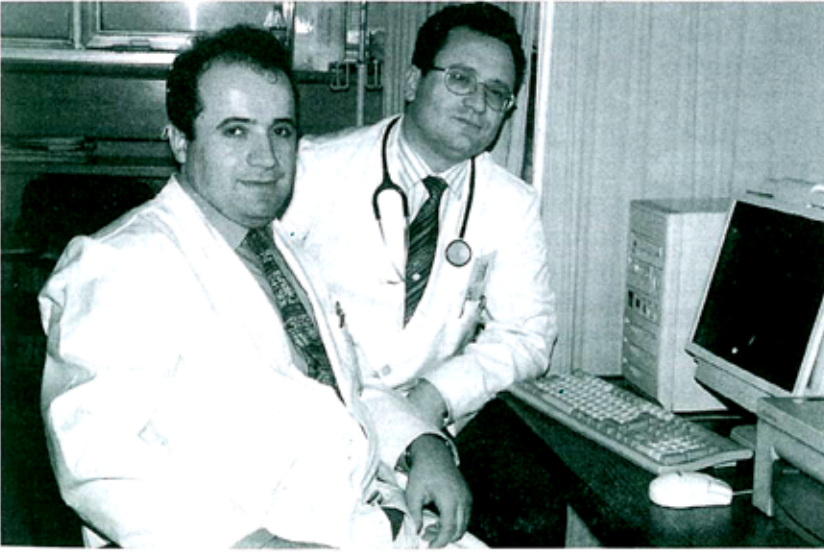


Kolorektal kanser etiopatogenezi

Dr. Mustafa SAMUR, Dr. Hakan AKBULUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara



Dr. Mustafa SAMUR, Dr. Hakan AKBULUT

Kolorektal kanserler (KRK) gelişmiş batılı ülkelerde önemli sağlık problemlerinden biridir. Örneğin A.B.D. de yılda yaklaşık 150.000 yeni olgu tespit edildiği ve bunların da yaklaşık 50-60 bininin bu hastalıktan öldüğü hesaplanmaktadır (1). Ülkemizde sağlıklı istatistikler bulunmamakla birlikte Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm kanserler içinde kolorektal kanserler 4. sırayı almaktadır (2). Etiyolojide çok sayıda faktörün rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte kesin nedeni bilinmemektedir. Buna karşılık hastalığın pato-

genezi ve özellikle gelişim sürecinde izlenen genetik değişiklikler son yıllarda aydınlatılmaya başlanmıştır. Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu bir adenom zemininde gelişirken az bir kısmı doğrudan epitelden kanser olarak başlar (de novo). Bu yazıda kolorektal kanser gelişimde etkili olabilen çevresel ve genetik risk faktörleri ile adenomdan kanser gelişene kadar geçen süreçteki genetik değişiklikler anlatılacaktır.

Tablo 1. Kolorektal kanserlerde risk faktörleri

Diyet
Yağ ve kolesterolden zengin diyet
Yetersiz kalsiyum alımı
Vitamin ve liften fakir diyet
Sigara
Alkol
Obesite
KLİNİK RİSK FAKTÖRLERİ
Genetik
Familyal adenomatöz polipozis sendromu
Gardner sendromu,
Peutz-Jegher sendromu
Ailesel
Lynch I sendromu (Familyal KRK sendromu)
Lynch II sendromu (Hereditör adenokarsinomatosis sendromu)
Ailede kolon kanseri öyküsü
Predispozan durumlar
İltihabi barsak hastalığı
Kolorektal kanser
Neoplastik kolorektal polipler
Radyasyon sonrası pelvik kanser
Genel
40 yaşın üzerindeki kadın ve erkekler

Etyoloji ve risk faktörleri

Kolorektal kanserlerin kesin nedeni bilinmemekle birlikte başta çevresel faktörler olmak üzere çok sayıda faktörün etyoloji ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 1). Endüstrileşmiş ülkelerde kolorektal kanserler daha sıktır. Buna karşılık az gelişmiş ülkelerde daha az izlenmektedir. Düşük riskli bölgelerden göç edenlerde riskin artması da çevresel faktörlerin etyolojideki önemini göstermektedir (3).

