

# Faktor-faktor yang berperan pada karsinogenesis

Elna Kartawiguna\*)

\*)Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

## ABSTRACT

*The majority of cancers are caused by extrinsic factors. These include environmental carcinogens (chemical carcinogen, radiation and virus) and modifying factors (e.g., hormonal imbalance and dietary deficiency). Genetic and psychological factors also play a role in determining the probability of an individual developing cancer. Some cancers have one dominant factor as their causative agent. There are three major stages in tumor development : initiation, promotion and progression. Cancer epidemiology and experimental carcinogenesis have established that cancer is a disease caused by multiple factors and multistage in its development. Because the major causative factor of cancer is extrinsic, theoretically most cancers can be avoided. A rational approach for prevention is the understanding of cancer etiology and its biologic evolution into progressively more malignant state. (J Kedokter Trisakti 2001;20(1):16-26)*

*Key words: Cancer, carcinogenesis, causative factors*

## ABSTRAK

Sebagian besar kanker disebabkan oleh faktor-faktor ekstrinsik, yaitu semua karsinogen lingkungan (karsinogen kimia, radiasi dan virus) dan faktor-faktor yang mengubah kondisi kesehatan seseorang (misalnya ketidak-seimbangan hormonal dan kekurangan zat tertentu dalam makanan). Faktor genetik dan faktor psikogenik juga mempunyai peranan menentukan kemungkinan seseorang untuk menderita kanker. Beberapa kanker mempunyai satu faktor yang dominan sebagai penyebabnya. Pertumbuhan kanker dapat dibagi dalam tiga fase utama yaitu fase inisiasi, promosi dan progresi. Dari penyelidikan epidemiologis kanker dan karsinogenesis eksperimental disimpulkan bahwa kanker merupakan penyakit yang disebabkan banyak faktor dan terjadinya melalui banyak fase. Secara teoritis sebagian besar kanker dapat dicegah, karena penyebabnya terutama faktor ekstrinsik. Pendekatan rasional untuk pencegahan adalah pengertian tentang etiologi kanker dan evolusi biologiknya yang progresif makin lama makin ganas.

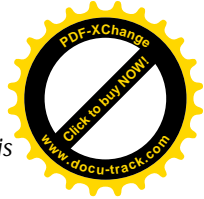
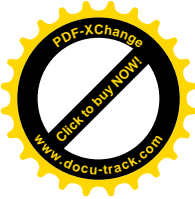
Kata kunci: Kanker, karsinogenesis, faktor penyebab

## PENDAHULUAN

Penyakit kanker merupakan penyakit penyebab kematian nomor 2 di Amerika Serikat. <sup>(1,2)</sup> Di Indonesia terdapat kecenderungan peningkatan jumlah penderita kanker dari tahun ke tahun. Penyelidikan selama 20 tahun terakhir menyimpulkan bahwa 60-90% penyakit kanker berhubungan dengan lingkungan, sehingga secara teoritis penyakit kanker dapat dicegah. Lingkungan di sini berarti semua yang berinteraksi dengan manusia yaitu bahan-bahan yang dimakan, diminum, diisap dan dihirup, juga radiasi, obat-obatan serta aspek-aspek kelakuan seksual. <sup>(1)</sup> Dari penyelidikan epidemiologis dan laboratoris didapatkan bahwa diet

(misalnya banyak lemak, kurang serat dalam makanan) mempunyai peranan sebesar 35-50% untuk timbulnya kanker pada saluran pencernaan, payu dara, endometrium dan ovarium. <sup>(1)</sup> Bahan yang diminum, diisap dan dihirup (misalnya alkohol, tembakau, debu asbes) berperan (22-30%) untuk timbulnya kanker pada paru, orofarings dan esofagus. Demikian pula radiasi, faktor genetik dan lain substansi yang belum diketahui. Faktor psikogenik berperan untuk timbulnya kanker karena mempunyai hubungan dengan imunitas tubuh.

Untuk mengurangi insidens penyakit ini diperlukan pengetahuan yang lebih luas



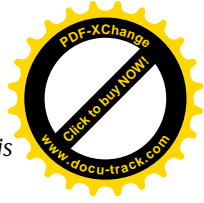
tentang biologi kanker. Karsinogenesis sampai saat ini diselidiki melalui pendekatan epidemiologis, percobaan binatang dan kultur jaringan. <sup>(3)</sup>

## TEORI KARSINOGENESIS

Pada umumnya, kanker timbul karena paparan terhadap suatu karsinogen secara berkali-kali dan aditif pada dosis tertentu, tetapi pada keadaan tertentu dapat juga timbul dari dosis tunggal karsinogen. <sup>(4)</sup> Penyebab kanker dapat satu karsinogen yang sama misalnya asap rokok (kanker paru), dapat dua karsinogen yang berlainan misalnya asap rokok dan debu asbes (kanker paru) <sup>(3)</sup>, asap rokok dan radiasi sinar X (kanker paru) <sup>(1)</sup>, asap rokok dan alkohol (kanker orofarings, larings dan esofagus) <sup>(1,5)</sup>, gen kanker dan karsinogen lingkungan. <sup>(1)</sup> Dari penyelidikan epidemiologis didapatkan bahwa asap rokok sebagai karsinogen dan debu asbes sebagai ko-karsinogen menimbulkan kanker paru lebih cepat pada pekerja perokok yang menghirup debu asbes dibandingkan mereka yang mengisap asap rokok saja, karena ko-karsinogen membantu karsinogen menimbulkan kanker lebih efektif. Dari penyelidikan epidemiologis juga didapatkan bahwa bahan yang menghambat mekanisme pertahanan tubuh membantu timbulnya kanker. Untuk beberapa macam kanker terdapat satu faktor yang dominan misalnya sinar ultraviolet yang menimbulkan kanker kulit dan kelainan kromosom yang menimbulkan retinoblastoma. Karsinogenesis yang diinduksi karsinogen kimia atau fisik maupun biologik memerlukan waktu yang disebut periode laten yaitu waktu dari pertama kali terpapar suatu karsinogen sampai terlihat kanker secara klinis. <sup>(1,5)</sup> Periode laten dari kebanyakan kanker seringkali 20 tahun atau lebih. <sup>(1)</sup> Efek karsinogen yang lemah dapat tidak terlihat, sebab periode latennya melampaui masa hidup seseorang. <sup>(4)</sup> Karsinogenesis dapat dibagi dalam tiga fase utama yaitu fase inisiasi, promosi dan progresi. <sup>(5,6)</sup>

