

CHEMOPREVENCE NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ CANCER CHEMOPREVENTION

P. KLENER:

I. INTERNÍ KLINIKA I. LF UK A VFN, PRAHA

Souhrn: Chemoprevence znamená použití farmakologických nebo přirozených látek k inhibici kancerogenního procesu. Pokroky ve znalostech molekulárních mechanismů kancerogeneze umožnily syntézu nových látek, které mohou inhibovat rozvoj nádoru selektivním účinkem na molekulární úrovni, zejména účinkem na retinoidní jaderné receptory, modulaci estrogenních receptorů, potlačení exprese COX-2 (cyklo-oxygenázy-2), inaktivací volných radikálů, a dalšími mechanismy. Je podán přehled možností preventivních režimů, využívajících těchto nových poznatků.

Summary: Chemoprevention is the use of pharmacologic or natural agents that inhibit invasive cancer by arresting or reversing the progression of premalignant cells. Advances in our understanding of the molecular mechanisms of carcinogenesis have led to the synthesis of new drugs that can inhibit tumour development by selective action on specific molecular targets, such as retinoid receptors, estrogen receptor modulators, COX-2 (cyclooxygenase-2), free radicals, and some others. Possible regimens for cancer prevention, based on these new approaches, are reviewed.

Chemoprevencí rozumíme použití farmakologických prostředků nebo přirozených látek k inhibici již započatého kancerogenního procesu. Je ovšem velmi obtížné postihnout počáteční stadia změn, které způsobí poruchu regulačních mechanismů proliferace a maturace. Vznik mutací, které jsou příčinou těchto poruch, lze předpokládat u každého jedince, kde mohou vznikat jak z endogenních příčin (např. poškozením DNA účinkem kyslíkových radikálů produkovaných makrofágy nebo neutrofily), tak exogenními vlivy (virové infekce, záření, chemické kancerogeny). Kancerogeneze je však více-
stupňový proces, jehož trvání od mutagenní iniciace k invazivnímu metastazujícímu nádoru může činit až 20 let. Organismus je schopen vlastními obrannými mechanismy tento proces zastavit a patologický buněčný klon eliminovat. V případě, že se tak nestane, vyvíjejí se postupně změny, které mohou být klinicky zjevné jako prekanceróza a teprve s různě dlouhým časovým odstupem vzniká invazivní nádor. Chemoprevence má tedy omezit rozvoj zmíněných poruch a zabránit vzniku zhoubného nádoru. Způsob, jakým lze toho cíle dosáhnout, může být různý. Nejúčinnější chemoprevencí by byla prvotní blokáda vzniku mutací a prekancerózy samotné, což je prakticky neschůdné. Jak bylo zmíněno, je časový prostor od iniciace nádorového procesu ke klinicky zjevnému nádoru relativně dlouhý, což otvírá prostor pro

uplatnění jiných metod chemoprevence, jejichž cílem je modifikovat další osud preneoplastické buňky následujícím způsobem (viz obr. 1). Je to buď indukce diferenciace nebo indukce apoptózy, popřípadě inhibice angiogeneze nebo inhibice proliferace, kdy se chemopreventivní účinek překrývá s přímým účinkem protinádorovým. V praxi se chemopreventivní léčba dosud soustřeďovala převážně na omezení vzniku recidiv již odstraněného nebo vyléčeného nádoru, avšak v poslední době přibývá studií prokazujících význam chemoprevence v obecnějším slova smyslu.

