

3. Chemoprävention

3.1. Einleitung

Die Krebsentstehung ist ein langjähriger Prozess, der nach der Initiationsphase häufig über verschiedene Krebsvorstufen (intraepitheliale Neoplasien) bis zum Malignom verläuft. Chronische Entzündungen, Infektionen mit Bakterien und Viren, falsche Ernährung, Alkohol- und Nikotinabusus werden neben anderen Ursachen als Auslöser für die Karzinogenese angesehen (Abb. 3.1).

Die schrittweise Entwicklung bis zum Tumor geht mit einer Akkumulation genetischer Veränderungen einher (Verlust von Tumorsuppressor-Genen, Inaktivierung von Reparaturprozessen, Aktivierung von Onkogenen; Lit. 4). Ein Beispiel ist die Mutation des Tumorsuppressor-Gens APC, eine frühe genetische Veränderung bei der Darmkrebsentstehung.

Ziel der Chemoprävention ist es, diesen Veränderungen entgegenzuwirken und durch den Einsatz von synthetischen Verbindungen (Pharmaka), Naturstoffen oder Nahrungsbestandteilen die Krebsentstehung in normalem Gewebe oder in Krebsvorstufen zu verlangsamen, zu hemmen oder rückgängig zu machen.

Dieses Kapitel soll die Möglichkeiten und Grenzen der medikamentösen Prävention gastrointestinaler Tumoren zusammenfassen.

3.2. Biologische Grundlagen

Sowohl epidemiologische Beobachtungen als auch klinische Studien sprechen für die Möglichkeit der Prävention gastrointestinaler Tumoren durch Nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAR). Angriffspunkt der NSAR ist die Aktivität der Cyclooxygenasen (COX), die aus Arachidonsäure Prostaglandine als Entzündungsmediatoren bilden. Cyclooxygenase-Aktivität wird durch zwei Enzyme vermittelt:

- die COX-1 wird konstitutiv exprimiert, während
- die COX-2 induzierbar ist.

Durch vermehrte Produktion von Hormonen und Wachstumsfaktoren, pro-inflammatorischen Cytokinen, Tumorpromotoren und infektiösen Agentien kommt es im Laufe der Krebsentstehung zur Aktivierung verschiedener Transkriptionsfaktoren und Signalübertragungskaskaden, die schließlich zu einer vermehrten Expression von COX-2 führen. Eine gesteigerte Produktion von Prostaglandinen trägt durch Hemmung der Immunantwort und des programmierten Zelltods (Apoptose) zur Karzinogenese bei. Daneben werden die Zellproliferation, die Neubildung von Blutgefäßen durch vermehrte Expression proangiogener Faktoren sowie die Tumordinvasivität gefördert (Abb. 3.2).