## Fase inisiasi

Fase ini berlangsung cepat. Karsinogen kimia misalnya golongan *alkylating* dapat langsung menyerang tempat dalam molekul yang banyak elektronnya, disebut karsinogen nukleofilik. Karsinogen golongan lain misalnya golongan *polycyclic aromatic hydrocarbon* sebelum menyerang dikonversikan (diaktifkan) dulu secara metabolik (kimia) menjadi bentuk defisit elektron yang disebut karsinogen elektrofilik reaktif. <sup>(5)</sup> Tempat yang diserang adalah asam nukleat (*DNA/ RNA*) atau protein dalam sel terutama di atom nitrogen, oksigen dan sulfur. <sup>(4)</sup> Air dan glutathion juga diserang, dalam beberapa kasus reaksi ini di-katalisasi oleh enzim seperti *glutathione-S-transferase*. Ikatan karsinogen dengan *DNA* menghasilkan lesi di materi genetik. <sup>(6)</sup> *RNA* yang berikatan dengan karsinogen bermodifikasi menjadi *DNA* yang dimutasi. <sup>(4,5)</sup> Karsinogen kimia yang berikatan dengan *DNA* disebut genotoksik dan yang tidak berikatan dengan *DNA* disebut epigenetik. <sup>(7)</sup> Karsinogen genotoksik dapat juga mempunyai efek epigenetik. Ko-karsinogen dan promotor termasuk dalam karsinogen epigenetik yang menyebabkan kerusakan jaringan kronis, perubahan sistem imun tubuh, perubahan hormon atau berikatan dengan protein yang represif terhadap gen tertentu. Jadi karsinogen epigenetik dapat mengubah kondisi lingkungan sehingga fungsi sebuah gen berubah, bukan strukturnya. Waktu yang dibutuhkan dari pertama kali sel diserang karsinogen sampai terbentuk lesi di materi genetik adalah beberapa menit. <sup>(6)</sup> Sel berusaha mengoreksi lesi ini dengan detoksifikasi kemudian diekskresi atau dapat terjadi kematian sel atau terjadi reparasi *DNA* yang rusak tersebut oleh enzim sel menjadi sel normal kembali. <sup>(5)</sup> Karsinogen kimia dapat didetoksifikasi/ dinon-aktifkan kemudian diekskresi atau dapat langsung diekskresi. Tetapi dari proses pengnon-aktifan ini dapat terbentuk metabolit yang karsinogenik. <sup>(5)</sup> Sebelum terjadi reparasi *DNA* dapat terjadi replikasi *DNA* yaitu satu siklus proliferasi sel yang menyebabkan lesi *DNA* tersebut menjadi permanen disebut fiksasi lesi. <sup>(5,6)</sup> Waktu yang dibutuhkan dari pertama kali sel diserang



karsinogen sampai terjadi fiksasi lesi (terbentuk sel terinisiasi) adalah beberapa hari (1-2 hari).<sup>(6)</sup> Replikasi *DNA* terjadi karena terdapatnya sel nekrotik sebagai akibat karsinogen. Replikasi ini dapat diinduksi oleh lain bahan kimia toksik, bakteri (misalnya *colitis ulcerativa* menjadi kanker kolon, bronkitis kronis menjadi kanker paru pada perokok), virus, parasit (*schistosomiasis* di Afrika menjadi kanker kandung kemih), defisiensi diet tertentu, hormon dan prosedur percobaan seperti hepatektomi parsial.<sup>(5)</sup> Pada jaringan yang mengalami peradangan atau sedang berproliferasi (misalnya luka yang menyembuh) atau jaringan yang berproliferasi terus menerus (misalnya sumsum tulang, epitel saluran pencernaan) tanpa terangsang dari luarpun dapat terjadi replikasi *DNA*. Pada peradangan belum diketahui apakah terjadi akibat peradangan membantu pertumbuhan sel atau melemahnya daya tahan tubuh. Sel terinisiasi dapat mengalami kematian<sup>(5)</sup>, bila tidak, maka sel dapat masuk ke fase promosi. Pada akhir fase inisiasi belum terlihat perubahan histologis dan biokimiawi hanya terlihat nekrosis sel dengan meningkatnya proliferasi sel.<sup>(6)</sup>

### Fase promosi

Sel terinisiasi dapat tetap tenang bila tidak dihidupkan oleh zat yang disebut promotor. Promotor sendiri tidak dapat menginduksi perubahan kearah neoplasma sebelum bekerja pada sel terinisiasi, hal ini telah dibuktikan pada percobaan binatang.<sup>(1,5)</sup> Bila promotor ditambahkan pada sel terinisiasi dalam kultur jaringan, sel ini akan berproliferasi. Jadi promotor adalah zat proliferaatif.<sup>(4)</sup> Promosi adalah proses yang menyebabkan sel terinisiasi berkembang menjadi sel preneoplasma oleh stimulus zat lain (promotor). Pada percobaan binatang dibuktikan terdapat karsinogen kimia yang bekerja sendiri sebagai inisiator dan promotor disebut karsinogen komplit.<sup>(1)</sup> Dari penyelidikan pada kultur jaringan diketahui fase ini berlangsung bertahun-tahun (10 tahun atau lebih) dan reversibel sebelum terbentuknya sel tumor yang otonom.<sup>(5)</sup> Alkohol adalah promotor untuk kanker orofarings, larings, esofagus dan hati.<sup>(1,6)</sup>

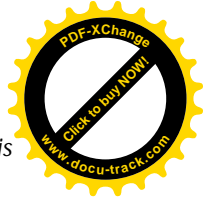
Alkohol sebagai promotor pada sirosis hepatis atau kerusakan hati lain dapat menimbulkan kanker hati.

