bakteriyel kitle, yaklaşık olarak gaita kitlesinin yarısını oluşturmakta ve barsak geçiş zamanı kısaltmaktadır (28).

Kanser Mekanizması

Kolon

Çok sayıda çalışma göstermiştir ki; yağ, kolon kanseri oluşumunu uyarırken, lif bu oluşumu nötralize etmektedir (29). Yağın, kolondaki safra asitlerini artırarak kanseri uyardığı düşünölmektedir. Kolon bakterileri, safra asitlerini ikincil safra asitlerine (litokolik asit gibi) çevirmektedirler. Sıçan deneylerinde, bu ikincil safra asitlerinin intestinal kript hücrelerinin proliferatif aktivitesini değiştirerek tümör oluşumunu uyardıkları gösterilmiştir (30). Ayrıca, diyetdeki yağ miktarı, barsak lümenindeki serbest yağ asidi konsantrasyonunu doğrudan etkileyerek barsak mukoza hasarına o oranda katkıda bulunmaktadır (24).

Yağ tarafından oluşturulan bu etkileri, liflerin birkaç mekanizma ile azalttığı öne sürölmektedir: Karsinojenlerin dilusyonu, geçiş zamanının kısalması, gaita pH'sının azalması, kimyasal bağlanma ve gaita bakteri metabolizmasında değişiklik (31). Kolonun anaerobik bakterilerinin fermente etmediğı lifler su tutarak fekal kitleyi artırmakta ve potansiyel karsinojenler seyrelmektedir. Artmış olan kitle de geçiş zamanını kısaltmakta ve kolon mukozasıyla temas süresi azalmaktadır (32).

Diyetteki lif, kolondaki anaerobik bakteriler tarafından fermente edildiğinde kısa zincirli yağ asitleri (asetat, bütirat, propiyonat) oluşmaktadır. Bütirat, kolon epiteli için başlıca enerji kaynağıdır ve in vivo olarak normal kolon mukozası idamesinde önemli rol oynamaktadır. Bütiratın, in vitro olarak da tümör oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (33).

Kısa zincirli yağ asitleri, kolon pH'sını düşürmektedir. Kolon kanserinin, yüksek fekal pH ile korelasyon gösterdiği ve yüksek pH'da, safra asitleri ile yağ asitlerinin solüsyon halinde olduğu belirlenmiştir. pH

düştüğünde ise, asitler protonlu şekillerine çevrilerek, kolondaki kalsiyum ve diğer tuzlara bağlanmakta ve böylece kolon mukozası safra asitlerinden korunmaktadır (34).

Meme Kanseri

Lifler, hormonların biyolojik etkilerini modifiye ederek, hormon ilişkili kanser riskini azaltmaktadır. Yüksek oranda lifli diyet ile beslenen kadınlarda plazma prolaktini ve estradiöl düşük, fekal estrojeni yüksek bulunmaktadır. Bunun nedeni olarak, barsak bakterilerinin lifli ortamda değiştiği, azalmış beta-glukuronidaz aktivitesinin sonucu olarak bağlı estrojenlerin dekonjugasyonunu azalttığı öne sürülmektedir (35).

C. ANTIOKSİDAN MİKRONÜTRİYENTLER VE KİMYASAL KORUNMA

Karotenoidler, vitamin C, vitamin E, selenyum, çinko, bakır, demir ve manganez vücudun başlıca savunma mekanizmalarından birisi olarak serbest radikaller ve reaktif oksijen moleküllerine karşı rol alırlar. Serbest radikaller ve reaktif oksijen molekülleri, endojen olarak metabolik reaksiyonlar; sonucunda ortaya çıkar. Bu moleküllerin çok sayıda (sigara, kirli duman, organik çözücüler, tarım ilaçları gibi) eksojen kaynağı da vardır. Serbest radikaller, membran lipidlerinin doymamış bağlarıyla, denatüre proteinlerle reaksiyona girerler ve nükleik asitleri etkilerler. Reaktif oksijen molekülleri de bu mekanizmalarla hücre hasarı başlatır. Karotenoidler, vitamin C, vitamin E; serbest radikaller ve reaktif oksijen moleküllerini yakalarlar. Selenyum, çinko, bakır, demir ve manganez ise antioksidan enzimlerin önemli komponentleridir (36).