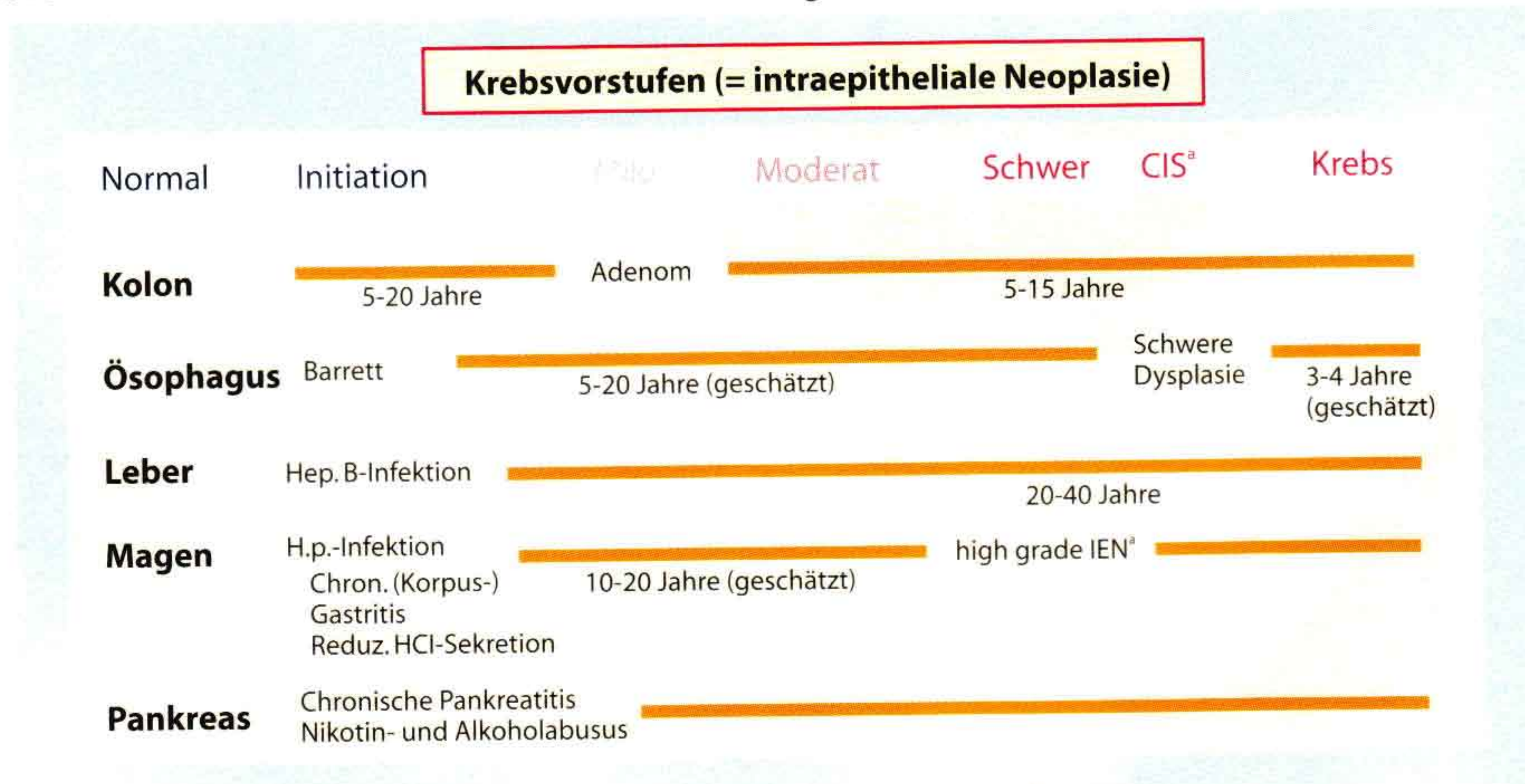


Abb. 3.1: Übersicht bekannter Krebsvorstufen und der zeitliche Verlauf der Entwicklung gastrointestinaler Tumoren. **CIS:** Carcinoma in situ; **HBV:** Hepatitis B-Virus; **HP:** *Helicobacter pylori*; **HCl:** Salzsäure; **IEN:** intraepitheliale Neoplasie. Modif. nach (1-3).

Acetylsalicylsäure und Nicht-Steroidale Antirheumatika (NSAR) hemmen die Cyclooxygenase Aktivität unspezifisch, d.h. sowohl COX-1 als auch COX-2 werden gehemmt. Dies führt allerdings teilweise zu schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen, die vor allem der Hemmung der gastroprotektiven Wirkung der COX-1 zugeschrieben werden. Durch die Entwicklung selektiver COX-2-Inhibitoren wurde das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen reduziert.

Die Hemmung der Cyclooxygenasen sowohl durch NSAR als auch durch selektive COX-2-Inhibitoren reduziert die Prostaglandin-vermittelten Prozesse während der Krebsentstehung. Daneben sind in den letzten Jahren aber auch eine Reihe COX-unabhängiger Mechanismen der NSAR identifiziert worden, die zur krebopräventiven Wirkung beitragen. COX-abhängige als auch unabhängige Mechanismen sind in Abb. 3.2 zusammengefasst.

So konnte gezeigt werden, dass Acetylsalicylsäure in hohen Konzentrationen die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B blockiert und damit anti-proliferativ wirkt (Übersicht in [6]). Eine Rolle spielt auch eine Familie von Zellkern-Rezeptoren, die sogenannten PPARs (*peroxisome proliferator-activated receptors*). PPAR γ hat eine wichtige physiologische Funktion bei der Differenzierung von Adipozyten und Makrophagen. Stimuliert wird PPAR γ durch Fettsäure-Abkömmlinge und durch synthetische Substanzen wie Glitazone, die zur Diabetes-Therapie zugelassen sind. Es konnte gezeigt werden, dass einzelne NSAR durch Aktivierung von PPAR γ die Aktivierung von NF- κ B hemmen und damit antiproliferativ wirken. Für einzelne Glitazone konnte in Zellkultur und im Tiermodell ebenfalls chemopräventives Potenzial nachgewiesen werden (11). Im Gegensatz zu PPAR γ führt die Aktivierung von PPAR δ zur Proliferationssteigerung. PPAR δ stellt eine Verbindung zwischen dem APC/ β -Catenin-Signalweg und nukleären Rezeptoren dar. Wenn APC mutiert vorliegt, akkumuliert β -Catenin im Zellkern und fördert die Transkription von PPAR δ . Ausgewählte NSAR hemmen die Bindung von PPAR δ als Transkriptionsfaktor an die DNA und fördern so die Apoptose (5).