Promotor lain yaitu *DES* (*diethylstilbestrol*) adalah estrogen sintetis nonsteroid yang pernah dipakai untuk terapi osteoporosis, pada tahun 1950 menimbulkan epidemi kanker endometrium.<sup>(1,6)</sup> *DES* dosis tinggi pernah digunakan untuk terapi abortus pada tahun 1940-50 menimbulkan kanker vagina dan serviks pada anak wanita penderita. Suplemen estrogen untuk terapi gejala menopause yang digunakan luas pada tahun 1960 an sampai pertengahan tahun 1970 menimbulkan epidemi kanker endometrium. Penyelidikan epidemiologis menunjukkan penurunan insidens kanker ini ke tingkat semula sesuai dengan penurunan penggunaannya. Terapi estrogen masih digunakan pada umumnya dengan periode lebih pendek sehingga timbulnya kanker endometrium banyak berkurang. Terapi estrogen juga terbukti meningkatkan risiko terkena kanker payudara tetapi tidak sejelas kanker endometrium. Terapi estrogen meningkatkan penyakit kandung empedu yang merupakan risiko kanker kandung empedu. Penyelidikan untuk risiko kanker ovarium mendapatkan hasil yang berlawanan.

Lemak adalah promotor untuk kanker payudara, kolon, endometrium, serviks, ovarium, prostat dan kandung empedu.<sup>(1,6)</sup> Pada kanker payudara, endometrium dan ovarium karena lemak menaikkan kadar estrogen. Hasil penyelidikan epidemiologis dan percobaan binatang tidak konsisten mengenai diet yang lebih banyak lemak tidak jenuh gandanya dari lemak jenuh gandanya dapat menaikkan risiko terkena kanker.

Obat immunosupresif misalnya *azathioprine* dan prednison pada penerima transplantasi organ adalah promotor untuk macam-macam kanker terutama kanker sumsum tulang, limfoma, kanker kulit dan sarkoma Kaposi.<sup>(1)</sup>

Parasit misalnya *Clonorchis sinensis* adalah promotor untuk *cholangioma*<sup>(6)</sup> dan *Schistosoma haematobium* di Afrika untuk kanker kandung kemih.<sup>(1,6)</sup> Steroid anabolik yang biasa digunakan atlet adalah promotor untuk hepatoma.<sup>(6)</sup> Obat kontraseptif estrogen dosis tinggi tanpa progesteron merupakan



promotor untuk hamartoma (dapat menyebabkan perdarahan fatal), kanker endometrium atau adenoma hati. <sup>(6)</sup> Setelah dipakai estrogen dosis rendah dikombinasi dengan progesteron dosis rendah, risiko kanker menurun. Penyelidikan epidemiologis menunjukkan obat kontraseptif sekarang tidak menurunkan atau menaikkan risiko terkena kanker payu dara dan serviks. Terdapat bukti obat kontraseptif dapat mencegah terjadinya kanker ovarium karena obat ini mencegah ovulasi sebagai efek progesteron (anti estrogen). Teori kelebihan androgen yang menimbulkan kanker prostat didukung data epidemiologis bahwa penderita sirosis hepatis dan orang yang dikastrasi sedikit yang terkena kanker prostat. Pada binatang percobaan testosteron sebagai promotor menyebabkan kanker prostat. <sup>(1)</sup>

*Esterforbol* adalah promotor untuk kanker kulit, paru dan hati. <sup>(4)</sup> Kurangnya serat dalam makanan antara lain menyebabkan kontak dengan karsinogen lebih lama, memudahkan seseorang terkena kanker kolon. <sup>(6)</sup> Dari penyelidikan didapatkan serat dalam makanan mungkin menurunkan insidens kanker kolon dengan cara mencegah interaksi asam empedu dengan enzim bakteri (flora usus) dalam usus besar, mencegah pengikatan asam empedu dengan lain bahan kimia yang karsinogenik dalam feses, mengurangi waktu feses dalam usus besar dan menaikkan jumlah feses sehingga menurunkan konsentrasi karsinogen dalam usus. <sup>(1)</sup> Di Inggris ditemukan hubungan terbalik antara serat pentosa dengan kematian karena kanker kolon tetapi tidak terdapat hubungan dengan jenis serat lain atau dengan keseluruhan serat. <sup>(1)</sup>

Kurangnya vitamin (A, C, beta-karoten dan E) dan mikronutrien selenium (Se) dalam makanan memudahkan seseorang terkena kanker kulit, hati, orofarings, serviks, kandung kemih, kolon, lambung, esofagus, larings dan paru. <sup>(6)</sup> Kemungkinan vitamin-vitamin ini memproteksi keganasan terutama dalam bentuk kombinasi. Dalam saluran pencernaan vitamin E dan C dapat menghalangi terbentuknya *nitrosamine*. <sup>(1,5)</sup> Defisiensi selenium menaikkan efek karsinogenik karsinogen kimia pada tikus besar terutama

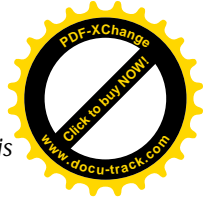
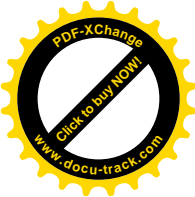
bila diberi diet tinggi lemak tidak jenuh ganda.

<sup>(1)</sup> Di Skandinavia Utara ditemukan hubungan defisiensi zat besi dengan risiko tinggi terkena kanker farings dan esofagus. Insidens kanker lambung 4-5 kali lebih tinggi di negara yang lebih banyak defisiensi zat besinya daripada di Amerika Serikat. <sup>(1)</sup> Pada binatang defisiensi seng mempunyai hubungan dengan kanker esofagus dan defisiensi seng dapat berinteraksi dengan alkohol membantu terbentuknya kanker esofagus. <sup>(1)</sup> Suplemen asam folat mencegah terjadinya kanker serviks pada wanita yang serviksnya abnormal karena kontraseptif oral. <sup>(1)</sup> Konsumsi tinggi kalsium meningkatkan risiko terkena kanker prostat terutama bila dikonsumsi melebihi 2000 mg/hari. <sup>(7)</sup> Kalsium banyak terdapat dalam susu skim dan rendah lemak.