DIYET VE KLOREKTAL KANSER

Fiber: Yüksek fiberli diyetin kolorektal kanser gelişimini önlediği tezi feçes miktarı fazla olan

Afrika yerlilerinde düşük kolon kanser hızlarını gözleyen Burkitt tarafından ortaya atılmıştır. Bu hipotez oldukça taraftar toplamıştır, çünkü akla yakın gerekçelere sahiptir. Diyetteki lif başlıca selüloz, hemiselüloz, pektin vb. nişasta dışındaki polisakkaritlerden oluşur. Diyetteki nişastanın az bir kısmı ve nişasta dışındaki polisakkaritler ince barsakta sindirilmeden kolona geçerler ve burada anaerobik bakteriler tarafından fermente edilerek asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri oluşur (6). Lifin yapısında bulunan şeker oluşacak yağ asidi tipini belirler. Örneğin ksiloz bütirata, glukoz propiyonata ve uronik asitler ise daha çok asetik aside dönüşür. Bütirat oluşumuna en

Lifler kolon kanserindeki koruyucu etkisini başlıca şu yollarla gösterir:

1. Intestinal transit zamanını kısaltarak,
2. Diyetteki veya lümeninde oluşabilecek karsinojenleri adsorbe ederek,
3. Barsak mikroflorasını düzenleyerek,
4. Lümendeki kısa zincirli yağ asitlerini arttırarak kolon pH'sını düşürür.

fazla diyetteki buğday neden olur. Meydana gelen bütirat kolon epitel hücreleri tarafından emilerek enerji kaynağı olarak kullanılır. İn vitro çalışmalarda bütiratın hücre proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (7). Başta bütirat olmak üzere kısa zincirli yağ asitleri kolon epitelinde ve tümör dokusunda apoptozisi uyatarak da kanser gelişmesini önleyebilmektedir (6).

Hayvan deneylerinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı fiber polimerleri yararlı olurken (lignin ve selüloz) bazıları da kimyasal ajanlarla oluşturulan kolon kanserini arttırmıştır (pektinler). (8) Buğday kepeği kanser gelişimini engellerken mısır, yulaf, soya, ve çavdar kepeğinde bu gözlenmemiştir. Hayvan deneylerinde tek bir fiber türü kullanılmakta, karsinojenlerin uygulanma doz ve şekilleri farklı olmaktadır. Bu sebeple sonuçların yorumu güçtür. İnsanların diyetleri ise çok kompleks etkileşimlere sahiptir. Kaldı ki hayvan deneyleri birebir olarak insana yansıtılamaz.

İnsanlarda ise diyet çalışmaları yapmak kişilerden diyetleri ile ilgili yeterli bilgiyi alma zorluğu sebebi ile çok güçtür. İki kohort çalışma fiber tezini desteklememiştir. (9, 10) Bu konuda yapılan 60 çalışmanın meta analizi fiberin koruyucu etkisini desteklemiştir. (11)

Sebze ve meyve: 'Seven day adventist' gibi vejeteryan gruplarda kolorektal kanserin az görülmesi dikkat çekicidir. Sebze ve meyvelerde bulunan vit C, E, Selenyum, indoller, izosiyanatlar, fenoller, proteaz inhibitörleri, aliminyum bileşikleri, potansiyel antikanser jenerlerdir. Birçok çalışmada koruyucu etki gözlenmiştir, (12) Lifli yiyecekler ile sebze ve meyveden zengin diyetin özellikle bütirik asit oluşumunu arttırarak koruyucu etki

yaptıkları ileri sürülmektedir. Özellikle yeşil çayda bulunan polifenoller intestinal florada karsinojenik maddelerin biyotransformasyonunda rol oynayan Clostridium türlerinin çoğalmasını engelleyerek kanser gelişimini azaltabileceği düşünülmektedir (13).

Vitaminler: Gözlemlere dayanan çalışmalar bu vitaminleri daha fazla tüketenlerde kolorektal kanser insidansının azaldığını gösterse de (12) insan kohort çalışmalarında bu vitaminlerin protektif amaçlı kullanımını destekleyecek sonuçlar elde edilememiştir (14). Kolon kanserinin oluşumunda DNA hipometilasyonunun rolü bir metil taşıyıcısı olan folik asit eksikliğinin karsinogeneze katkıda bulunabileceği fikrini akla getirmektedir. Bu teoriyi destekleyen çalışmalar vardır (15) ve konu halen aktif olarak araştırılmaktadır.