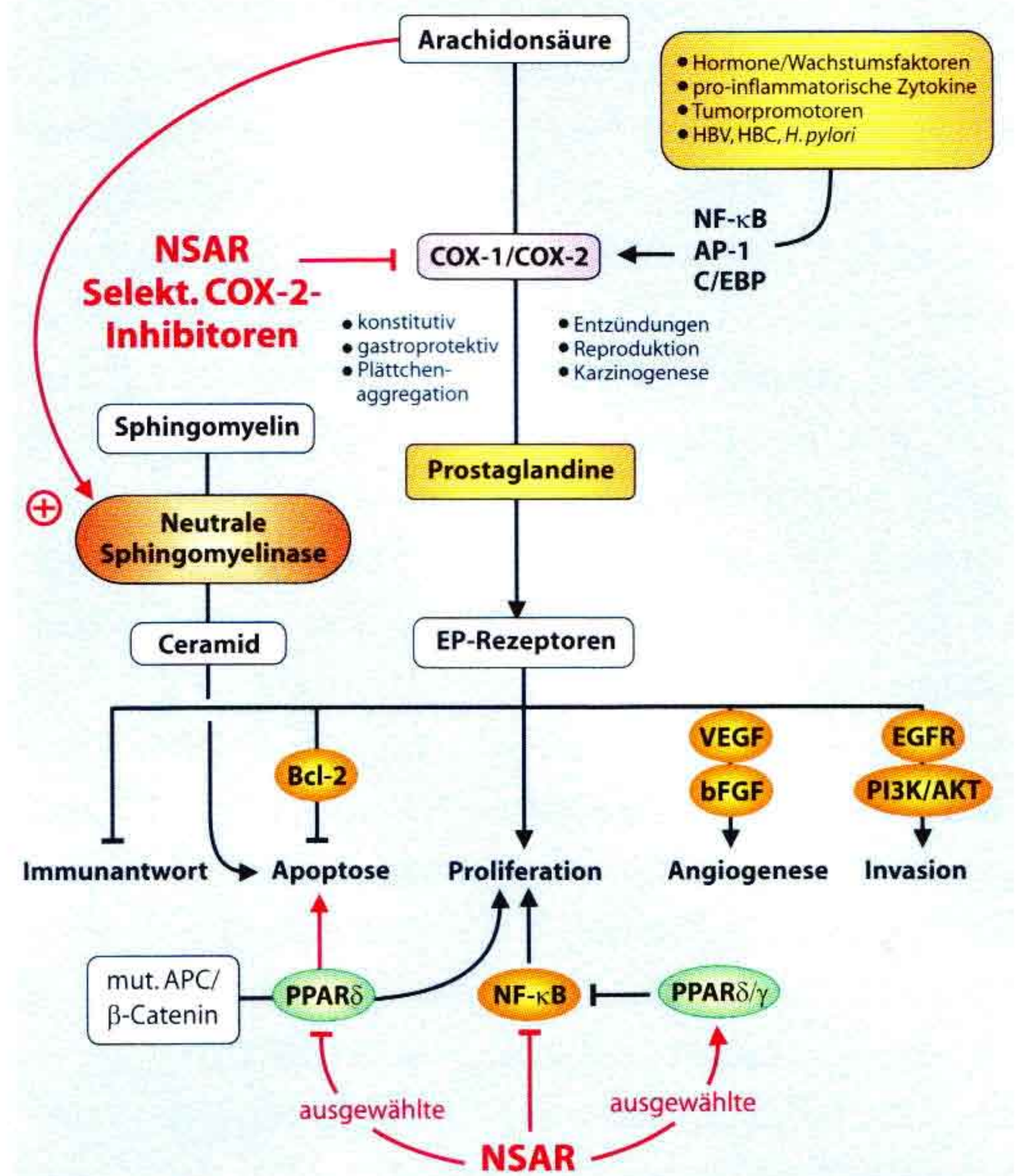


Abb. 3.2: Übersicht über Cyclooxygenase-abhängige und -unabhängige Mechanismen der chemopräventiven Wirkung von NSAR und COX-2 selektiven Inhibitoren. Hemmung der Cyclooxygenasen sowohl durch NSAR als auch durch selektive COX-2-Inhibitoren reduziert die Prostaglandin-vermittelten Prozesse während der Krebsentstehung. COX-Hemmung führt ferner zu einer Akkumulation von Arachidonsäure, die sich teilweise in einer Aktivierung der neutralen Sphingomyelinase auswirkt. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Bildung von Ceramid aus Sphingomyelin, das pro-apoptotische Eigenschaften hat und so der zunehmenden Apoptose-Resistenz während der Krebsentstehung entgegenwirkt (5). Als COX-unabhängige Mechanismen wirken NSAR durch Hemmung der Aktivierung von NF- κ B antiproliferativ. NF- κ B wird daneben durch ausgewählte NSAR indirekt blockiert, indem der Zellkernrezeptor PPAR γ aktiviert wird. Im Gegensatz dazu blockieren einige NSAR die DNA-Bindung des PPAR δ -Rezeptors, der durch erhöhte β -Catenin-Spiegel infolge von APC-Mutation vermehrt exprimiert wird. Dadurch wird die Transkription verschiedener proliferationssteigernder Gene gehemmt und stattdessen Apoptose ausgelöst. **EP-Rezeptor:** Prostaglandin E-Rezeptor. Modif. nach (5-10).