Sakarin adalah promotor untuk kanker kandung kemih pada tikus terutama bila diberikan selama 2 generasi sedangkan pada manusia belum terbukti promotor untuk kanker. <sup>(1)</sup> Penyelidikan epidemiologis menunjukkan risiko terkena kanker kandung kemih meningkat 60% pada pria tetapi penyelidikan lain gagal memastikan kenaikan ini. <sup>(1)</sup> Siklamat adalah promotor untuk kanker kandung kemih pada binatang percobaan sehingga pada tahun 1969 dilarang peredarannya. <sup>(1)</sup>

Kopi dihubungkan dengan kanker kandung kemih dan pankreas pada manusia. Percobaan kultur jaringan binatang menunjukkan kafein dalam kopi menguatkan efek karsinogenik substansi tertentu. <sup>(1)</sup>

Sel preneoplasma dapat tumbuh terus pada kultur jaringan sedangkan sel normal akan berhenti tumbuh. <sup>(4)</sup> Sel preneoplasma lebih tahan terhadap lingkungan yang tidak mendukung dan kemampuan kloningnya lebih besar. Kebanyakan sel-sel preneoplasma beregresi menjadi sel berdiferensiasi normal tetapi sebagian kecil mengalami perkembangan progresif menjadi sel-sel neoplasma yang ireversibel. <sup>(4,6)</sup> Pada akhir fase promosi terdapat gambaran histologis dan biokomawi yang abnormal. <sup>(6)</sup>



### Fase progresi

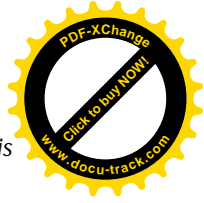
Fase ini berlangsung berbulan-bulan. <sup>(6)</sup> Pada awal fase ini, sel preneoplasma dalam stadium metaplasia berkembang progresif menjadi stadium displasia sebelum menjadi neoplasma. <sup>(4,5)</sup> Terjadi ekspansi populasi sel-sel ini secara spontan dan ireversibel. Sel-sel menjadi kurang responsif terhadap sistem imunitas tubuh dan regulasi sel. Pada esofagus epitel berlapis gepeng berubah atau metaplasia menjadi epitel selapis torak yang kemudian berkembang menjadi jaringan dalam keadaan displasia yang kemudian berkembang menjadi neoplasma. Pada kolon, polip adalah bentuk metaplasia. Pada tingkat metaplasia dan permulaan displasia (ringan sampai sedang) masih bisa terjadi regresi atau remisi yang spontan ke tingkat lebih awal yang frekwensinya makin menurun dengan bertambahnya progresivitas lesi tersebut. Belum banyak diketahui perubahan yang terjadi dan faktor-faktor yang mempengaruhinya. Batas yang pasti perubahan lesi preneoplasma menjadi neoplasma sulit ditentukan. Pada akhir fase ini gambaran histologis dan klinis menunjukkan keganasan. <sup>(6)</sup> Penyelidikan terakhir memperlihatkan terjadi aglutinasi pada permukaan sel kanker sehingga sel kanker tumbuh terus meskipun terjadi kontak antar sel. <sup>(4)</sup> Permukaan sel kanker mempunyai lebih sedikit nekrosis (daerah kontak antar sel). Ini menunjukkan kurangnya metabolisme dan pertukaran ion-ion antar sel yang juga menyebabkan sel kanker bertambah otonom. Hal ini lebih nyata pada keadaan displasia yang progresif ke arah neoplasma. Semua perubahan struktur, metabolik dan kelakuan sel ini terjadi karena mutasi yang mengenai inti, mitokondria dan membran endoplasma sel. Kebanyakan sel kanker mensekresi enzim fibrinolitik yang melarutkan jaringan ikat di sekitarnya dan faktor angiogenesis yang menginduksi pembentukan kapilar darah baru di antara pembuluh darah yang berdekatan dengan sel kanker untuk nutrisinya. Pada permukaan sel kanker terbentuk antigen yang menimbulkan respons imun selular dan humoral untuk melawan sel kanker. <sup>(4)</sup> Antigen permukaan ini sering ditemukan di jaringan fetus, mempunyai

hubungan dengan derajat diferensiasi sel dan kekhasannya dipakai sebagai tambahan pada diagnostik kanker.

### Karsinogen kimia

Bahan kimia sudah terdapat dalam lingkungan manusia dalam waktu lama, misalnya *benzopyrene* sudah terdapat dalam atmosfer dalam kadar rendah sejak api dari tumbuh-tumbuhan dipakai manusia. Penyelidikan epidemiologis pada manusia menunjukkan baru terjadi peningkatan jumlah penderita kanker paru setelah zat ini dihirup selama 20 tahun atau lebih. <sup>(3)</sup> Lebih 200 tahun lalu ditemukan kanker skrotum pada pembersih cerobong asap karena terpapar bertahun-tahun dengan jelaga cerobong asap. Dari penyelidikan pada permulaan abad ke 20 diketahui dalam jelaga cerobong asap dan ter batu bara terdapat *benzopyrene*. *Benzopyrene* yang dioleskan pada kulit telinga kelinci dan yang kontak dengan kulit manusia menimbulkan kanker kulit.

Bahan-bahan kimia baru yang karsinogenik dihasilkan terus menerus dan kadarnya makin meningkat sebagai akibat perkembangan industri. Penyelidikan epidemiologis mengalami kesukaran karena akibat suatu bahan kimia baru diketahui setelah 20 tahun kemudian atau lebih, kecuali bahan tersebut sangat tinggi sifat karsinogeniknya dan paparannya sangat lama. Tidak mungkin untuk melakukan tes terhadap tiap bahan industri baru, kecuali yang diproduksi besar-besaran. Yang dapat dilakukan adalah mengikuti perkembangan kesehatan beberapa ratus pekerja yang terpapar suatu bahan kimia baru selama paling sedikit 25 tahun. Percobaan binatang dan tes kultur jaringan sangat membantu untuk menentukan suatu bahan kimia karsinogenik atau tidak, sebab bila terbukti karsinogenik, tanpa melihat dosisnya dapat dianggap bahwa bahan tersebut juga mungkin karsinogenik untuk manusia. Hanya diperlukan penyelidikan lebih lanjut untuk menentukan berapa dosis dan waktu yang diperlukan untuk menimbulkan kanker pada manusia. Tetapi hasil negatif tes-tes ini tidak menjamin bahan tersebut aman untuk manusia.



