

# KEMOPREVENSI UNTUK PENCEGAHAN KANKER : FAKTA ATAU MITOS?

Nanda Ayu Puspita

**Abstrak.** Kemoprevensi masih menjadi perdebatan dalam dunia kedokteran. Seperti halnya pencegahan penyakit pada umumnya, kemoprevensi diarahkan untuk menghambat atau memutarbalikkan proses perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel ganas (karsinogenesis), dengan memanfaatkan pengetahuan tentang patogenesis kanker, tahapan perkembangan sel kanker, dan penemuan biomarker sebagai penanda kanker. Berbagai uji klinis telah menunjukkan hasil negative maupun hasil positif kemoprevensi, untuk pencegahan kanker payudara, kanker kolon, kanker prostat, dan berbagai macam kanker lainnya. Akan tetapi, sampai saat ini kemoprevensi masih belum bisa diterima secara luas, bukan hanya karena hasil akhirnya yang masih menjadi tanda tanya, namun juga perlu mempertimbangkan keuntungan dan kerugian pemberian kemoprevensi yang notabene akan diberikan pada populasi yang tergolong sehat. Oleh karena itu, tulisan ini akan mengupas kedua sisi kemoprevensi, untuk dapat memberikan gambaran dibalik pro dan kontra pencegahan kanker. (JKS 2016; 2: 112-119)

Kata kunci : Kemoprevensi, kanker.

**Abstract.** *The experts are still debating about cancer chemoprevention. With regards to the prevention of disease, the aim of chemoprevention is to inhibit or reverse the development of cancerous cells from healthy and normal cells (carcinogenesis), by exploiting the advance knowledge of cancer pathogenesis, cancer cell development, and the discovery of cancer biomarkers. A vast number of clinical trials have reported both side of negative and positive results from chemoprevention, for reducing the incidence of breast cancer, colon cancer, prostate cancer, and many more. Nevertheless, chemoprevention is not widely accepted, attributed to the big question of the endpoint to demonstrate the meaningful preventive effect, and the risk-and-benefit of chemoprevention, as the intervention is given to relatively healthy population. Accordingly, this review will expose both aspects of chemoprevention, in order to provide a wider picture behind the controversial of cancer chemoprevention.*

(JKS 2016; 2: 112-119)

Keywords : Chemoprevention, cancer.

## Pendahuluan

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi diseluruh dunia. Berdasarkan laporan WHO, pada tahun 2012 tercatat 14 juta kasus baru kejadian kanker dengan angka mortaliti sebesar 8.2 juta. WHO juga memperkirakan penderita kanker akan terus meningkat mencapai 22 juta kasus dalam dua dekade mendatang (1). Besarnya dampak kesehatan, sosial, dan ekonomi akibat kejadian kanker telah mendorong perhatian para pakar di bidang

kanker untuk mengembangkan strategi pencegahan kanker, yang meliputi perubahan gaya hidup, pengaturan pola makan, dan pemberian zat-zat antikanker, atau yang dikenal dengan kemoprevensi (*chemoprevention*). Saat ini, para pakar menilai bahwa langkah kemoprevensi merupakan salah satu pencegahan kanker yang paling menjanjikan, walaupun masih terdapat kontroversi mengenai efektifitas suplemen ataupun obat-obatan dengan efek antikanker di kalangan klinisi (2). Para peneliti semakin tertarik dengan langkah pencegahan kanker setelah sejumlah studi kohort melaporkan efektifitas tamoksifen, raloxifen, dan

---

Nanda Ayu Puspita adalah Dosen bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

exemestane untuk pencegahan kanker payudara (3). Walaupun beberapa studi juga melaporkan hasil negative efek kemoprevensi, seperti halnya kegagalan pemberian *carotenoids* dalam pencegahan kanker paru-paru, namun tidak sedikit penelitian yang menunjukkan hasil positif kemoprevensi, seperti halnya penggunaan vaksin untuk pencegahan timbulnya kanker yang dipicu oleh virus, serta penggunaan NSAID untuk pencegahan kanker (3). Tulisan ini akan membahas secara ringkas mengenai beberapa aspek kemoprevensi, yang meliputi sejarah, perkembangan, dan tantangan yang dihadapi.