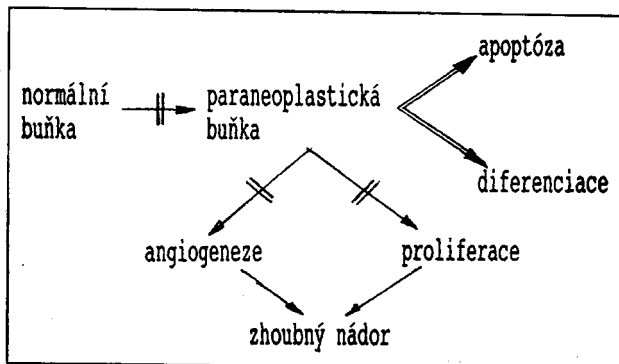
Byla studována chemopreventivní účinnost většího počtu látek, ale jen u několika se podařilo získat přesvědčivé doklady o jejich klinické účinnosti. O těchto látkách se zmíníme podrobněji.

Retinoidy

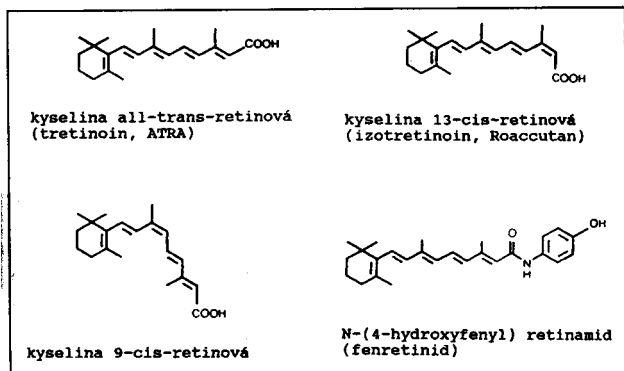
Jsou z hlediska chemopreventivních účinků nejvíce studovanou skupinou látek. Jde o přirozené nebo syntetické deriváty retinolu (vitamínu A). Je známo více než 100 různých derivátů, avšak praktický význam byl prokázán jen u několika, které v přehledu shrnuje obr. 2. Retinoidy mají mnohostranné biologické účinky. Po vazbě na proteiny jsou dopraveny do buňky, kde se váží na specifické jaderné receptory (RAR nebo RXR, každý typ má tři podjednotky alfa, beta a gamma). Receptor aktivovaný retinoidem pak vazbou na určitou sekvenci v DNA (tzv. RARE - retinoid acid response elements) ovlivní transkripční a translační pochody a tím i buněčnou diferenciaci a proliferaci (3, 8, 17). Schematicky je celý proces znázorněn na obr. 3. Diferenciační účinky se pak projeví zejména v buněčných populacích bohatých na zmíněné receptory. U bronchogenních karcinomů a u premaligních lézí aerodigestivního traktu byla opakovaně zjištěna snížená exprese retinoidních receptorů (29). Některé retinoidy mají však schopnost expresi RAR indukovat, popřípadě účinkují jako agonisté těchto receptorů. Kromě diferenciačních účinků byly u retinoidů popsány i účinky antiproliferační (tretinoin) a schopnost indukovat apoptózu (4HPR). Mechanismy těchto účinků se teprve studují, ale již dnes bylo prokázáno, že některé retinoidy inhibují expresi cyklinů D1 a D3 a některých dalších proteinů nutných pro hladký průběh buněčného cyklu. Výsledky pokusných studií pak podnítily klinické aplikace. Výsledky klinických studií pak podnítily klinické aplikace, které potvrdily účinky retinoidů u některých druhů nádorových onemocnění.

Obr. 1.

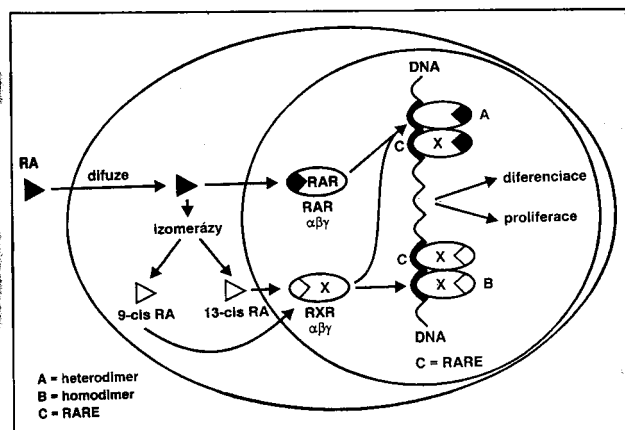
Schematické znázornění různých mechanismů chemoprevence. Dvojitá úsečka znázorňuje blokující účinek chemopreventiv, dvojitá šipka jejich stimulační účinek.