### Jenis-jenis karsinogen kimia

*Polycyclic aromatic hydrocarbon.* <sup>(1,4,5,8)</sup>

Contoh: *benzopyrene* terdapat dalam asap rokok, asap mobil dan sebagai produk pembakaran tumbuh-tumbuhan yang menyebabkan kanker paru; dalam jelaga cerobong asap dan ter batu bara menyebabkan kanker kulit. Asap rokok juga menyebabkan kanker orofarings, esofagus, laring, kandung kemih, ginjal dan pankreas. <sup>(2)</sup> Tembakau yang dikunyah menimbulkan kanker orofarings. *Benzopyrene* juga terbentuk bila daging dan ikan dipanggang dengan arang, diasap atau digoreng dengan minyak yang sudah dipakai berkali-kali <sup>(1)</sup>. *Benzopyrene* juga terdapat dalam macam-macam makanan. Beberapa jenis kerang dan ikan dari air yang terpolusi dapat mengandung *benzopyrene*, tetapi dari penelitian epidemiologis dan percobaan binatang belum ditemukan hubungannya dengan kanker. Golongan ini di-hidroksilasi oleh enzim *arylhydrocarbon hydroxylase* (dalam limfosit) menjadi karsinogen yang reaktif.

*Aromatic amine.* <sup>(4,5)</sup> Contoh: *butter yellow* (dulu dipakai sebagai pewarna mentega sebelum efek karsinogeniknya pada binatang diketahui), insektisida *naphthylamine*, *benzidine* dan *3-acetylaminofluorene*. *Naphthylamine* menyebabkan kanker hati pada rodentia dan kanker kandung kemih pada anjing, <sup>(4)</sup> juga karsinogenik untuk manusia. *Benzidine* menyebabkan kanker kandung kemih pada pekerja industri zat warna. Golongan ini diaktifkan dulu oleh enzim dalam sel hati atau ginjal atau sel tubuh lainnya menjadi karsinogen yang reaktif.

*Alkylating.* <sup>(4,5)</sup> Contoh: *epoxide*, *lactone*, *nitrogen mustard* dan derivatnya. *Nitrogen mustard* untuk pengobatan penyakit Hodgkin menimbulkan kanker lain pada penderita tersebut misalnya leukemia, kanker kandung kemih dan limfoma. Termasuk dalam golongan ini *chlorambucil* dan *busulphan* menimbulkan leukemia sedangkan *cyclophosphamide* menimbulkan kanker kandung kemih. Untuk leukemia periode latennya singkat sedangkan kanker solid lebih lama. Telah lama diketahui golongan ini bersifat mutagenik berikatan dengan bagian-

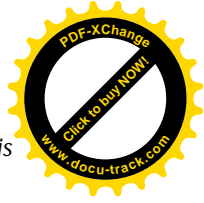
bagian molekul *DNA* menyebabkan kesalahan pada replikasi *DNA*.

*Nitrosamine.* <sup>(4,5)</sup> Terbentuk dari nitrit dengan sejumlah amin. Garam nitrit dan nitrat alamiah terdapat dalam sayur-sayuran, ikan dan daging. Nitrit digunakan sebagai aditif makanan (pengawet daging) sejak abad ke 19 dan peptisida, juga terdapat dalam makanan sebagai residu obat-obatan. Sumber amin adalah obat tertentu dan nikotin. *Nitrosamine* juga terbentuk pada proses memanggang dan terdapat dalam asap rokok. <sup>(5,8)</sup> *Nitrosamine* menyebabkan macam-macam kanker pada spesies binatang percobaan yang berbeda yaitu kanker hati, ginjal, paru, esofagus, vesika urinaria, pankreas, trakea, sinus dan saraf tepi. Di beberapa bagian dunia misalnya India, mengunyah buah pinang dapat menyebabkan kanker mulut, farings atau esofagus, kemungkinan karena *nitrosamine* dalam buah pinang. Penyelidikan epidemiologis membuktikan tidak konsistennya hubungan *nitrosamine* dengan kanker lambung. Golongan ini diaktifkan dulu oleh enzim sel hati atau ginjal atau sel tubuh lainnya menjadi karsinogen yang reaktif. Berdasar pengetahuan saat ini *nitrosamine* pada manusia belum pasti menimbulkan kanker.

*Aflatoxin B<sub>1</sub>.* <sup>(1,4,5)</sup> Pada permulaan tahun 1960 diisolasi dari jamur *Aspergillus flavus* yang tumbuh pada makanan yang disimpan yaitu kacang tanah, jagung, gandum, kacang polong, beras, kacang kedelai, buah, daging tertentu, susu dan keju. *Aflatoxin* adalah karsinogen hati pada beberapa spesies binatang. Pada manusia menyebabkan kanker hati (hepatoma primer), terdapat bukti bahwa *aflatoxin* mempunyai peranan utama untuk terbentuknya kanker hati di negara tropis sebagai kontaminan dari makanan karbohidrat, terutama biji-bijian dan kacang-kacangan. *Aflatoxin* juga ditransformasikan dulu oleh enzim sel hati atau ginjal menjadi karsinogen yang reaktif.

Logam berat. <sup>(1,4,5)</sup> Senyawa kromium (Cr), nikel (Ni) dan uranium (Ur) diduga menyebabkan kanker paru dan sinus sedangkan kadmium (Cd) diduga menyebabkan kanker prostat.

*Vinylchloride* <sup>(1,4,5)</sup>, pada pekerja pabrik bahan dasar plastik, *polyvinylchloride (PVC)* dapat



menyebabkan kanker hati (angiosarkoma), kanker paru, otak, darah dan limf. Bungkus plastik dan tempat makanan plastik yang menggunakan bahan dasar *vinylchloride* menguatirkan konsumen. *Chloromethyl-methylether* digunakan secara luas pada industri kimia sebagai perantara sintesa organik dapat menyebabkan kanker paru.