### Karsinogenesis dan kemoprevensi

Dalam definisi *preventive medicine*, pencegahan timbulnya penyakit adalah mencegah awitan suatu penyakit selama masa propatogenesis (sebelum timbulnya penyakit). Berkaitan dengan patogenesisnya, kanker didefinisikan sebagai penyakit yang terjadi akibat pertumbuhan sel-sel tubuh secara abnormal, yang ditandai dengan kemampuan untuk bermetastasis dan menyebar ke lokasi yang berbeda dengan tempat pertumbuhan primernya. Karsinogenesis, atau proses perkembangan sel-sel normal menjadi sel-sel kanker dibagi menjadi tiga fase yang berbeda; inisiasi, promosi, dan progresi (Gambar 1)

(4). Proses ini tidaklah berlangsung secara cepat, melainkan melalui jangka waktu yang cukup lama yang mencapai 10 tahun atau lebih (5). Dengan demikian, kanker merupakan penyakit kronis yang berlangsung secara perlahan, dimulai dengan perubahan selular akibat paparan karsinogen (sinar ultraviolet, virus, atau zat-zat karsinogenik) yang mengakibatkan kerusakan DNA, terjadinya mutasi gen, dan kerusakan sel. Tahap ini dikenal dengan proses inisiasi sel yang bersifat reversibel dan tidak membahayakan. Sel yang terinisiasi dapat bertahan dalam kondisi stabil tanpa mengalami promosi ataupun inisiasi ke arah keganasan (dikenal dengan istilah sel tumor). Namun dalam beberapa kondisi tertentu sel-sel ini dapat mengalami perubahan lebih lanjut untuk memasuki fase promosi, dimana terjadi perubahan susunan genetik yang diikuti dengan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Sampai titik ini, perubahan yang dialami sel masih bersifat reversible. Pada fase progresi, terjadi pertumbuhan sel yang sangat cepat akibat proliferasi sel yang tidak terkontrol, atau dikenal dengan sel kanker. Mengingat proses perkembangan kanker yang bertahap dan berlangsung perlahan, maka para ahli berpendapat bahwa tujuan utama kemoprevensi adalah untuk mengganggu atau menghambat proses perkembangan tahapan perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel ganas.



Gambar 1. Patogenesis kanker

### Mekanisme Kerja Kemoprevensi

Kemoprevensi didefinisikan sebagai penggunaan zat-zat alami, sintetis, ataupun biologis untuk mengembalikan,

mengurangi, atau mencegah proses perkembangan ataupun perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel ganas (kanker) (6). Definisi lain titik batas pencegahan kanker seperti disebutkan oleh Wu (2011) adalah

sebelum sel-sel kanker menginvasi membran basal untuk menyebar atau bermetastasis (3). Faktor mutasi genetik yang diturunkan sudah terbukti dapat meningkatkan resiko kejadian kanker, seperti halnya mutasi pada onkogen (*Ras gene family*) atau gen *tumour-suppressor* (BRCA1 dan BRCA2) yang berkorelasi kuat dengan angka kejadian kanker paru-paru, kolon, pancreas, dan ovarium (7, 8).