Kanserde antioksidan mikronütriyentin koruyucu etkisi, hayvan çalışmaları ile önemli bir destek bulmuştur. Bununla birlikte, kanseri önlemede mikronütriyentlerin bu rolü, insan çalışmalarında çok açık değildir. Birkaç kanserde yapılan diyet çalışmaları ile meyva ve sebzenin koruyucu rolü destek bulmuştur. Diyetteki karotenoid ve serum p-karoten ile akciğer kanseri arasındaki ilişki birçok çalışmada gözlenmiştir (37). Oral ve özefagus kanserindeki diyet çalışmalarında ve mide kanserindeki diyet ve plazma çalışmalarında vitamin C'nin koruyucu olduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (36). Selenyum, çok sayıda ekolojik çalışmada kanserle zıt ilişkili bulunmuş, fakat gözlem çalışmaları herhangi bir kanserde selenyumun koruyucu etkisine kuvvetli destek sağlamamıştır (38). İnsan kanserlerinde, vitamin E'nin de koruyucu etkisini gösteren kuvvetli destek yoktur (39). Birçok kanserde, antioksidan nütriyentlerin koruyuculuğunu gösteren çalışmalar uyumsuz çıkmaktadır. Bu sonuçlar, mikronütriyentlerin ya gerçekten koruyucu etkiye sahip olmadığını ya da epidemiyolojik çalışmalarda "diyet alımının doğru belirlenmediğini" göstermektedir (36).

Kimyasal Korunma Çalışmaları

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsünde her bir kimyasal koruyucu etken aday, klinik çalışma başlatılmadan önce, bir dizi araştırma çalışmalarından geçmek zorundadır. Bu prelinik araştırmalar, in vitro ve in vivo olarak, aday maddenin etkinliğini ve toksisitesini belirlemek için düzenlenir (40,41).

Klinik çalışmalar, tedavi çalışmalarına benzer kriterler (olgu randomizasyonu, uygun kontrol grubu, doz ve tedavi şeması, yan etkileri izleme, doğru bilgi toplanması ve yorum) uygulanmasını gerektirir. Kimyasal korunma çalışmalarında vakalar şu gruplardan seçilir: Sağlıklı kişiler, yaşam faktörleri nedeniyle yüksek risk altında olanlar (sigara, asbest gibi), preneoplastik lezyonlular ve daha önce bir kanseri tedavi edilmiş olanlar. Tedavi çalışmalarında ise, çalışma grubunu kanserli hastalar oluşturmaktadır. Kanserli hastaların tedavisinde kullanılan ilaçların şiddetli toksisitesi kabul edilebilir olduğu halde, kimyasal korunma çalışmalarındaki etkenin toksisitesi ya hiç olmamalı ya da ihmal edilebilir düzeyde kalmalıdır. Korunma çalışmaları, klinik çalışmalara göre genellikle daha fazla olgu (binlerce) ve daha uzun süre (10 yıl veya daha fazla) gerektirmektedir. Bu nedenle, çalışmanın maliyeti daha yüksek olmaktadır (1,42).

Kimyasal korunma çalışmaları da klinik çalışmalarda olduğu gibi bazı aşamalardan geçmek zorundadır. Faz I çalışmalarında, prelinik çalışmalardan elde edilen bilgiler değerlendirilerek insanlar için güvenilir doz seçilir ve farmokokinetik bilgi (etkili kan düzeyi, dağılım, metabolizma ve atılım) elde edilir. Faz II çalışmaları, genellikle yüksek riskli gruplarda, biyolojik aktivitenin

Tablo 5. Kimyasal korunma çalışmaları

Yer	Hedef Grup	Etkenler
Serviks	Servikaldisplazi	Trans-retinoik asit; folik asit
Kolon	Ailevi polipozis Adenomatöz polip	Vitamin C ve E ile lif; Ca p-karoten ile vitamin C ve E; piroksikam
Akciğer	Kronik sigara içiciler	Folik asit ve vitamin B12; p-karoten ve retinol
Deri	Erkek sigara içiciler Asbestozis Albino Aktinik keratoz Bazal hücreli karsinoma	p-karoten p-karoten ve retinol p-karoten Retinol p-karoten; retinol ve 13-cis-retinoik asit
Meme	ikinci primer (karşı meme)	4-HPR
Baş-boyun	Lökoplaki	p-karoten; cc-tokoferol; p-karoten ve retinol; 13-cis-retinoik asit
	ikinci primer	13-cis-retinoik asit; p-karoten ve retinol
Bütün yerler	Amerikalı doktorlar	p-karoten

taranması esasına dayanır. Faz III çalışmalarında, etken madde daha çok kişiye daha uzun süre verilir (1).