*Carbontetrachloride* pada pekerja plastik dan pekerja cuci kering menyebabkan kanker hati, *thiourea* (zat aditif makanan) pernah digunakan sebelum diketahui sifat karsinogeniknya pada binatang dan *urethane* (zat aditif makanan) diduga karsinogenik. <sup>(4)</sup>

*Hydrocarbonchloride* sebagai peptisida misalnya *DDT*, *eldrin*, *dieldrin* menyebabkan kanker hati pada tikus dan lain spesies, pada manusia belum jelas menyebabkan kanker, mungkin karena periode latennya belum diketahui berapa tahun. <sup>(1)</sup>

Penggunaan pewarna rambut meningkatkan risiko terkena limfoma non-Hodgkin, penyakit Hodgkin dan *multiple myeloma* <sup>(9)</sup> Beberapa jenis kanker diduga disebabkan beberapa produk seperti deterjen, kosmetik, plastik padat atau busa, cat, pewarna, semir, pelarut, kertas dan tinta cetak. <sup>(1)</sup> Mungkin setelah paparan lama risiko ini dapat dideteksi di masa yang akan datang.

*Phenacetin* diduga penyebab kanker pelvis renis dan kandung kemih, *methoxypsoralen* penyebab kanker kulit, arsen penyebab kanker kulit dan *chlornaphazine* penyebab kanker kandung kemih. <sup>(1)</sup>

### Radiasi

Terdapat 2 macam radiasi yaitu radiasi ionisasi (misalnya sinar X) dan non-ionisasi (sinar ultraviolet). <sup>(1,10)</sup> Keduanya adalah bagian dari spektrum gelombang elektromagnetik. Sinar X berasal dari tambang uranium, kosmik, alat diagnostik penyakit, alat terapi radiasi, kecelakaan nuklir, bom atom dan sampah radioaktif. Sinar ultraviolet berasal dari matahari.

Risiko terkena kanker meningkat pada anak yang waktu masa fetusnya terkena radiasi sinar X dari pelvimetri ibunya atau pada anak yang sel benih ibunya sebelum kehamilan mengalami mutasi. Peningkatan penggunaan

energi nuklir dan percobaan senjata nuklir mempunyai efek jangka panjang dan pendek radiasi sinar X. Efek jangka pendek menginduksi kanker, sedangkan jangka panjang menyebabkan kerusakan gen yang diteruskan kepada generasi mendatang. <sup>(10)</sup> Dosis kecilpun dapat menimbulkan kerusakan jaringan, tetapi berapa besar dosis belum dapat dipastikan. Risiko menderita leukemia akut adalah yang pertama diketahui dan sumsum tulang dulu dianggap organ yang paling sensitif tetapi sekarang diketahui risiko untuk menderita tumor ganas padat lebih besar yaitu kanker kelenjar tiroid, payu dara, paru, kulit, tulang dan lambung serta organ pencernaan lainnya. <sup>(1,10,11)</sup> Periode laten untuk leukemia adalah beberapa tahun (2-5 tahun) sedangkan untuk tumor ganas padat pada umumnya 5-10 tahun dapat sampai lebih dari 30 tahun. Zat radioaktif lain misalnya *radium*, *phosphorus* ( $P^{32}$ ), *mesothorium* dan *thorotrast* dapat menimbulkan leukemia, osteosarkoma, kanker sinus dan angiosarkoma hati. <sup>(1)</sup> *Radon* dari elemen tanah menimbulkan kanker paru pada penambang. <sup>(6)</sup> Batu-batuan rumah banyak yang mengandung materi radioaktif antara lain *radon*, bila kadar gas ini dalam rumah meningkat 100 kali melebihi batas aman, kemungkinan menyebabkan kanker paru pada yang bukan asap rokok sebagai penyebabnya. *Radon* merupakan 10-20% penyebab kanker paru. <sup>(6)</sup>

Sinar ultraviolet menyebabkan tumor pada paparan berulang dan dosis tertentu. Jaringan yang terkena adalah kulit, biasanya kulit pelaut dan petani, dapat timbul karsinoma sel basal, karsinoma sel skuamosa atau melanoma malignum. <sup>(1)</sup> Lebih dari 75% kanker kulit adalah karsinoma sel basal muka dan leher. Pada bibir terutama karsinoma sel skuamosa dan paling jarang melanoma malignum tetapi merupakan penyebab kematian utama kanker kulit. *CFC* (*chlorofluorocarbon*) menyebabkan berkurang tebalnya lapisan ozon di stratosfer sehingga radiasi ultraviolet matahari lebih banyak sampai ke permukaan bumi. Orang yang genetik melaninnya lebih sedikit lebih tinggi risiko terkena kanker kulit. Penderita penyakit genetik seperti *Xeroderma*



*pigmentosa* dan albinisme sangat tinggi risiko terkena kanker kulit.

Terjadinya kanker karena radiasi sinar X dan ultraviolet menimbulkan sejumlah lesi yang berbeda pada *DNA* sel. <sup>(6,10,12)</sup> Tidak terjadi kanker bila lesi ini direparasi atau dimodifikasi oleh proses biologis atau terjadi kematian sel. <sup>(10)</sup>

### Virus

Banyak kanker pada binatang disebabkan oleh virus, pada manusia, virus adalah penyebab kanker tertentu. <sup>(6)</sup> Virus Epstein-Barr (*EBV*) suatu virus herpes adalah penyebab *infectious mononucleosis* dan limfoma Burkitt pada anak-anak di Afrika <sup>(1,11)</sup>, tetapi malaria yang menimbulkan supresi imunitas tubuh juga berperan penting. Data epidemiologis dan deteksi *DNA* virus Epstein-Barr dalam sel limfoma mendukung hubungan virus ini dengan 2 macam kelainan tersebut. Di Amerika Serikat limfoma Burkitt agaknya tidak mempunyai hubungan dengan virus Epstein-Barr. Virus ini diduga ko-karsinogen untuk kanker nasofarings pada orang Cina dengan peranan faktor genetik lebih besar. <sup>(1,11)</sup> Malaria membantu timbulnya kanker ini. Virus ini juga diduga penyebab kanker timus. <sup>(11)</sup>

Virus papiloma (*HPV*) subtipe 6, 8, 16 dan 18 <sup>(6,11)</sup>, virus herpes simplex tipe 2 dan virus *cytomegalo* <sup>(1)</sup> berhubungan erat dengan risiko terkena kanker serviks. Ketiga virus ini juga diduga penyebab kanker penis. Penularan virus didapat karena hubungan seksual yang biasanya terjadi pada orang yang menikah pada usia muda atau mempunyai banyak pasangan atau pada populasi sosio-ekonomi rendah.