Obr. 2.
Retinoidy nejčastěji používané v chemoprevenci.



Obr. 3.
Schématické znázornění mechanismu účinku retinoidů. Kyselina retinová (RA) vniká do buňky difúzí. V cytoplazmě mohou účinkem izomeráz vznikat deriváty (13-cis RA, 9-cis RA). Po průniku do jádra se retinoidy váží na receptory (RAR = retinoid acid receptor, nebo RXR = retinoid X receptors). Každý má tři podjednotky (alfa, beta, gamma). Receptory vytvářejí buď heterodimery (A) nebo homodimery (B). Aktivované dimery se váží na specifický úsek v DNA označovaný jako RARE (retinoid acid response element), jehož působením prostřednictvím m-RNA ovlivňuje transkripční faktory a ovlivňuje diferenciaci a proliferaci buněk.



Tretinoin (all-trans-retinová kyselina, ATRA) je schopen navodit úplnou remisi u akutní promyelocytární leukémie. V tomto případě nejde pouze o indukci diferenciaci, ale současně o omezení proliferace, bloádou sebeobnovy promyelocytárních prekurzorů (13).

Izotretinoin (13-cis retinová kyselina) byl s příživými výsledky zkoušen u leukoplakie a u kožních T-lymfomů (42). S negativními výsledky skončily studie u nádorů ORL oblasti, u myelodysplastického syndromu, u bronhogenního karcinomu a u karcinomu močového měchýře (28, 40, 42). Navíc byly při léčbě zaznamenány četné nežádoucí účinky.

Fenretinid (retinamid) se zdá z hlediska chemoprevence výhodnější a účinnější. Má synergní účinek s antiestrogeny a osvědčil se jako chemoprevence u karcinomu prsu, prostaty a močového měchýře, při dobré toleranci léčby (6, 34).

Deltanoidy

Je nově používané označení pro deriváty vitamínu D3. Tento vitamín (**cholecalciferol**) je aktivním metabolitem vitamínu D, který účinně ovlivňuje expresi genů indukujících buněčnou diferenciaci (15). Biologické účinky jsou podobné jako u retinoidů zprostředkovány jadernými receptory, které vytvářejí dimery s retinoidními „X“ receptory (14). Jedním z derivátů, který se zkoušel v léčbě myelodysplastického syndromu a u kožních T-lymfomů, je **calcitriol** (1-alfa, 25-dihydroxyvitamín D3, Rocaltrol). Přípravek má diferenciacní účinky u vět-

šího počtu buněčných linií, ale jeho širšímu použití brání relativně silné hyperkalcemizující účinky (14). V posledních letech však byl připraven větší počet nových syntetických analogů, jejichž diferenciacní účinky jsou zvýrazněny při podstatném oslabení vlivu na kalciový metabolismus (38). Je to například **calcipotriol** (Dovonex) a zejména **EB 1089** (5, 38) nebo **Ro 24-5531** (1). Kromě diferenciacních účinků se u těchto derivátů prokázal rovněž účinek antiproliferační a vliv na indukci apoptózy.