Faktor lingkungan, seperti paparan zat karsinogen dan infeksi virus, juga memiliki peranan yang kuat proses karsinogenesis. Sehingga, dalam aspek klinis, perkembangan sel kanker merupakan hasil akhir dari kombinasi antara faktor genetik dan paparan dari lingkungan external, yang menjadi target utama intervensi kemoprevensi

**Tabel 1. Mekanisme Kerja Kemoprevensi(2)(9)**

<b>Mekanisme kerja <i>tumour-blocking agents</i></b>
Menghilangkan/membersihkan radikal bebas (ROS)
Antioksidan
Induksi proses reparasi DNA (mempertahankan struktur DNA normal)
Blokade proses pengambilan/penyerapan zat karsinogen oleh sel
Meningkatkan penyerapan zat-zat yang melindungi sel dari karsinogen ( <i>protective agents</i> )
Modifikasi flora intestinal (menimbulkan efek proteksi terhadap karsinogen)
<b>Mekanisme kerja <i>tumour-suppressing agents</i></b>
Mengontrol perubahan expressi gen (apabila sudah terjadi mutasi gen)
Inhibisi proliferasi sel (Inhibisi ornitohine decarboxylase)
Aktivitas antiinflamatori (inhibisi COX-2, inhibisi iNOS, antagonis reseptor leukotriene)
Induksi proses <i>senescence</i> (terminasi sel/aging)
Induksi proses apoptosis (pada lesi neoplastik)
Modulasi transduksi signal selular (NF- B)

Secara garis besar, kemoprevensi dikelompokkan ke dalam dua kategori berdasarkan titik target pencegahan perkembangan sel kanker, yaitu *tumour-blocking agents* dan *tumour-suppressing agents*(9). Kelompok pertama dikenal dengan *tumour-blocking agents* karena bertujuan untuk melindungi sel-sel normal dari paparan ataupun efek negative karsinogen, yang pada akhirnya akanmencegah ataupun menghambat kerusakan sel dan mutasi sel (2). *Tumour-blocking agent* juga dikenal dengan istilah antimutagenesis. Beberapa mekanisme kerja *blocking agents* (

Tabel 1) adalah dengan cara menghambat aktivasi zat-zat pro-karsinogen menjadi zat karsinogen, detoksifikasi zat karsinogen yang sudah teraktifasi, menghambat penyerapan zat karsinogen oleh sel-sel normal, menghambat proses inflamasi sel akibat radikal bebas, ataupun memicu perbaikan DNA apabila sudah terjadi kerusakan akibat paparan zat karsinogen (10). *Tumour-suppressing agents*, menurut Wattenberg (1980), dibedakan dari kelompok yang pertama karena bekerja dengan cara menghambat perkembangan

proses neoplasma setelah terjadi kerusakan sel akibat paparan zat-zat karsinogen, sehingga dikenal dengan istilah antikarsinogenesis (11)(12). Beberapa literatur melaporkan bahwa mekanisme kerja *suppressing agents* melibatkan proses inhibisi jalur transduksi sinyal di dalam sel. Sebagai contoh adalah inhibisi *nuclear factor- B* (NF- B), yang diketahui berperan penting dalam proses inflamasi dan progresi sel-sel kanker (13). Selain itu, terdapat beberapa target molekul lain yang menjadi sasaran penting dalam mekanisme

kerja antikarsinogenesis, seperti estrogen reseptor, retinoid reseptor, EGFR, COX-2, androgen reseptor, dan aromatase (Tabel 2) (3). Dengan kata lain, *blocking agents* adalah inhibitor fase inisiasi, sedangkan *suppressing agents* merupakan inhibitor fase promosi dan progresi karsinogenesis.

Walaupun demikian, klasifikasi ini tidaklah bersifat mutlak karena mekanisme kerja kemoprevensi dapat berlangsung secara beririsan dan berkesinambungan dalam keseluruhan proses perkembangan sel kanker (9).