3.3. Acetylsalicylsäure (ASS) und NSAR

3.3.1. Kolonkarzinom

Die meisten Daten zur Prävention gastrointestinaler Tumoren liegen zum kolorektalen Karzinom

vor. Sporadische Formen von Darmkrebs entstehen fast alle über Adenome als prämaligne Vorläuferstadien. Zahlreiche Fallkontroll- und Kohortenstudien zeigen eine Reduktion der Darmkrebsbedingten Mortalität durch häufige Einnahme von ASS (Übersicht in [7,12]). In der *Cancer Prevention Study II* wurde das Risiko, an Darmkrebs zu sterben, in einer Population von 650.000 Menschen durch regelmäßige ASS-Einnahme (jeden 2. Tag) bei Männern um 40 % und bei Frauen um 42 % gesenkt. Die Risikoreduktion war klar von der Einnahmehäufigkeit und -dauer abhängig. In der *Physicians Health Studie* (PHS) war nach 5 Jahren mit einer täglichen Einnahme von 325 mg ASS kein protektiver Effekt nachweisbar, während in der *Nurses' Health Studie* (NHS) die präventive Wirkung erst nach einer Einnahmedauer von über 10 Jahren signifikant vorhanden war (maximal bei einer Einnahme von >14 Tabletten Aspirin® 325 mg/Woche; Zusammenfassung in [13]). Auch nachfolgende Studien zur Sekundärprävention zeigten, dass das Risiko, Adenome oder Karzinome im Darm zu entwickeln, bei regelmäßiger Einnahme von ASS um ca. 40-50 % reduziert wird. In einer großen prospektiven, randomisierten Studie wurde das Wiederauftreten von Adenomen innerhalb von 3 Jahren durch niedrig dosierte ASS (81 mg) um 19 % gesenkt, während die höhere Dosis (325 mg) keinen Effekt zeigte. In einer Gruppe von Patienten, die bereits an Darmkrebs erkrankt waren und daher ein erhöhtes Risiko hatten, wurde dagegen durch 325 mg ASS das Risiko für das Wiederauftreten von Adenomen in zwei weiteren Studien um 35 % bzw. 39 % reduziert. Weitere randomisierte, placebokontrollierte Studien zur Prävention der Adenomentstehung durch ASS bei hereditärem Darmkrebs (FAP, HNPCC) laufen (*Concerted Action Polyposis Prevention, CAPP-1 und -2*) (12). Da in einzelnen Studien mit steigender Dosis auch eine steigende Inzidenz gastrointestinaler Blutungen beobachtet wurde, ist trotz vielversprechender Ergebnisse von einer Einnahme von ASS zur Prävention von Darmkrebs ausserhalb von Studien abzuraten.

Zur Prävention von Polypen bei FAP-Patienten wurde in einer Reihe von kontrollierten Studien das in Deutschland nicht zugelassene NSAR Sulindac untersucht. Während der Einnahme (300 mg/Tag) wurde in zwei von drei Studien eine signifikante Regression der Polypen in Anzahl und Grö-

ße beobachtet. In einer prospektiven Studie mit FAP-Patienten über 4 Jahre wurde allerdings kein signifikanter Effekt festgestellt (7). Auch ist bisher nicht geklärt, ob hierdurch auch die Progression zum Karzinom verhindert wird.

3.3.2. Pankreaskarzinom

Verschiedene experimentelle Studien deuten die Möglichkeit einer Prävention des Pankreaskarzinoms durch ASS an (Zusammenfassung in [3]). Zwei große prospektive Studien zeigen allerdings widersprüchliche Ergebnisse. Während in der *Iowa Women's Health-Studie* die regelmäßige Einnahme von ASS zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um bis zu 60 % (bei > 6 Tabletten pro Woche) führte, wurde in der NHS (Kap. 3.3.1.) bei einer Einnahme von > 5 Tabletten pro Woche (325 mg) für mehr als 10 Jahre eine Risiko-steigerung um ca. 80 % beobachtet. Weitere kontrollierte Studien müssen diesen Zusammenhang genauer untersuchen.