Eser elementler: Kolon kanserinde selenyum, çinko, demir, ve florun etkisi tartışmalıdır. Selenyum eksikliği yapılan çalışmaların çoğunda kolon kanserini artırıyor gözükse de sonuçlar çelişkilidir (16, 17). Fakat selenyumun yüksek dozlarda toksik olabileceği unutulmamalıdır.

Yağ ve kırmızı et: Yağ ve kolesterolden zengin diyetin kolorektal kanser riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (18). Diyetteki yağın bakterilerle degradasyonu sonucu endojen safra asitleri ve nötral steroidlerin fazla miktarda ortaya çıkmasının kolorektal karsinogenezi uyardığı öne sürülmektedir (19). Bu olumsuz etki safra tuzları, pişirme sırasında ortaya çıkan aromatik hidrokarbonlar veya heterosiklik aminlerin asetilasyon hızlarındaki farklılıklar sebebi ile olabilir (20, 21). Haftada 3 öğün kadar barbekü dışında pişirilmiş kırmızı etin kolon kanseri riskini arttırmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık barbeküde pişirilmiş kırmızı etin riski yaklaşık 3 kat artırdığı bulunmuştur. Deneysel kolorektal kanserlerin oluşumunu balık yağında bulunan omega 3 yağ asitleri azaltmaktadır (22).

Kalsiyum: Kalsiyumun safra asitleri ve yağlarla

A,C,E vitaminleri antioksidan özellikleri sebebi ile kanserden koruyucu olabilir.

Özellikle ansatüre hayvansal yağlar ve kırmızı etin kolorektal kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir

bağlanarak kolon kanseri gelişimini engellediği öne sürülebilir. Ayrıca kolonda hücre yenilenmesini azalttığı ve karsinojenik etki yapabilen safra ve yağ asitlerini bağladığı için kalsiyumun da koruyucu bir faktör olduğu öne sürülmüştür (18, 23).

Bazı olumlu epidemiyolojik çalışmalar olup bu konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (24)

Alkol: Alkolle ilgili çalışmalar net değildir Bazı çalışmalarda alkolün riski artırabileceği öne sürülmüştür (25). Kronik alkoliklerdeki folat ve metionin eksikliği kanserojen etkinin sebebi olabilir.

KİŞİSEL ÖZELLİKLER, YAŞAM BİÇİMİ, ALIŞKANLIKLAR

Yüksek vücut kitle indeksi, abdominal yağlanma, yüksek bel kalça oranının kolon kanseri riskini arttırdığı öne sürülmektedir. (26, 27). Pozitif enerji balansı diğer faktörlerden bağımsız olarak da kolon kanseri riskini arttırabilmektedir (27). Sigara ile ilişkili çalışmalar çelişkilidir. Fizik inaktivite ve sedanter mesleğe sahip olmak riski artırmaktadır. Yanlız yaşayan kadınlarda adenom gelişme riski daha fazladır, evli ve ilk çocuğunu erken doğuranlarda ise daha azdır. (28) Düzenli aspirin ve NSAİ ilaç tüketenlerde kolon kanseri riski azalmaktadır (29). Genellikle 10 yıldan uzun süreli aspirin kullananlarda kolon kanseri riskindeki azalma daha belirgindir (30). Ancak bu konudaki prospektif çalışmalar yeterli olmayıp halen aktif çalışmalar devam etmektedir. Daha önceden kolon kanseri olmak, uzun süreli ülseratif kolit, radyasyona maruziyet, meme kanseri anamnezi, kolon kanseri riskini arttıran diğer faktörlerdir.