**Tabel 2. Target Molekular kemoprevensi (2)**

Protein	Faktor transkripsi	Pretein kinase	Enzim	Lainnya
Chemokine	NF- B	1 B kinase	FTPase	ICAM-1
Cyclin-D1	AP-1	EGFR	Xanthine oxidase	VCAM-1
MMP9	STAT1, STAT3, STAT5	HER2	Haemeoxygenase	ELAM-1
COX-2	PPAR-	AKT	uPA	TF
5-LOX	Egr-1	JAK2	GST	Bcl-2, BCL-x1
iNOS	EpRE	TYK2	GSH-px	P53
IL-12, IL-6, IL-8	CBP	JNK, Src		MDR
TNF	-catenin	PKC, PKA		Telomerase

(AP-1=activator protein 1; CBP=CREB-binding protein; COX-2 = cyclooxygenase 2; EGFR=epidermal growth factor receptor; Egr-1=early growth response protein 1; ELAM-1=endothelial-leukocyte adhesion molecule 1; EpRE=energy per resource element; GSH=glutathione; GST=glutathione-S-transferase; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; ICAM-1=intercellular adhesion molecule 1; IL= interleukin; iNOS=inducible nitric oxide synthase; JAK2=janus kinase 2; JNK=c-Jun N-

terminal kinases; MDR=multi drug resistance; MMP9=matrix metalloproteinase 9; NFkB =nuclear factor-kB; PKA=protein kinase A; PKC=protein kinase C; PPARg= peroxisome proliferator-activated receptor-g; STAT=signal transducer and activator of transcription; TF=tissue factor; TNF=tumour necrosis factor; uPA=urokinase-type plasminogen activator; VCAM-1=vascular cell adhesion molecule 1).

**Sejarahkemoprevensidanperkembanganpenelitiannya**

Pada awal tahun 1980-an, Kahl melaporkan bahwa penambahan antioksidan *buthylated hydroxyanisole* (BHA), *butylated hydroxytoluene* (BTA), dan *gallic acid* ke dalam pakan hewan percobaan dapat menghambat efek toksik zat-zat karsinogen yang dipaparkan kepada hewan-hewan percobaan tersebut (14). Dalam sebuah review artikel pada tahun

1985, Wattenberg menyebutkan lebih dari 20 kelas zat kimia yang berpotensi untuk menghambat pertumbuhan sel tumor akibat paparan karsinogen. Lebih jauh lagi, data *National Cancer Institute* (NCI), pada tahun yang sama, menyebutkan terdapat lebih dari 500 zat aktif yang dilaporkan memiliki aktifitas anti-karsinogenesis (15). Selanjutnya, para peneliti mulai tertarik untuk mengembangkan metode pencegahan kanker. Pada awalnya, pendekatan yang dilakukan adalah dengan mengamati dan menganalisa efek

komponen yang terkandung dalam makanan, bahan herbal, atau obat-obatan yang dikonsumsi oleh populasi secara umum, dan mencari hubungannya dengan pengurangan angka kejadian atau kematian akibat kanker, yang kemudian diikuti dengan uji klinis yang lebih luas (2). Sebagai contoh, penelitian laboratorium dengan menggunakan hewan percobaan di awal 1980-an menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dan NSAID lainnya dapat mengurangi resiko kejadian kanker usus besar (16). Selanjutnya, sebuah studi prospektif di Amerika yang melibatkan lebih dari 600 ribu responden melaporkan bahwa penggunaan aspirin dalam dosis rendah berhubungan dengan pengurangan resiko kanker usus besar, yang diduga berkaitan dengan penghambatan sintesis prostaglandin (17). Seiring dengan perkembangan pesat penelitian biomolekular sejak awal tahun 1990-an, dan ditambah dengan berbagai bukti uji klinis maupun laboratoris yang mendukung efektifitas dan penggunaan aspirin serta NSAID lainnya sebagai salah satu metode pencegahan kanker, yang meliputi kanker kolon, kanker esofagus, kanker lambung, kanker, paru-paru, kanker payudara, dan kanker ovarium.