Virus hepatitis B (*HBV*) endemik di masyarakat tertentu misalnya masyarakat Taiwan dan negro Afrika Selatan. Virus ini pada umumnya menyebabkan hepatitis akut atau infeksi yang asimtomatik yang menimbulkan kekebalan. Sebanyak 10% dari penderita berlanjut menjadi kronis, sirosis hepatis kemudian kanker hati. <sup>(11)</sup> Virus menyebabkan kematian jaringan hati, merangsang pembelahan sel dan membuat rentan terhadap karsinogen kimia, maka kanker hati lebih mudah timbul dengan adanya

*aflatoxin B<sub>1</sub>* sebagai ko-karsinogen. Juga malaria dan malnutrisi mempermudah timbulnya kanker ini. Penularan virus ini melalui hubungan seksual, plasenta dari ibu ke anak dan penggunaan jarum suntik intravena (transfusi darah atau penggunaan obat terlarang).

Virus leukemia sel T (*HTLV-I / human T cell leukemia virus* tipe I) adalah penyebab leukemia limfosit T orang dewasa di Jepang dan India Barat, virus ini adalah virus yang langsung menyebabkan kanker. <sup>(11)</sup>

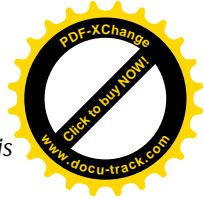
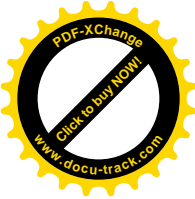
*HIV (human immuno-deficiency virus)* adalah penyebab sarkoma Kaposi <sup>(11)</sup> yang termasuk dalam *AIDS (acquired immuno-deficiency syndrome)*. Penularan virus ini melalui cara yang sama seperti virus hepatitis B.

Dalam 10 tahun terakhir hubungan virus manusia dengan kanker tertentu dipelajari dengan penyelidikan epidemiologis, klinis dan biologi molekular. Dari penyelidikan virus *DNA* atau virus *RNA* (retrovirus) yang membentuk tumor ganas didapatkan terbentuknya tumor ganas karena onkogen virus yang masuk ke gen sel penderita yaitu integrasi sebagian atau seluruh *DNA* virus atau *DNA copy* dari *RNA* retrovirus ke kromosom penderita. <sup>(11)</sup> Dengan cara langsung pengaktifan onkogen sel penderita atau dengan cara menghilangkan fungsi gen supresor tumor penderita sebagai akibat mutasi gen penderita terbentuk neoplasma. Mekanisme yang sebenarnya belum diketahui, kemungkinan mencakup lebih dari hanya integrasi elemen virus ke kromosom penderita. Tidak ditemukannya *DNA* virus dalam materi genetik sel kanker mungkin karena metode untuk mendeteksi virus tidak cukup sensitif atau mungkin karena virus tidak sering mempunyai hubungan dengan kanker.

### Faktor genetik

Tumor masa anak yaitu retinoblastoma telah lama dipandang sebagai contoh dari kanker yang diturunkan secara dominan, tetapi tumor ini dapat juga non-herediter. <sup>(1,13)</sup> Dari data keluarga didapatkan kurang dari 50% keturunan penderita retinoblastoma yang kemudian akan menderita tumor ini. Mereka menduga ini termasuk dalam golongan tumor





yang non-herediter. Penyelidikan lain menunjukkan penderita retinoblastoma bilateral yang sebelumnya tidak mempunyai riwayat keturunan kemungkinan menurunkan penyakit ini mendekati 50% seperti pada penderita retinoblastoma unilateral yang mempunyai riwayat keturunan. Sedangkan kemungkinan mendapat penyakit ini adalah 10-15% pada keturunan dari penderita retinoblastoma unilateral yang tidak mempunyai riwayat keturunan. Kemungkinan mendapat penyakit ini pada keturunan penderita yang tumornya unilateral atau bilateral dengan riwayat keturunan sangat tinggi yaitu 60-70%. Dari data disimpulkan 40% keturunan penderita retinoblastoma adalah karier gen yang dominan. Dari 40% ini, 95% menderita paling sedikit tumor unilateral bisa juga bilateral. Sebaliknya penderita yang tidak membawa gen dominan mempunyai risiko 1/30.000 untuk menderita tumor unilateral dan tidak pernah bilateral.

Terdapat dugaan mutasi terjadi pada sel-sel retina karier gen sehingga terbentuk retinoblastoma. Juga diduga bentuk herediter terjadi secara 2 tahap yaitu mutasi sel somatik (sel retina) yang sedang tumbuh dan mutasi pada sel benih yang akan diturunkan. Pada bentuk non-herediter terjadi 2 tahap mutasi yang ke 2 nya terjadi dalam sel somatik untuk menjadi sel kanker tetapi fenomena ini sangat jarang (1/30.000). Maka pada bentuk herediter retinoblastoma terjadi lebih awal dari bentuk non-herediter karena hanya diperlukan 1 tahap yang terjadi post-zygotik.

Tumor lain yang mempunyai bentuk herediter dan non-herediter adalah tumor Wilm (ginjal), pheochromocytoma (ginjal)<sup>(13)</sup>, kanker kolon, karsinoma sel basal dan leukemia.<sup>(1)</sup> Bentuk herediter tumor Wilm dan pheochromocytoma timbul pada masa anak. Kanker kolon dan karsinoma sel basal yang timbul pada usia muda adalah bentuk herediter.

Faktor keturunan pada kanker didasarkan pada pengamatan klinis dan laboratoris (terdapatnya kelainan kromosom yang khas untuk kanker tertentu).<sup>(1)</sup> Pada retinoblastoma hilangnya sebagian kromosom 13, pada tumor Wilm hilangnya sebagian kromosom 11 dan pada leukemia kelainan *trisomy 21*.