Bu çalışmaların sonunda kanser insidansı belirlenemez. Ancak, prekanseröz lezyonlardaki değişimler ve gelecekteki bir kanserle birlikte olabilecek biyokimyasal, hücresel ve moleküler indeksler saptanır. Örneğin, kolon epitelinde hücre proliferasyonu artışı, kolon kanseri olasılığını artıran bir gösterge olurken, düşük riskli kişilerde epitel daha sessiz olmaktadır. Ailevi kolon kanseri ve ailevi polipozisi olan yüksek riskli gruplarda diyetle ek olarak kalsiyum verilmesinin, ³H Timidin işaretleme ile ölçüldüğünde, kolon hücre hiperproliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (1,14).

Tablo 5, Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından desteklenen ve halen devam eden kimyasal korunma çalışmalarını göstermektedir. Hedeflenen toplulu-

klar, preneoplastik lezyonlular, fazla miktarda sigara içen veya asbeste maruz kalanlar, baş-boyun kanseri ve meme kanseri nedeniyle tedavi edilerek ikinci primer riski olanlar gibi yüksek gruplardır. Oral kavitede prekanseröz lezyonu olan (lökoplaki gibi) hastalarda bu lezyonlar; retinoid veya karotenoid ile tamamen iyileştirilebilmektedir. Yapay bir retinoid olan 13-cis-retinoik asit ve doğal olarak bulunan p-karoten ve vitamin A'da lökoplakiyi ortadan kaldırmaktadır. Bu çalışmalarda, %60-75 klinik cevap bildirilmektedir (1,43).

Karsinogenez biyolojisinin gün geçtikçe daha iyi anlaşılması ile bu konuda yeni yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. "Proto-onkogenlerin tümör destekleyici onkogenlere dönüşme yolu", "tümör baskılayıcı genlerin etki mekanizması" ve "anormal büyüme faktörü cevabı" gibi alanlar, kimyasal korunma girişimlerinin gelecekteki hedefleri olarak düşünülmektedir (1,43).

KAYNAKLAR

1. Greenwald P. Cancer prevention. In: Brain MC, Carbone PP, eds. Current therapy in hematology-oncology. 4th edition. Philadelphia: BC Decker, 1992:203-8.
2. Redmond DE. Tobacco and cancer: The first clinical reports, 1761. N Engl J Med 1970; 282:18-23.
3. Cullen JW. Principles of cancer prevention: Tobacco. In: De Vita VT Jr, Hillman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and practice of oncology. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989:181-95.
4. Pollin W. The role of the additivite process as a key step in causation of all tobacco-related diseases. JAMA 1984;252:2874-75.
5. Selikoff U, Seidman H, Hammond EC. Mortality effects of cigarette smoking among amosite asbestos factory workers. JNCI1980; 65:507-13.
6. Mc Coy DG, Hecht SS, Wynder EL. The roles of tobacco, alcohol, and diet in the etiology of upper alimentary and respiratory tract cancer. Prev Med 1980; 9:622-9.
7. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: Interview study from the Third National Cancer Surgery. INC11977; 58:525-47.
8. Hoffmann D, Adams JD. Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamines in snuff and in the saliva of snuff dippers. Cancer Res 1981; 41:4305-8.
9. Fisher EB, Bishop DB, Mayer JA, et al. The physicians contribution to smoking cessation in the workplace. Chest 1988; 93: 556-65.
10. Winick M. Calories and cancer. Hematol Oncol North Am 1991;5(1):1-6.
11. Coirns J. The cancer problem. Sei Am 1975; 233(5):64-72, 77-8.
12. Boissonneault GA, Elson CE, Pariza MW. Net energy effects of dietary fat on chemically induced mammary carcinogenesis in F344 rats. J Natl Cancer Inst 1986; 76(2):335-38.
13. Ross MH, Bras G. Lasting influence of early caloric restriction on prevalence of neoplasms in the rat. J Natl Cancer Inst 1971; 47(5):1095-1103.
14. Lipkin M. Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer. Their development and application to studies of cancer prevention. Gastroenterology 1987; 92(4):1083-86.
15. Winick M. Changes in nucleic acid and protein content of the human brain during growth. Pediatr Res 1968; 2(5):352-5.
16. Albanes D, Salbe AD, Levander OA, et al. The effect of early caloric restriction on colonic cellular growth in rats. Nutr Cancer 1990; 13(1-2):73-80.
17. Albanes D, Winick M. Are cell number and cell proliferation risk factor for cancer? J Natl Cancer Inst 1988; 80(10):772-4.
18. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, et al. Adults: Stature and risk of cancer. Cancer Res 1988; 48(6):1658-62.
19. Weisburger JH, Wynder EL. Dietary fat intake and cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5(1):7-23.
20. Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, et al. Dietary factors and risk of breast cancer: Combined analysis of 12 case-control studies. J Natl Cancer Inst 1990; 82:561-9.
21. Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, et al. Body fat distribution and breast cancer. In the Framingham study. J Natl Cancer Inst 1990; 82:286-90.
22. Mettlin C. Level of epidemiologic proof in studies of diet cancer with special reference to dietary fat and vitamin A. Prog Clin Biol Res 1988; 259:149-59.
23. Lipkin M, Friedman E, Winower SJ, et al. Colonic epithelial cell proliferation in responders and nonresponders to supplemental dietary calcium. Cancer Res 1989; 49:248-54.
24. Shankar S, Lanza E. Dietary fiber and cancer prevention. Hematol Oncol Clin North Am 1991; 5(1):25-41.