Ailesel faktörler: Genetik premalign poliposis sendromlarında KRK riski çok yüksektir. Örneğin familyal adenomatöz poliposis koli (FAP) otozomal dominant geçiş gösterir. Bu hastalarda 10-20 yaş arası tüm kolonda polipler ve eğer uzun yaşarlar ise % 100 oranında kanser

gelişir. Son yıllarda FAP'ye ve KRK'e predispozisyona neden olan 5. kromozom üzerinde bir gen de (APC geni) tanımlanmıştır (20, 21). KRK'in genel olarak belli bir genetik sendrom olmaksızın da ailesel bir yatkınlık gösterdiği kabul edilir. Bu yatkınlık özellikle genç hastaların (50 yaşın altında) ailelerinde belirgindir (22). Herediter nonpoliposis kolorektal kanser tip a ve b (Lynch sendromu I ve II) olarak adlandırılan ailesel hastalık grubunda da kolonda adenomatöz polipler bulunmaksızın meme, mide, ve jinekolojik kanserlerin yanı sıra KRK riski de artar.

İltihabi barsak hastalığı: Ülseratif kolitli hastalarda hastalığın süresi ile ilişkili olarak KRK riski ilk on yılda yaklaşık % 3, 10-20 yılda % 20 ve 30 yıldan sonra ise % 30'dan daha fazla arttığı hesaplanmaktadır (4, 8). Crohn hastalığında da ülseratif kolitten daha az olmakla birlikte KRK riski artmıştır.

Sporadik kolon poliplerinde de polibin histolojisi ve büyüklüğüne bağlı olarak yaklaşık % 5 oranında malignite söz konusudur. İki santimetreden büyük adenomatöz poliplerde malign dönüşüm riski % 40'a kadar ulaşmaktadır (4, 10, 24).

MOLEKÜLER PATOGENEZ

Adenomatöz poliplerden kolon kanserine uzanan sıralı olaylar teorisi karsinogenezde yeni ufuklar açmıştır. Sadece adenomatöz polipler premalign olup hiperplastik ve inflamatuvar polipler kanserleşmez. Kolon kanserinin adenomlardan oluştuğu bilinmekle birlikte çoğu adenomun kanserleşmediği unutulmamalıdır. Bu durumda hangi adenomun'neden'kanserleştiği önem kazanmaktadır. Adenom hücreleri klonal proliferasyona yol açan bir dizi genetik değişime maruz kalarak kanserleşirler.

APC (Adenomatöz Poliposis Coli) geni: Beşinci kromozom uzun kolunda yerleşen APC geni bir tümör supressör gendir. APC fonksiyon kaybı proliferasyonu hızlandırır. Adenomların % 63'ünde kolon kanserlerinin 60% nda APC

mutasyonu saptanır (31). Kişi her bir ebeveyninden bir alel aldığı için sporadik kanserlerde tek bir mutasyon yetmez, diğer alelin de delesyonu gerekir. APC mutasyonlarının 1 cm'den küçük adenomlarda dahi saptanması kolon karsinogenezinde APC mutasyonunun erken dönem değişikliklerden olduğunu düşündürür (31). FAP (Familial adenomatöz poliposis) sendromunda germ hücrelerinde dominant APC mutasyonu olduğu için bu sendroma sahip aile bireylerinde mutlaka kolonda çok sayıda adenomatöz polip gelişir ve 3-4. dekadlarda % 100 kolon kanseri gelişir.

APC gen ürününün nasıl bir fonksiyonu olduğu bilinmiyor. Bu gen ürününün proteinin mikrotübüller ve hücre iskeleti ile ilişkili olduğu (32), hücreler arası adezyonda rol alan E-Cadherin ile bağlanan B-Catherin'e bağlandığı ve bu sayede kontakt inhibisyonu önlediği öne sürülüyor. (33)

DCC (Deleted in colorectal cancer) geni: Onsekizinci kromozomun uzun kolunda yerleşen bu gen kolon kanserlerinin % 71'inde kayıp ve % 88'inde ekspresyonu azalmıştır (34). DCC geninin hücre-hücre adezyonunu ve hücre-matriks ilişkisini düzenlediği düşünülüyor. (35) DCC kaybının küçük adenomlarda az olması, büyük adenomlarda ise % 50'ye ulaşması bu kaybın APC ve K-ras mutasyonundan sonra oluştuğunu düşündürmektedir (36). Bazı çalışmalarda non-metastatik kolon kanserlerinde DCC kaybının az olması, karaciğer metastazı olan hastaların ise çoğunda DCC kaybı olması DCC'nin aynı zamanda bir metastaz supressör gen olarak tanımlanmasına yol açmaktadır (34).