### **Keberhasilan Dan Kegagalan Kemoprevensi**

Pada tahun 1998, Fisher dkk pertama kali melaporkan hasil positif uji klinis penggunaan tamoxifen, inhibitor reseptor estrogen, untuk pencegahan progresi kanker payudara. Proyek ini dikenal dengan nama *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) P-1 yang melibatkan lebih dari 1300 wanita yang memiliki faktor-faktor resiko kanker payudara (18). Pemberian tamoxifen dengan dosis 20 mg/hari selama 5 tahun dilaporkan mengurangi resiko *invasive breast cancer* sebesar 49% ( $p < 0.0001$ ) and *non-invasive breast cancer* sebesar 50% ( $p < 0.02$ ).

Tabel 3).

Tamoxifen juga dilaporkan mengurangi resiko tumor dengan reseptor estrogen positif (69%). Selanjutnya, para peneliti terus menggali efektifitas tamoxifen dan berbagai obat-obatan lainnya dalam pencegahan kanker payudara melalui berbagai projek penelitian seperti *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS)-1, IBIS-2, *Study of Tamoxifen and Raloxifen* (STAR), dan uji-uji klinis lainnya (2). Walaupun demikian, beberapa penelitian juga melaporkan beberapa efek negatif penggunaan inhibitor reseptor estrogen. Penggunaan tamoxifen dilaporkan meningkatkan resiko kanker endometrial dan hiperplasia uterus, selain resiko-resiko kardiovaskuler seperti thromboemboli vena (19).

Keberhasilan kemoprevensi juga dilaporkan dari penggunaan vaksin untuk mencegah kejadian kanker yang diinduksi oleh virus, seperti halnya penggunaan vaksin hepatitis B dan vaksin *human papilloma virus* (HPV). Program imunisasi hepatitis B di Taiwan yang dimulai pada tahun 1984 dan dievaluasi pada tahun 1994 menunjukkan terjadi penurunan angka kejadian kasus kanker hepatoselular pada anak-anak (20). Koutsky dkk (2002) melaporkan bahwa penggunaan vaksin HPV-16 (40 µg per dosis, diberikan pada bulan ke 0, 2, dan 6 masa percobaan) dapat mengurangi insidensi neoplasia serviks yang disebabkan oleh infeksi HPV-16 (21). Beberapa uji klinis juga menunjukkan keberhasilan penggunaan vaksin HPV untuk mengurangi resiko kejadian lesi pre-kanker, kanker vulvovaginal, dan kanker anal. Keberhasilan ini kemudian diakui oleh FDA, yang mengeluarkan daftar obat-obatan/vaksin yang dapat digunakan untuk pengobatan lesi pre-kanker atau pengurangan resiko kanker (

**Tabel 3 Obat-obat and vaksin yang disetujui oleh FDA untuk kemoterapi / terapi lesi pre-kanker (3)**

Resiko kanker	Intervensi pengobatan lesi pre-kanker
Kanker payudara	Tamoxifen, Raloxifen
Kanker dan Neoplasia servikal intraepithelial	Vaksin HPV
Kanker dan Neoplasia vulvovaginal/anal intraepithelial	Vaksin HPV
Displasia esofagus	Photofrin + PDT
Adenoma kolon	Celecoxib
Displasia buli-buli	Valrubicin, Bacillus Calmet Guerin
Aktinik keratosis	Fluorouracil, Sodium diklofenak, 5-aminolevulenic acid + PDT, Masoprocol

Selain vaksin dan estrogen inhibitor, masih banyak zat-zat kemoterapi lain yang sampai saat ini masih terus di teliti dalam hal efektifitasnya sebagai kemoterapi. Aspirin and beberapa NSAID lainnya telah terbukti berhubungan dengan pengurangan resiko kanker ; kolon (43%), payudara (25%), paru-paru (28%), dan prostat (27%) (22). Akan tetapi, dibalik efektifitasnya untuk kemoprevensi, COX inhibitor juga menyebabkan efek samping serius seperti ulserasi usus dan lambung, resiko perdarahan, dan resiko kardiovaskular. Sehingga penggunaannya untuk kemoprevensi masih terus dipertanyakan.