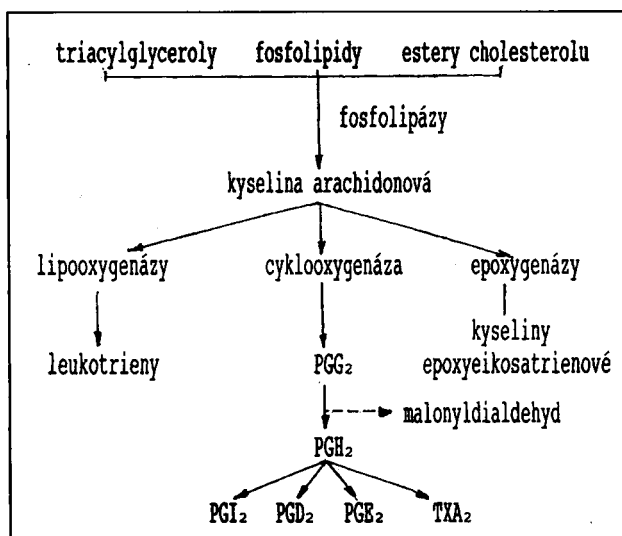
Antiestrogeny

Antiestrogeny jsou široce používanými prostředky k léčbě karcinomu prsu. Jejich aplikace výrazně omezuje riziko recidivy nádoru, což je dokladem pro jejich současný chemopreventivní účinek. Nejrozšířenějším přípravkem této skupiny je **tamoxifen**. Jeho biologické účinky jsou značně komplexní. Nejvýznamnější se zdá blokáda estrogenních receptorů a tím eliminace stimulačního účinku estrogenů na epitel prsní žlázy (33). Pro tento účinek jsou četné experimentální doklady, jako je např. inhibice indukce karcinomu prsu dimethylbenzantracenem či nitrozometylureou. Kromě toho indukuje tamoxifen syntézu některých antiproliferačních cytokinů (např. TGF-beta) a naopak snižuje koncentraci stimulačních faktorů, jako je insulinu podobný růstový faktor (IGF-1) (18). Nevýhodou tamoxifenu je však jeho duální hormonální aktivita (estrogenní i antiestrogenní). Proto se látky tohoto typu označují přiléhavějším termínem „modulátory estrogenních receptorů“ (SERM - selective ER modulators). Po podání tamoxifenu převládá v epitelu prsní žlázy účinek antiestrogenní, kdežto v epitelu dělohy se uplatní též aktivita estrogenní. To vysvětluje, proč dlouhodobá léčba tamoxifemem je provázena rizikem indukce karcinomu endometria. Naproti tomu derivát tamoxifenu **raloxifen** se vyznačuje převahou antiestrogenní aktivity i v endometriu, ačkoliv povaha sloučeniny je rovněž podvojná (agonista-antagonista). Dosud se používal hlavně k léčbě osteoporózy (přípravek Evista), ale pravděpodobně najde místo též v chemoprevenci karcinomu prsu (7). Klinicky se zkouší i některé čisté antiestrogeny, jako je např. steroidní antiestrogen **ICI 182780**, který výrazně podněcuje apoptózu a zdá se z hlediska chemoprevence velmi perspektivní (19).