3.3.3. Magenkarzinom

Ein vor kurzem durchgeführter systematischer Review mit Meta-Analyse der Ergebnisse von neun Studien zeigt, dass Langzeit-Einnahme von ASS und anderen NSAR mit einer statistisch signifikanten dosisabhängigen Reduktion des Magenkarzinomrisikos einhergeht [OR=0.78 (0.69-0.87)]. Wenn die Analyse nach Tumorlokalisierung stratifiziert wird, ist die Einnahme von NSAR mit einem statistisch signifikant verringerten Risiko für (Nicht-Kardia-)Karzinome assoziiert [OR=0.72 (0.58-0.89)], nicht aber für Karzinome im Kardia-bereich (14). Es sollte jedoch auch hier erwähnt werden, dass die präventive Wirkung nur nach langjähriger kontinuierlicher Einnahme höherer Dosen beobachtet wurde, die mit einem erhöhten Risiko für Magengeschwüre und -blutungen einhergeht. Daher kann momentan die Einnahme von ASS und NSAR selbst in Hochrisikogruppen nicht empfohlen werden. Wenn jedoch ASS zusammen mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) verabreicht wird, wird das Risiko gastrointestinaler Blutungen deutlich reduziert (12).

3.3.4. Ösophaguskarzinom

Die zusammengefassten Ergebnisse aus zwei Kohorten- und sieben Fall-Kontrollstudien mit insgesamt 1.813 Ösophaguskarzinom-Fällen deuten

darauf hin, dass sowohl unregelmäßige [OR = 0.82 (0.67-0.99)] als auch regelmäßige Einnahme [OR 0.54 (0.43-0.67)] von ASS/NSAR das Ösophaguskrebsrisiko reduziert (15). Der Zusammenhang ist für ASS- [OR 0.5 (0.38-0.66)] deutlicher als für NSAR-Einnahme [OR 0.75 (0.54-1.0)]. ASS- oder NSAR-Einnahme war sowohl in Hinblick auf das Risiko für Adenokarzinome [OR 0.67 (0.51 – 0.87)] als auch Plattenepithelkarzinome [OR 0.58 (0.43-0.78)] protektiv. Die Ergebnisse unterstreichen die Assoziation zwischen ASS/NSAR und einem reduzierten Ösophaguskarzinomrisiko und unterstützen die Notwendigkeit klinischer Studien bei Hochrisikopatienten. Die AspECT-Studie (*Aspirin Esomeprazol Chemoprevention Trial*) untersucht gegenwärtig zum Beispiel den Effekt eines PPI alleine oder in Kombination mit ASS auf die Entstehung von Adenokarzinomen der Speiseröhre (12, 13).

3.3.5. Hepatozelluläres Karzinom

Infektionen mit Hepatitis C- und -B-Viren zählen zu den häufigsten Ursachen für chronische Lebererkrankungen, die zu Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom führen können. Neue Untersuchungen zeigen, dass beide Viren die Expression der COX-2 stimulieren. Allerdings zeigt sich während der Tumorprogression eine ungewöhnliche Abnahme der COX-2-Expression. Hinweise auf einen präventiven Einfluss der Einnahme von ASS oder NSAR auf die hepatozelluläre Karzinogenese liegen nicht vor (12, 13).

3.4. Selektive Cyclooxygenase-2-Inhibitoren

Die häufig mit der Einnahme von NSAR verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen führten zur Entwicklung von selektiven COX-2-Inhibitoren, zu denen neben den sogenannten Coxi-ben wie Celecoxib und Rofecoxib, wie in Abb. 3.3 gezeigt, auch einige semi-selektive NSAR wie Diclofenac, Piroxicam und Meloxicam gezählt werden sollten.