25. Demirer T, İçli F, Uzunalımoğlu O, Küçük O. Diet and stomach cancer incidence. A case-control study in Turkey. *Cancer* 1990; 65:2344-48.
26. Kelsay JL. A Review of research on effects of fiber intake on man. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:142-59.
27. Stephen AM, Cummings JH. Mechanisms of action of dietary fiber in the human colon. *Nature* 1980; 284:283-4.
28. Cransston D, Mc Whinnie D, Collin J. Dietary fiber and gastrointestinal disease. *Br J Surg* 1988; 75:508-12.
29. Kay R. Effects of diet on the fecal excretion and bacterial modification of acidic and neutral steroids, and implications for colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1981; 41:3774-77.
30. Descher EE, Cohen BI, Raicht RF. Acute and chronic effect of dietary cholic acid on colonic epithelial cell proliferation. *Digestion* 1981; 21:290-6.
31. Jacobs LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:747-60.
32. Reddy BS, Sharma C, Simi B, et al. Metabolic epidemiology of colon cancer: Effect of dietary fiber on fecal mutagens and bile acids in healthy subjects. *Cancer Res* 1987; 47:644-8.
33. Jacobs LR. Effect of dietary fiber on colonic cell proliferation and its relationship to colon Ccucinogenesis. *Prev Med* 1987; 16:566-71.
34. Lupton JR, Coder DM, Jacobs LR. Long-term effects of fermentable fibers on rat colonic pH and epithelial cell cycle. *J Nutr* 1988; 118:840-5.
35. Goldin BR, Adlerereutz H, Dwyer J, et al. Effect of diet on excretion of estrogens in pre- and postmenopausal women. *Cancer Res* 1981; 41:3771-73.
36. Dorgan JF, Schatzkin A. Antioxidant micronutrients in cancer prevention. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(1):43-68.
37. Jain M, Burch JD, Howe GR, et al. Dietary factors and risk of lung cancer. Results from a case-control study. Toronto, 1981-1985. *Int J Cancer* 1990; 287-97.
38. Kromhout D. Essential micronutrients in relation to carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:1361-70.
39. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Serum vitamin E and risk of cancer among Finish men during a 10-year follow-up. *Am J Epidemiol* 1988; 127:28-35.
40. Greenwald P. Principles of cancer prevention: Diet and nutrition. In: De Vita VT Jr, Hillman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1988:167-80.
41. Boone CW, Kelloff GJ, Malone WE. Identification of candidate cancer chemopreventive agents and their evaluation in animal models and human clinical trials: A review. *Cancer Res* 1990; 50:2-9.
42. Greenwald P, Nixon DW, Malone WF, et al. Concepts In cancer chemoprevention research. *Cancer* 1990; 65:1483-90.
43. Garewal HS, Meyskens FL. Chemoprevention of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5(1):69-77.