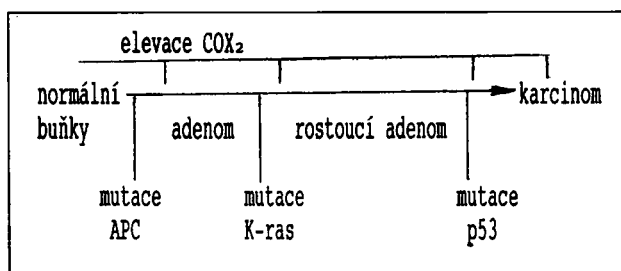
Nesteroidní antirevmatika

Zájem o nesteroidní antirevmatika jako chemopreventivní léky nádorových onemocnění byl podnícen pozorováním, že u nemocných s revmatoidní artritidou, kteří pravidelně užívali nesteroidní antirevmatika, byla zjištěna nižší incidence kolorektálního karcinomu (9, 10). Následně klinické studie u nemocných s kolorektálním karcinomem tento předpoklad potvrdily (37). Mimo to užívání nesteroidních antirevmatik působilo rovněž regresi adenomatózních polypů (11, 41). V tkáních mnoha karcinomů (střevo, prs, kůže, plíce) byla nalezena vysoká koncentrace prostaglandinů, což ukazovalo na jejich významu v kancerogenezi. Zvýšená koncentrace prostaglandinů je důsledkem zvýšené aktivity enzymu cyklooxygenázy, který katalyzuje vznik prostaglandinů z kyseliny arachidonové, jak znázorňuje schéma na obr. 4. Cyklooxygenáza (COX) má dvě izoformy. COX-1, která reaguje na potřeby prostaglandinů ve fyziologických reakcích a COX 2 indukovanou zejména za patologických okolností (např. mutací APC genu (adenomatous polyposis coli gen). Úloha COX-2 v kolorektálním kancerogenezi je schématicky znázorněna na obr. 5. Dlouhodobě zvýšená exprese COX 2 v trávicím traktu vede k nadprodukcí proteinu bcl-2, E-kadherinu a dalších látek s prokázaným kancerogenním potenciálem. Působí též výraznou inhibicí apoptózy (25). Kromě toho, jako vedlejší produkt metabolické reakce indukované COX může vznikat velmi reaktivní metabolit - malonyldialdehyd, který poškozuje DNA a představuje tak další kancerogenní faktor (24). Inhibici obou izoform COX působí většina v praxi používa-

Obr. 4.
Schématické znázornění vzniku prostaglandinů z kyseliny arachidonové.
(PG = prostaglandin, TXA = tromboxan).



Obr. 5.
Pravděpodobná role cyklooxygenázy-2 v kancerogenezi kolorektálního karcinomu (APC = adenomatous polyposis coli gen) (podle Dubois R. N., cit. 9).



ných nesteroidních antirevmatik (kyselina acetylsalicylová, ibuprofen, sulindac, naproxen, piroxicam aj.). Teprve v poslední době jsou k dispozici látky s převážným, popřípadě výlučně selektivním účinkem na COX 2, jako např. nimesulid, nabumeton, meloxicam nebo celecoxib (20, 36, 39). Právě tyto přípravky by mohly být s výhodou použity k chemopreventivní léčbě. Tato léčba musí být dlouhodobá, což při nespecifických inhibitech COX naráží na problém četných nežádoucích účinků (zejména krvácení do GIT).

Oltipraz

(1,2 dithiol-3-thion) byl původně používán jako lék proti schistosomiáze, později byly zjištěny jeho chemopreventivní vlastnosti. Oltipraz výrazně blokuje aflatoxinem zprostředkovanou kancerogenezi v játrech, ale má též obecné chemopreventivní účinky (22,32). Zdá se, že stimuluje syntézu enzymů s detoxifikačním účinkem na různé kancerogeny (31). Zvyšuje např. výrazně koncentraci glutathion-S-transferázy a nepochybně působí jako mediátor reakcí kyslíkových radikálů. Stimuluje též „opravu“ poškozené DNA a má antimutagenní účinky. V první fázi klin. zkoušení se podával v dávce 125 mg/m² 2 × týdně po 12 týdnů, celkem s dobrou tolerancí.

Finasterid

Vznik karcinomu prostaty je do značné míry závislý na androgenech. Soudí se, že klíčový význam má metabolit testosteronu 5-alfa-dihydrotestosteron (DHT), jež má vysokou afinitu k androgenním receptorům. DHT vzniká z testosteronu účinkem 5-alfa reduktázy. Analoga androgenů s antagonistickým účinkem na tento enzym koncentraci DHT snižují. Jedním

z inhibitorů tohoto enzymu je **finasterid** (Proscar) používaný k léčbě benigní hypertrofie prostaty. Studie jeho použití v chemopreventivní karcinomu prostaty jsou v běhu. Současně se v experimentu prověřují další inhibitory 5alfa reduktázy (přípravek FK 143) (16).