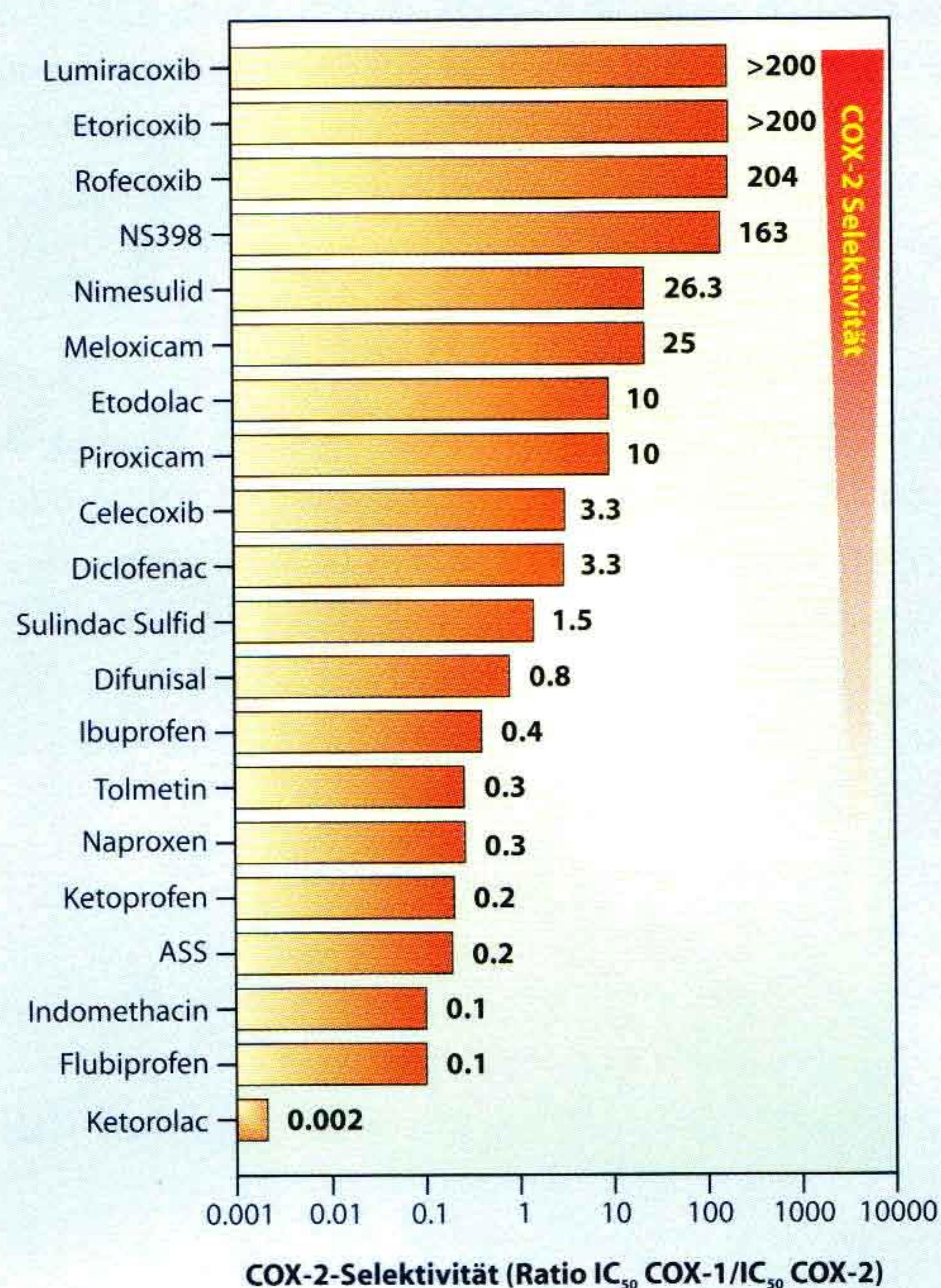


Abb. 3.3: Übersicht über die wichtigsten NSAR und selektiven COX-2-Hemmer, angeordnet nach der Selektivität der COX-2-Hemmung, bezogen auf das Verhältnis der halbmaximalen inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) für COX-1 gegenüber COX-2. Modif. nach (16).

In einer Studie mit 77 FAP-Patienten reduzierte Celecoxib (2 x 400 mg/Tag für 6 Monate) sowohl die Anzahl (27 %) als auch die Größe kolorektaler Polypen (30,7 %) und wurde daraufhin Ende 1999 für die Prävention von Adenomen bei FAP-Patienten von der *US Food and Drug Administration* zugelassen (4). Rofecoxib war bei Einnahme von 25 mg/Tag weniger wirksam (Anzahl: 7 % Reduktion, Größe: 16 % Reduktion). Beide Substanzen wurden auch in großen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zur Prävention sporadischer Kolorektalkarzinome untersucht (4). Celecoxib bewirkte in der APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*)-Studie eine dosisabhängige signifikante Reduktion der Adenominzidenz [2 x 200 mg/Tag: 0.67 (0.59-0.77); 2 x 400 mg/Tag: 0.55 (0.48-0.64)]. Allerdings wurde das Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen signifikant erhöht. Unter der hohen Dosis kam es zu einem 3,4-fachen Anstieg der kardiovaskulären Ereignisse [RR: 3.4 (1.5-7.9)], und auch für die niedrigere Dosis wurde ein relatives Risiko für kardiovaskuläre Neben-

wirkungen von 2.6 (1,1-6.1) gefunden. Die PreSAP-Studie (*Prevention of Sporadic Adenomatous Polyps*) bestätigte die Darmkrebs-präventive Wirkung von Celecoxib, allerdings stieg auch das Nebenwirkungsrisiko. Zwei Studien mit Rofecoxib, APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) und VICTOR (*VIOXX in Colorectal Therapy, definition of Optimal Regime*) wurden 2004 vorzeitig beendet, nachdem sich in beiden Fällen nach regelmäßiger Einnahme schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen gezeigt hatten (12). Rofecoxib wurde daraufhin vom Markt genommen; inzwischen wurden weitere Coxibe zurückgezogen, allerdings auch neu zugelassen.