P53: P53 mutasyonları kolorektal karsinogenezin en önemli bölümü olarak kabul edilebilir. P53, 17. kromozomun kısa kolunda yerleşir. P53; bir transkripsiyon aktivatörüdür ve aktive ettiği genlerin çoğu hücre büyümesini inhibe eder. P53 kaybı olan tümörler kontrolsüz çoğalırlar. Hücre bölünmesi sırasında herhangi bir DNA hasarı olduğunda P53 aktive olur ve çeşitli siklin bağımlı kinazları inhibe ederek hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlar ve dolayısıyla hasarlı hücrenin bölünmesini engelleyerek onarım için zaman sağlar. Onarım gerçekleşirse hücre bölünmesi yeniden devam eder. Onarım başılamazsa apoptosis uyarılır ve hücrenin programlı olarak ölümü

gerçekleşir.

P53 kaybı küçük adenomlarda çok nadir, büyük adenomlarda ise 18q kaybından daha azdır. Bu gözlem P53 mutasyonunun APC ve DCC kaybından sonra olduğu görüşünü destekler (36).

k-ras: Onikinci kromozomun kısa kolunda yerleşen k-ras geni GTP/GDP bağlayan bir protein kodlar. İnaktif iken k-ras GDP'ye bağlıdır. Hücre büyümesini ve bölünmesini uyarın herhangi bir dış uyarı ile GTP'ye bağlanır ve aktif hale geçerek uyarıyı hücre içi ileti yollarına aktararak hücre büyüme ve bölünmesinde fizyolojik bir rol oynar. Uyarı iletiminden hemen sonra proteinin sahip olduğu intrinsik GTP'az aktivitesi GTP/GDP dönüşümünü sağlayacağından ikinci bir uyarıya kadar tekrar inaktif hale geçer. k-ras mutasyonu olması halinde intrinsik GTP'az aktivitesi kaybolmakta ve kontrolsüz hücre proliferasyonu oluşmaktadır. Kolon kanserlerinin yarısında k-ras mutasyonu saptanmıştır. (36)

Kolorektal karsinogenez modeli (Fearon ve Vogelstein)

Adenomdan kolorektal kansere dönüşüm sürecinde izlenen genetik değişiklikler Fearon ve Vogelstein tarafından öne sürülen çok basamaklı karsinogenez modeline uygunluk göstermektedir (37). Bu modelde özetlenebilecek başlıca basamaklar şunlardır: (Şekil 1)

1. Erken adenom evresi: APC geninin inaktivasyonu (APC geni alellerinden birinin kaybı ve diğerinin mutasyonu) sonucunda hücrelerde proliferasyon uyarılır ve başlangıçta mikroadenomlar oluşur. Bu evrede normal epitelden adenoma geçiş söz konusudur.
2. Geç adenom evresi: Prolifere olan hücrelerden bir tanesi K-ras mutasyonu edinerek polip üzerinde bir bölgede daha hızlı büyüyen bir hücre dizisi oluşturur (monoklonal çoğalma).
3. Displazi evresi: Hızlı hücre proliferasyonu sırasında mutant APC/K-ras klonlarının bazı hücrelerinde DCC ve P53 mutasyonları eklenir. P53 mutasyonlarının yanı sıra bu evrede LOH (loss of heterozigosity) yoluyla gende inaktivasyon da izlenmeye başlanır. Bu evrede adenomlarda displazik değişiklikler izlenir.
4. Kanser evresi: Bir alelinde P53 mutasyonu

olan hücrelerden birinde diğer alele de kayıp olması (LOH: loss of heterozygosity) kontrolsüz çoğalma ve apoptosis kaybı yolu ile malign fenotip gelişmesine yol açar. Bu dönemde hücrelerde çok sayıda LOH olayları izlenir.

5. İnvaziv ve metastatik kanser evresi: Kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalma birçok yeni mutasyonun oluşmasını sağlar (Genomik kaos). Böylelikle kanser invazyon ve metastaz yeteneği kazanır.

Bu modelde yer almayan ancak hastalığın doğal seyrini tamamlayan lenf nodu ve hematogen metastazları da eklemek yararlı olacaktır.