Untuk pencegahan kanker prostate, penggunaan 5-alfa reductase inhibitor saat ini sedang dikembangkan dengan dasar teori bahwa menghambat pengaktifan testostosterone menjadi bahan aktifnya 5-dihidrotestosterone akan mengurangi proses signaling hormone androgen, yang merupakan factor penting dalam pathogenesis kanker prostat (3). Pada tahun 2003, Thomson dkk melaporkan uji klinis pemberian 5mg finasteride selama 7 tahun menunjukkan hasil positif untuk mengurangi prevalensi kanker prostat sebanyak 24.8% ( $p < 0.001$ ) (23). Efek samping yang diakibatkan dengan pemberian finasteride adalah gangguan fungsi seksual.

Terlepas dari keberhasilan ataupun hasil positif upaya pencegahan kanker, beberapa uji klinis juga menunjukkan hasil negatif kemoprevensi. Dua uji klinis penggunaan beta karoten untuk pencegahan kanker paru-paru, *the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene (ATBC)* dan *Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)*, menunjukkan bahwa, dengan pemberian beta karoten selama 7 tahun, tidak terdapat pengurangan prevalensi kanker paru-paru pada kelompok percobaan yang merupakan kelompok resiko tinggi kanker paru-paru (perokok, bekas perokok, dan pekerja yang terpapar asap rokok/asbes (24). Penggunaan selenium dan vitamin E untuk pencegahan kanker prostat juga tidak menunjukkan hasil positif, setelah sebuah uji klinis melaporkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap pengurangan kejadian kanker prostat, diantara group percobaan yang mendapatkan alpha-tocoferol (vitamin E)/selenium dengan group yang mendapatkan placebo (25).

### Tantangan Dan Harapan

Seperti halnya metode pencegahan penyakit lainnya, kemoprevensi merupakan benteng awal untuk mengurangi angka kesakitan dan kematian akibat kanker. Dua mekanisme penting dari kemoprevensi adalah sebagai antimutagenesis dan antikarsinogenesis.

Walaupun bukti-bukti pendukung keberhasilan metode kemoprevensi, dari sisi uji medis dan laboratoris, masih bias dikatakan dalam tahap dini, sehingga penggunaan dan pemanfaatannya masih belum diterima secara luas. Namun tidak bias dipungkiri bahwa bukti-bukti yang ada telah memberikan setitik harapan untuk para akademisi maupun klinisi untuk menggali lebih jauh metode kemoprevensi ini.

Dalam menentukan obat-obatan ataupun komponen nutrisi untuk kemoprevensi, sudah banyak penelitian *in-vivo* maupun *in-vitro* yang dapat dijadikan referensi awal. Walaupun demikian, sesuai standar

Tabel 3).

Apabila ditinjau dari segi biaya, maka kemoprevensi menawarkan sisi positif dengan biaya yang relative murah karena (1) sebagian besar obat-obatan yang memiliki efek kemoprotektif sudah tersedia dipasaran (aspirin, dll), (2) zat-zat nutrisi ataupun herbal yang menunjukkan efek kemoproteksi dapat dengan mudah didapat di alam, atau terkandung didalam asupan makanan sehari-hari, (3) biaya yang dikeluarkan akan lebih rendah apabila dibandingkan dengan biaya pengobatan kemoterapi.