Jiné látky s chemopreventivním účinkem

Stručný výčet chemopreventivních prostředků je značně neúplný. Existuje mnoho dalších látek schopných modifikovat nebo omezovat rozvoj nádorového bujení. Vzhledem k tomu, že proces maligní transformace je značně složitý a mnohastupňový, lze uvažovat o četných způsobech, kterými lze kancerogenezi ovlivnit. Tak např. kyslíkové radikály mohou jako tzv. sekundární promotory působit vznik mutací, jež vedou k indukci onkogenů. Proto různá antioxycancia vychytávající volné radikály (free radical scavengers) jsou schopné těmto změnám účinně bránit. Patří mezi ně např. **alfa-tokoferol** (vitamin E), L-karnitin nebo N-acetylcystein (21). Dále se studuje úloha selenu, který zvyšuje aktivitu různých antioxidačních enzymů. Zajímavou látkou je též **amifostin** (Etyol), který má mimo jiné schopnost účinně stimulovat apoptózu. Tímto účinkem se vysvětluje jeho léčebný efekt u nemocných s myelodysplastickým syndromem (23). Existuje ještě řada látek s prokázaným diferenciálním účinkem. Je to např. hexametylen bisacetamid a jeho analoga (4), difluorometylnitritin (DFMO) nebo bryostatin (35). U všech zmíněných látek byla prokázána schopnost indukovat diferenciaci různých buněčných linií, ale jejich možné klinické využití čeká teprve na prověření.

Kombinovaná léčba

Snaha účinněji bránit vzniku maligní proliferace vyústila logicky v pokusech využít současně účinku látek s různými mechanismy chemopreventivního účinku. Nejčastěji byla testována kombinace **retinoid + interferon-alfa** (26). Povzbudivé výsledky s použitím této kombinace u prekancerózy děložního čípku nebyly však všemi autory potvrzeny (18, 27). Na ověření čekají i zprávy o účinku této kombinace u nemocných s adenokarcinomem ledviny (30). Naproti tomu kombinace **tamoxifen + fenretinid** má prokazatelný chemopreventivní účinek u karcinomu prsu (2).

Přehled klinických zkušeností

Literární údaje o klinickém použití chemopreventiv jsou četné, ale značně různorodé. Jejich validitu často snižuje relativně omezený počet nemocných, u nichž byla chemopreventivní léčba podávána, a dále chybění kontrolního souboru. Avšak ani kontrolované studie v mnoha případech nepotvr-

Tab. 1.

Některé prekancerózy, u nichž chemopreventivní léčba zabránila vzniku nádorového onemocnění, popřípadě omezila vznik recidivy.

Prekanceróza (nádor)	Chemopreventivní prostředek	Dávka
leukoplakie	izotretinoin fenretinid	1–2 mg/kg/d 200 mg/d
metaplasie bronchiální sliznice (biop. kontr.)	izotretinoin	1 mg/kg/d
familiární adenomatózní polypóza	sulindac	300 mg/d
aktinická keratóza kůže	etretinát	75 mg/d
metaplasie v močovém měchýři	etretinát	25–50 mg
dysplazie děložního čípku	IFNalfa + tretinoin	6 × 10 ⁶ IU
karcinom prsu	fenretinid	200 mg/d
kolorektální karcinom	kyselina acetylsalicylová	75 mg/d

zují teoretické předpoklady, často experimentálně ověřené. Jenoznačně průkazné jsou studie s inhibitory cyklooxygenázy u kolorektálního karcinomu. Na vyhodnocení čekají zkoušky se selektivními inhibitory COX-2. Spolehlivé se zdají též závěry potvrzující chemopreventivní efekt fenretinidu u karcinomu prsu, dále studie s izotretinoinem u leukoplakie dutiny ústní a s etretinátom u prekanceróz v močovém měchýři

(12, 28, 40). Výsledky některých dalších studií jsou shrnuty v tab. 1.

Závěrem lze konstatovat, že chemoprevence je jednou z nadějných cest, která může snížit riziko vzniku zhoubného nádorového onemocnění u disponovaných osob a zejména bránit vzniku recidiv u nemocných, u nichž byl již primární nádor odstraněn.