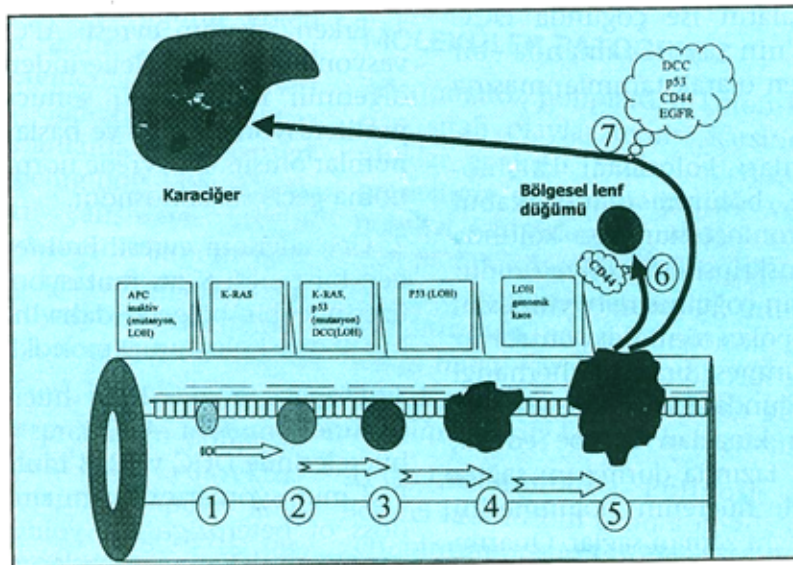
6. Bölgesel lenf düğümü metastazı: Bölgesel lenf düğümü metastazlarını kolaylaştıran spesifik genetik değişiklikler tanımlanmamış olmakla birlikte hematogen metastazda rol alan genlerin burada da rol oynaması mümkündür.

7. Hematojen metastaz: CD44 glikoproteini, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), DCC vb. genlerin ekspresyon artışı ile uzak metastazlar arasında kuvvetli korelasyonlar bildirilmektedir. Muhtemelen bu genlerin ürünleri tümör hücrelerinin lokal invazyonu, damarlanması, damar l. içine geçişi, yayılacağı organların seçimi ve hedef organlardaki çoğalmasını kolaylaştırarak uzak metastazları kolaylaştırmaktadır.

DNA onarımı ve kolorektal kanser

Hücre bölünmesi sırasında spontan yada çevresel etkilerle birçok DNA hasarı oluşur. Çoğu replikasyon hataları DNA polimerazın 3'-5' exonükleaz aktivitesi ile hemen düzeltilir. Bu onarımdan kaçan hatalar ise mismatch repair system (MRS) denilen bir sistem yolu ile onarılır. MRS onarımında rol alan birçok enzim kodlar. MRS'nin onardığı mutasyonlar çoğunlukla DNA içinde çeşitli tekrarlayan nükleotit dizileri halinde bulunan sekanslarda olanlardır (mikrosatellitler).

İnsan non-poliposis kolon kanser ailelerinde (HNPCC family) MRS'ye ait olan hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hPMS2 gibi gen mutasyonları 80% 'ye varan oranlarda saptanmıştır (38, 39). DNA onarım defektinin kolorektal karsinogenez modelindeki yeri tam bilinmiyor ama HNPCC'lerde de Vogelstein'in öne sürdüğü modele uygun şekilde APC, DCC, K-ras ve P53 mutasyonları saptanmaktadır. MRS genlerinin bir alelinin germ hücrelerinde defektif olması bu ailelerin üyelerinin kanser geliştirme riskini artırmaktadır. Ancak kanserin oluşması için ya ikinci bir mutasyon (two hit hipotezi) yada mutant alelin sağlam aleli baskılaması (dominant negatif ilişki) gerekmektedir. Böylelikle normal hücre bölünmesi seyrinde her insanda oluşabilecek ve kolorektal kansere yol açabilecek mutasyonlar dizisi, tamir eksikliği sebebi ile bu ailelerde daha sık kolon kanseri gelişmesine yol açabileceklerdir.



Şekil 1. Kolorektal kanser gelişimi ve metastazı sürecinde izlenen genetik değişiklikler (açıklamalar için metne bakınız.)