Die Nebenwirkungen lassen sich vermutlich durch eine erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten erklären, die durch die selektive Hemmung der COX-2-Aktivität ausgelöst wird. Die Thrombozytenaggregation wird durch das Gleichgewicht von Prostacyclin und Thromboxan A₂ reguliert. Die Synthese des potenten Thrombozyten-Aggregators Thromboxan A₂ erfolgt in Thrombozyten ausschließlich unter Beteiligung der COX-1, während Prostacyclin mit aggregationshemmenden und vasodilatierenden Wirkungen im Endothel vorwiegend unter Beteiligung der COX-2 gebildet wird. Selektive COX-1-Hemmer verschieben das Gleichgewicht in Richtung Prostacyclin und hemmen so die Thrombozyten-Aggregation (z.B. niedrig dosierte ASS), während semi-selektive NSAR und COX-2-Inhibitoren wie Rofecoxib, Lumiracoxib und Celecoxib die COX-2-vermittelte Prostacyclin-Biosynthese im Endothel hemmen und so das Gleichgewicht zugunsten des Thromboxan A₂ verschieben, was zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation führt.

Eine Auswertung der Ergebnisse der abgebrochenen Studien muss zeigen, ob ausgewählte Hochrisikopatienten unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsrisikos von einer Intervention mit selektiven COX-2-Inhibitoren profitieren können.

3.5. Andere

3.5.1. Aminosalicylate (5-ASA)

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen nach einer Laufzeit von 8 bis 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für die Entstehung kolorektaler Karzinome dar. In den Leitlinien der *Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankun-*

gen (DGVS, Lit. 19) werden 5-ASA-haltige Präparate zur Prophylaxe des kolorektalen Karzinoms empfohlen.

Die bisherigen Studien bei Patienten mit Colitis ulcerosa (20-22) weisen alle auf eine Senkung des kolorektalen Karzinomrisikos bei regelmäßiger, längerfristiger Einnahme von 5-ASA-haltigen Präparaten hin, wobei 5-ASA in einer Dosierung von mindestens 1,2 g/Tag eingenommen werden sollte.

3.5.2. Ursodeoxycholsäure (UDCA)

Ursodeoxycholsäure ist eine synthetische Gallensäure, die der tumorpromovierenden und mitogenen Wirkung sekundärer Gallensäuren entgegenwirkt. Darmkrebspräventives Potenzial von UDCA wurde in präklinischen Untersuchungen nachgewiesen. Nachdem sich auch Hinweise auf ein reduziertes Darmkrebsrisiko bei Colitis ulcerosa-Patienten mit Primär Sklerosierender Cholangitis gezeigt hatte, wurde die Substanz in einer kleineren randomisierten klinischen Studie untersucht und es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Darmkrebsrisikos um 74 % [RR = 0.26 (0.06-0.92)]. In einer größeren Studie mit 1.285 Teilnehmern reduzierte die Intervention mit 150 mg UDCA für 3 Jahre nach vorausgegangener Entfernung sporadischer Kolonpolypen die Rate an Rezidivadenomen mit hochgradiger Dysplasie signifikant um 39 % [OR = 0.61 (0.39-0.96)]. Bezogen auf das Wiederauftreten aller Adenome war der Effekt jedoch nicht statistisch signifikant. Da die Einnahme von UDCA insgesamt mit geringen Nebenwirkungen verbunden ist, sollten weitere klinische Studien diese vielversprechenden Ergebnisse verifizieren (Zusammenfassung in [17]).

3.5.3. HGM-CoA-Reduktasehemmer (Statine)

Eine kürzlich erschienene Meta-Analyse von 26 randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Statinen zur Behandlung erhöhter Cholesterinspiegel wertete die als Nebenbefund gemachten Angaben zur Krebsinzidenz oder krebssbedingten Todesfällen aus. Obwohl in einzelnen klinischen Studien ein signifikanter Rückgang neudagnostizierter Kolontumore um bis zu 43 % beobachtet worden war, ergab die Meta-Analyse keinen signifikanten Effekt, weder für alle Tumorarten noch für Subtypen. Auch für einzelne Statine konnte keine signifikante Reduktion nachgewie-

sen werden (18). Da Statine zur Cholesterinsenkung seit Jahren ohne schwerwiegende Nebenwirkungen eingesetzt werden, sollte ihr krebspräventives Potenzial in klinischen Studien, evtl. in Kombination mit NSAR, genauer untersucht werden.

3.6. Zusammenfassung und Perspektiven

Die aktuelle Datenlage zu den Möglichkeiten der medikamentösen Chemoprävention gastrointestinaler Tumoren ist in Tab. 3.1 zusammengefasst.

Trotz hoher Effizienz, v.a. von ASS und NSAR, sollte aufgrund des erhöhten Risikos gastrointestinaler (NSAR) oder kardiovaskulärer (selektive COX-2-Hemmer) Nebenwirkungen derzeit keine Substanz außerhalb von Studien zur Chemoprävention gastrointestinaler Tumoren in der Allgemeinbevölkerung eingesetzt werden (S3-Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen* [DGVS]).