Literatura:

1. Anzano M.A., Smith J.M., Uskokovic N.R. et al.: 1- α -25-dihydroxy-16-ene-23-yne-26,27-hexafluorocholecalciferol Ro 24-5531, a new deltanoid (vitamin D analogue) for prevention of breast cancer in the rat. *Cancer Res.* 54, 1994, 1653-1656.
2. Anzano M.A., Peer C.W., Smith J.M. et al.: Chemoprevention of breast cancer in the rat with 9-cis-retinoid acid as a single agent and in combination with tamoxifen. *Cancer Res.* 54, 1994, 4514-4617.
3. Bollag W., Holdener E.E.: Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann. Oncol.* 3, 1992, 513-526.
4. Breslow R., Jursic B., Yan Z.F. et al.: Potent cyto-differentiating agents related to hexamethylenbisacetamide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 1991, 5542-5545.
5. Colston K.V., Mackay A.G., James S.Y. et al.: EB 1089: a new vitamin D analogue that inhibits the growth of breast cancer cells in vivo and in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 44, 1992, 2273-2280.
6. Costa A., Malone W., Perloff M. et al.: Tolerability of the synthetic retinoid fenretinide. *Eur. J. Clin. Oncol.* 25, 1989, 805-811.
7. Delmas P.D., Bjarnason N.H., Mitlak B.H. et al.: Effect of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 337, 1997, 1641-1647.
8. Dimitrovsky E.: Retinoids and cancer prevention mechanisms. s. 8-13 in Perry M.C. (Ed.): ASCO-Educational book 1988.
9. Dubois R.N., Smalley W.E.: Cyclooxygenase, NSAIDs and colorectal cancer. *J. Gastroenterol.* 31, 1996, 898-993.
10. Eberhart C.E., Coffey R.J., Radhika A. et al.: Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 107, 1994, 1183-1188.
11. Giardiello F.M., Hamilton S.R., Krush A.J. et al.: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *New Engl. J. Med.* 328, 1993, 1313-1316.
12. Greenwald P., Nixon D.W., Malone W.F. et al.: Concepts in cancer chemoprevention research. *Cancer* 65, 1990, 1483-1490.
13. Greer J.P., Baer M.R., Kinney M.C.: Acute promyelocytic leukemia s. 2285-2287 in: Lee G.R. (Ed.): Wintrobe's clinical hematology. Williams and Wilkins, Baltimore 1999.
14. Guzey M., DeLuca H.F.: A group of deltanoids (vitamin D analogs) regulate cell growth and proliferation in small cell carcinoma cell lines. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 98, 1997, 3-18.
15. Hansen C.M., Maenpaa P.H.: EB 1089, a novel vitamin D analog with strong antiproliferative and differentiation-inducing effects on target cells. *Biochem. Pharmacol.* 54, 1997, 1173-1179.
16. Homma Y., Kaneko M., Kondo Y. et al.: Inhibition of rat prostate carcinogenesis by a 5- α -reductase inhibitor, FK 143. *J. Natl. Cancer Inst.* 89, 1997, 803-807.
17. Hong W.K., Lotan R.: Retinoids in oncology. Marcel Dekker Inc., New York, 1993.
18. Hong W.K., Sporn M.B.: Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 278, 1997, 1073-1077.
19. Howell A., DeFriend D., Robertson J. et al.: Response to a specific antiestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 345, 1995, 29-30.
20. Kawamori T., Rao C.V., Seibert K. et al.: Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor against colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 58, 1998, 409-412.
21. Kelloff G.J., Boone C.W., Crwell J.A. et al.: New agents for cancer chemoprevention. *J. Cell Biochem.* 26, 1996, 28-36.