Intervensi kemoprevensi diarahkan kepada kelompok populasi yang sehat namun berada dalam kelompok resiko terkena kanker, seperti memiliki riwayat predisposisi genetic ataupun paparan

#### Daftar Pustaka

1. Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. World. 2015.
2. Steward W, Brown K. Cancer chemoprevention: a rapidly evolving field. British journal of cancer. 2013;109(1):1-7.
3. Wu X, Patterson S, Hawk E. Chemoprevention – History and general principles. Best Practice & Research

penentuan pengobatan berdasarkan standar FDA (Food and Drug Administration), maka terdapat beberapa factor harus diperhatikan, seperti dosis yang diberikan, efek samping yang ditimbulkan, serta biaya yang harus dikeluarkan. Dosis kemoprevensi dapat dinilai dari studi *in-vivo* maupun *in-vitro*, sedangkan penilaian efek samping harus dilakukan lebih jauh lagi melalui berbagai tahapan uji klinis yang meliputi fase I,II, dan III. Salah satu keberhasilan uji klinis kemoprevensi sudah dikeluarkan oleh FDA, yang meyetujui 10 daftar obat-obatan untuk pengobatan lesi prekanker yang dapat mengurangi resiko terjadinya kanker (

karsinogen (9). Akan tetapi, untuk mendeteksi efek kemoprevensi secara langsung tidaklah mudah karena biomarker (penanda) kanker yang sangat bervariasi antara satu kanker dengan lainnya. Selain itu, terdapat variasi idividu yang sangat besar terhadap respon kemoterapi yang diberikan. Dengan demikian, masih sangat diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mendeteksi keberhasilan kemoterapi dengan menggunakan memanfaatkan teknologi penitian biomolecular, terutama dalam menentukan biomarker penanda keberhasilan kemoterapi. Sehingga dimasa depan, kanker dapat menjadi salah satu penyakit yang dapat dicegah secara dini, seperti halnya penyakit-penyakit kronis lainnya. Dengan demikian, angka kesakitan dan kematian akibat kanker akan dapat dikurangi.

- Clinical Gastroenterology. 2011;25(4–5):445-59.
4. Gescher A, Pastorino U, Plummer SM, Manson MM. Suppression of tumour development by substances derived from the diet—mechanisms and clinical implications. British Journal of Clinical Pharmacology. 1998;45(1):1-12.
5. Pitot HC. The molecular biology of carcinogenesis. Cancer. 1993;72(S3):962-70.

6. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer research*. 1976;36(7 Part 2):2699-702.
7. Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, Evers SG, van Zandwijk N, Bos JL. Mutational activation of the K-ras oncogene. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(15):929-35.
8. Modan B, Hartge P, Hirsh-Yechezkel G, Chetrit A, Lubin F, Beller U, et al. Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(4):235-40.
9. De Flora S, Ferguson LR. Overview of mechanisms of cancer chemopreventive agents. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;591(1):8-15.
10. Steele VE, Kelloff GJ. Development of cancer chemopreventive drugs based on mechanistic approaches. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;591(1-2):16-23.
11. Wattenberg LW. Inhibitors of chemical carcinogens. *Journal of environmental pathology and toxicology*. 1980;3(4 Spec No):35-52.
12. De Flora S, Ramel C. Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1988;202(2):285-306.
13. Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441(7092):431-6.
14. Kahl R. Antioxidants and carcinogen metabolism. *Trends in Pharmacological Sciences*. 1982;3:72-4.
15. Ip C, Ganther HE. Combination of blocking agents and suppressing agents in cancer prevention. *Carcinogenesis*. 1991;12(2):365-7.
16. Pollard M, Luckert P. Indomethacin treatment of rats with dimethylhydrazine-induced intestinal tumors. *Cancer treatment reports*. 1979;64(12):1323-7.
17. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath Jr CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(23):1593-6.
18. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(18):1371-88.
19. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the national surgical adjuvant breast and bowel project study of tamoxifen and raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. *Cancer Prevention Research*. 2010;3(6):696-706.
20. Chang M-H, Chen C-J, Lai M-S, Hsu H-M, Wu T-C, Kong M-S, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(26):1855-9.
21. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(21):1645-51.
22. Harris R. Cyclooxygenase-2 (cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung. *Inflammopharmacology*. 2009;17(2):55-67.
23. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(3):215-24.
24. Group ACPS. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. *Annals of epidemiology*. 1994;4(1):1-10.
25. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*. 2009;301(1):39-51.