KAYNAKLAR

1. Fraumeni JF, Devesa SS, Hoover RN, et al. Epidemiology of cancer. In: DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 150
2. Karaoğuz H, İçli F. Cancer problem in Türkiye. *J Ankara Med Sch* 1993; 15 (2): 547
3. Cohen A.M., Minsky BD, Schilsky RL. Colon cancer. In: DeVita VT, Hellman S and Rosenberg SA, eds. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. J.B.Lippincott Company, Philadelphia 1993: 929-977
4. Jacobs LR Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988, 17: 747
5. McIntyre a, Gibson PR, Young GP. Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *Gut* 1993; 34: 386
6. Hague A, Elder DJE, Hicks DJ, Paraskeva C. Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J cancer* 1995; 60: 400
7. Deng G, Liu G, Hu L, Gum JR, Kim YS. Transcriptional regulation of the human placental like alkaline phosphatase gene and mechanisms involved in its induction by sodium butyrate. *Cancer Res* 1992; 52: 3378
8. Jacobs LR: Relationship between dietary fiber and cancer. Metabolic, physiologic and cellular mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986, 183: 299
9. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Intake of fat meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res*, 1994, 54: 2390
10. Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990, 323: 1664
11. Trock B, Lanza E, Greenwald P: Dietary fiber, vegetables, and colon cancer. Critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst*, 1990, 82: 650
12. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al: Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev*, 1995, 15: 499
13. Kohlmeier L, Weterings KGC, Steck S, Kok FJ. Tea and cancer prevention: An evaluation of the epidemiologic literature. *Nutrition Cancer* 1997; 27: 1
14. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma: Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1994, 331: 141
15. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85: 875
16. Clark LC, Hixon LJ, Coms GFJ, et al: Plasma selenium concentration predicts the prevalence of colorectal adenomatous polyps. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, 2: 41,
17. Van den Brant PA, Goldbohm RA, Van't Veer P, et al: A Prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 224
18. Demirkazık A, Karaoğuz H. Kanserden korunma. *Türkiye Klin Tıp Bil Derg* 1992; 12: 420
19. Karaoğuz H, İçli F. Cancer problem in Türkiye. *J Ankara Med Sch* 1993; 15 (2): 547.
20. Ilett KE, David BM, Detchon P, et al: Acetylation phenotype in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 1987 47: 1466
21. Kadlubar FF, Butler MA, Kaderlik KR, et al: Polimorfisms for aromatic amine metabolism in humans: Relevance for human carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 1992, 98: 69
22. Anti M, Armelao F, Marra G, et al: Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas. *Gastroenterology*, 1994 107: 1709
23. Willet W. The search of the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989; 338: 389
24. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al: Colon cancer: A review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993, 15: 499
25. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD, et al. The relationship of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol*, 1988 128: 1007
26. Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, et al. Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol*, 1988, 128: 989
27. Slattering ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Gates A, Ma KN, Berry TD. Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res* 1997; 57: 75
28. Peipins Hill A, Sandler RS: Epidemiology of colorectal adenomas. *Epidemiol Rev*, 1994, 16: 273
29. Greenberg ER, Baron JA: Prospects for preventing colorectal cancer death. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 1182
30. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Golditz GA, Willet WC, Speizer FE. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609
31. Powell SM, Zils N, Beazer-Barclay Y, et al: APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992, 359: 235
32. Smith KJ, Levy DB, Maupin P, et al: Wild type but non-mutant APC associates with the microtubule cytoskeleton. *Cancer Res*, 1994, 54: 3672
33. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, et al: Association of APC gen product with B-Catenin. *science* 1993, 262: 1731
34. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. Identification of chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990, 247: 49
35. Zetter BR: Adhesion molecules in tumor metastases. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4: 219
36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al: Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988, 319: 525
37. Fearon ER, Vogelstein B, A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990, 61: 759
38. Sankila R, Aaltonen LA, Jarvinen HJ, et al: Better survival rate in patients with MLH-2 associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*, 1996, 110: 680
39. Vasen HFA, Mecklin JP, Meera Khan P, et al: The International Collaborative Group on Hereditary Non-poliposis Colorectal Cancer. *Dis Colon Rect*, 1991, 34: 424