22. Kim W., Gates K.S.: Evidence for thiol-dependent production of oxygen radicals by 4-methyl-5-pyrazinyl-3H-1,2-dithiole-3-thione (oltipraz): possible relevance to the anticarcinogenic properties of 1,2-dithiole-3-thiones. *Chem. Res. Toxicol.* 10, 1997, 296-301.
23. Klener P.: Amifostinum. *Remedia* 8, 1998, 10-14.
24. Kohút A., Kalina I.: Nový prístup k prevencii a liečbe karcinómu - inhibícia cyklooxygenázy? *Slovakofarma Rev.* 8, 1988, 67-70.
25. Kriška M., Fačkovcová D., Kristová V.: Novšie selektívne inhibitory COX-2 - praktický význam alebo teoretická zaujímavosť. *Slovakofarma Rev.* 7, 1997, 95-98.
26. Lippman S.M., Kavanagh J.J., Paredes-Espinosa M. et al.: Retinoid acid plus interferon- α 2a: highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *J. Nat. Cancer Inst.* 84, 1992, 241-246.
27. Lippman S.M., Lee J.J., Sabichi A.L.: Cancer chemoprevention: Progress and promise. *J. Nat. Cancer Inst.* 90, 1998, 1514-1531.
28. Lotan R., Xu X.C., Lippman S.M. et al.: Suppression of retinoid acid receptor-beta in premalignant oral lesions and its up-regulation by isotretinoin. *N. Engl. J. Med.* 332, 1995, 1405-1410.
29. Meyskens F.L.: Prevention and treatment of cancer with vitamin A and the retinoids. s. 266-273 in: Prasad K.N.: Vitamins, nutrition and cancer. Karger, Basel 1984.
30. Motzer R.J., Schwartz L., Law T.M. et al.: Interferon α 2a and 13-cis retinoid acid in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 13, 1995, 1950-1957.
31. O'Dwyer P.J., Szarka C.E., Yao K.S. et al.: Modulation of gene expression subjects at risk for colorectal cancer by the chemopreventive dithiolenthione-oltipraz. *J. Clin. Invest.* 98, 1996, 1210-1217.
32. O'Dwyer P.J., Johnson S.W., Khater C. et al.: The chemopreventive agent oltipraz stimulates repair of damaged DNA. *Cancer Res.* 57, 1997, 1050-1053.
33. Osborne C.K.: Molecular targets in breast cancer prevention. s. 19-24 in: Perry M.C. (Ed.): ASCO-Educational book, 1998.
34. Pienta K.J., Esper P.S., Zwas F. et al.: Phase II chemoprevention trial of oral fenretinide in patients at risk for adenocarcinoma of the prostate. *Am. J. Clin. Oncol.* 20, 1997, 36-39.
35. Ratko T.A., Detrisac C.J., Rao K.V. et al.: Interspecies analysis of the chemopreventive efficacy of dietary α -difluoromethylornithin. *Anticancer Res.* 10, 1990, 67-72.
36. Reddy B.S., Chinthallapally V., Seibert K.: Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* 56, 1996, 4566-4569.
37. Riendeau D., Charleson S., Cromlish W. et al.: Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of NSAIDs and selective COX-2 inhibitors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 75, 1997, 1088-1095.
38. Scott-Mackie P., Hickish T., Mortimer P. et al.: Calcipotriol and regression in T-cell lymphoma of skin. *Lancet* 342, 1993, 172-175.
39. Smalley W.E., DuBois R.N.: Colorectal cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Adv. Pharmacol.* 39, 1997, 1054-1089.
40. Smith M.A., Parkinson D.R., Cheson B.D. et al.: Retinoids in cancer therapy. *J. Clin. Oncol.* 10, 1992, 839-864.
41. Waddell W.R., Loughry R.W.: Sulindac for polyposis of the colon. *J. Surg. Oncol.* 24, 1983, 83-87.
42. Warrell R.P., Coonley C.J., Kempin S.J. et al.: Isotretinoin in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 2, 1983, 629.

Podpořeno grantem IGA 4822-3.