Neben der Risiko-Nutzen-Abwägung muss auch der Kostenfaktor berücksichtigt werden. Bei Hochrisikopatienten, wie z.B. Patienten mit hochgradigen Epitheldysplasien des Ösophagus, erscheint eine Chemoprävention mit NSAR kosten-

effizient zu sein (13). Es ist denkbar, dass durch gezielte Kombination chemopräventiver Verbindungen eine Steigerung des chemopräventiven Potenzials mit gleichzeitig verringertem Nebenwirkungsrisiko erzielt werden kann. Verschiedene Studien, die momentan mit dieser Zielrichtung durchgeführt werden, werden in den nächsten Jahren Auskunft darüber geben (4, 12).

3.7. Literatur

1. Kelloff GJ. Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development. *Adv Cancer Res.* 2000; 78: 199-334.
2. Meining A, Morgner A, Miehle S, Bayerdorffer E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15: 983-998.
3. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir.* 2004; 59: 99-111.
4. Kelloff GJ, Lippman SM, Dannenberg AJ, Sigman CC, Pearce HL, Reid BJ, Szabo E, Jordan VC, Spitz MR, Mills GB, Papadimitrakopoulou VA, Lotan R, Aggarwal BB, Bresalier RS, Kim J, Arun B, Lu KH, Thomas ME, Rhodes HE, Brewer MA, Follen M, Shin DM, Parnes HL, Siegfried JM, Evans AA, Blot WJ, Chow WH, Blount PL, Maley CC, Wang KK, Lam S, Lee JJ, Dubinett SM, Engstrom PF, Meyskens FL Jr, O'Shaughnessy J, Hawk ET, Levin B,

Substanz	Mechanismus	Effizienz in epidemiologischen Studien	Effizienz in klinischen Studien	Mögliche Zielorgane im Gastrointestinaltrakt
Acetylsalicylsäure	• COX-1 und -2-Hemmung, COX-unabhängig	hoch	hoch	Ösophagus bis Rektum
NSAR	• COX-1 und -2-Hemmung, COX-unabhängig	hoch	hoch	Ösophagus bis Rektum
COX-2-Inhibitoren	• COX-2-Hemmung, COX-unabhängig	mittel	mittel	Ösophagus bis Rektum
5-ASA	• Hemmung der epithelialen Proliferationsrate und Karzinogenaktivität • Apoptoseinduktion • PPAR γ -Expressions-Induktion	hoch	mittel	Kolon, Rektum
Ursodesoxycholsäure	• antimitogen	hoch	mittel	Kolon
Statine	• Cholesterinsenkung • möglicherweise Apoptoseinduktion	mittel	keine	Kolon

Tab. 3.1: Möglichkeiten zur Chemoprävention gastrointestinaler Tumoren. Modif. nach (12).

- Nelson WG, Hong WK; AACR Task Force on Cancer Prevention. Progress in chemoprevention drug development: the promise of molecular biomarkers for prevention of intraepithelial neoplasia and cancer—a plan to move forward. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 3661-3697.
5. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95: 681-686.
6. Grover JK, Yadav S, Vats V, Joshi YK. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors: emerging roles in the gut. *Int J Colorectal Dis.* 2003; 18: 279-291.
7. Mann JR, Backlund MG, DuBois RN. Mechanisms of disease: Inflammatory mediators and cancer prevention. *Nat Clin Pract Oncol.* 2005; 2: 202-210.
8. Michalik L, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions. *Curr Opin Biotechnol.* 1999; 10: 564-570.
9. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell.* 1999; 99: 335-345.
10. Ulrich CM, Bigler J, Potter JD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: promise, perils and pharmacogenetics. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 130-140.
11. Grommes C, Landreth GE, Heneka MT. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 419-429.
12. Jankowski JA, Hawk ET. A methodologic analysis of chemoprevention and cancer prevention strategies for gastrointestinal cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3: 101-111.
13. Becker JC, Domschke W, Pohle T. Medikamentöse Prävention gastrointestinaler Tumoren: Aspirin, Helicobacter und mehr? *Internist (Berl).* 2006; 47: 1229-1238.
14. Dai Y, Wang WH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 2884-2889.
15. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2003; 124: 47-56.
16. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96: 7563-7563.
17. Grau MV, Rees JR, Baron JA. Chemoprevention in gastrointestinal cancers: current status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006; 98: 281-287.
18. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295: 74-80.
19. Schmiegel W, Pox C, Kroesen A. Karzinomprophylaxe. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1021-1025
20. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153
21. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HGM. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut.* 2005; 54: 1573-1578
22. Rubin DT, LoSavio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicylate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:1346-1350