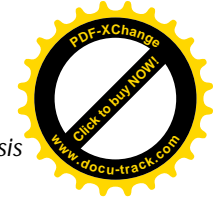
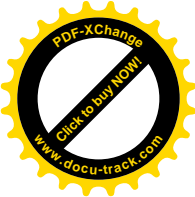
Tumor pada masa anak-anak dapat tidak menjadi kanker dengan bertambahnya usia karena sel genetik yang berpotensi menjadi kanker dengan bertambahnya umur mengalami diferensiasi dan menghilang.

### **Faktor psikogenik**<sup>(14)</sup>

Faktor ini mencakup 2 bagian yaitu faktor kepribadian dan psikososial.

Penyelidikan-penyelidikan terhadap hubungan kepribadian dengan kanker mendapatkan hasil yang berlawanan, misalnya tes psikologi pada wanita yang akan dibiopsi mammae mendapatkan emosi yang tertekan pada penderita kanker mammae tetapi penyelidikan lain tidak membuktikan hubungan stres dengan kanker mammae.

Hubungan antara kejadian yang menekan dalam kehidupan seseorang dengan penyakit (faktor psikososial) telah lama diselidiki. Kejadian yang menekan ini misalnya perceraian, keadaan menganggur dan kehilangan orang yang dicintai atau rumah. Penyelidikan mendapatkan bahwa pada penderita kanker lebih banyak yang mengalami kehilangan objek yang dicintai dari orang yang tidak menderita kanker. Penyelidikan lain mendapatkan makin banyak stres makin banyak kemungkinan seseorang sakit karena penurunan imunitas tubuh. Terdapat teori yang mengatakan bukan kejadian dalam hidup seseorang yang merupakan predisposisi untuk kanker tetapi mekanisme pertahanannya (penyangkalan, represi atau proyeksi bisa sampai putus asa), tergantung kemampuan seseorang untuk mengatasi pengalaman yang menekan tersebut. Telah lama dikenal postulat tentang sistem simpatis-meduloadrenal dan poros pituitari-korteks adrenal. Emosi oleh korteks serebri diteruskan sebagai impuls ke hipotalamus, dari sini merangsang sistem simpatis dan kelenjar pituitari. Sistem simpatis merangsang pengeluaran katekolamin (adrenalin dan noradrenalin) dari medula adrenal dan kelenjar pituitari melepaskan hormon yang berefek kepada korteks adrenal dan kelenjar tiroid. Stres menyebabkan perubahan aktifitas sistem saraf dan endokrin, perubahan pada sistem endokrin mengakibatkan kenaikan sekresi hormon



kortikosteroid dari korteks adrenal yang menyebabkan involusi kelenjar timus, ini menurunkan jumlah limfosit T yang menyebabkan penurunan imunitas tubuh sehingga seseorang menjadi rentan terhadap kanker.

### **Pencegahan**

Penyakit manusia yang utama kebanyakan dikontrol tidak secara agresif tetapi lebih secara aplikasi penemuan pengetahuan dasar yang mendukung strategi kesehatan masyarakat.<sup>(6)</sup> Juga untuk kanker yang paling baik dan efektif adalah pencegahan.

### **Pencegahan primer**

Kemajuan dalam bidang biologi molekular telah dapat mengetahui pentingnya suatu materi genetik yang hilang pada fase inisiasi banyak kanker misalnya retinoblastoma dan kanker kolon yang herediter. Kelainan ini telah dapat dikoreksi in vitro dengan cara pemindahan gen via vektor retrovirus. Penyempurnaan teknik ini untuk penggunaan in vivo mungkin berperan penting untuk mengurangi insidens kanker di masa yang akan datang. Penting diselidiki apakah terjadi perubahan mendasar pada gen tertentu orang yang berisiko tinggi untuk menderita kanker dan diselidiki gen-gen spesifik yang berhubungan erat dengan macam-macam kanker. Bila pada gen seorang individu terdapat perubahan mendasar yang meningkatkan risiko untuk menderita kanker tertentu, dilakukan skrining dan deteksi awal juga diberikan nasihat untuk menaikkan kondisi kesehatannya. Pada individu yang menderita poliposis kolon familial dilakukan *colonoscopy* dan *colectomy* aksis.

Menghindari kontak dengan karsinogen kimia, radiasi atau virus termasuk dalam pencegahan primer yaitu mencegah terjadinya sel terinisiasi. Strategi pencegahan primer yang umum dan telah lama diketahui misalnya tidak merokok untuk pencegahan kanker paru dan penggunaan tabir surya untuk pencegahan kanker kulit. Juga termasuk dalam pencegahan primer adalah menghindari faktor-faktor yang dapat menginduksi replikasi DNA.

Saat ini sedang aktif diselidiki efek anti-inisiator (penghambat inisiasi) misalnya vitamin E, C, beta-karoten, selenium, ekstrak kacang kedelai (penghambat protease) dan anti-oksidan lain. Belum ditemukan cara efektif untuk mengatasi kualitas udara buruk dalam rumah.<sup>(6)</sup>

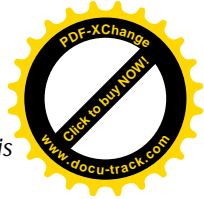
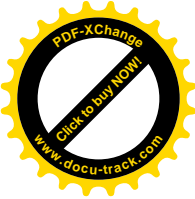
### **Pencegahan sekunder**

Pencegahan ini ditujukan terhadap sel terinisiasi dengan cara menghindari paparan dengan promotor misalnya alkohol, hormon, lemak, sakarin dan siklamat. Memperbanyak substansi yang mengurangi paparan dengan promotor misalnya serat dalam makanan dan substansi yang memperbaiki lingkungan jaringan sehingga proliferasi sel terinisiasi ditekan atau diferensiasi sel ditingkatkan misalnya konsumsi adekuat vitamin E, C, beta-karoten dan vitamin A.

### **Pencegahan tersier**

Paling sering digunakan operasi atau ablasi untuk preneoplasma.<sup>(6)</sup> Tindakan ini tidak selalu mudah dilakukan dan lesi sering timbul kembali. Saat ini sedang diselidiki intervensi aktif yang memperbaiki lingkungan seperti zat anti-proliferatif atau zat diferensiasi untuk mengembalikan keadaan preneoplasma ke fase sebelumnya atau menghambat progresifitas preneoplasma menjadi neoplasma misalnya leukoplakia mulut dan displasia serviks dengan retinoid atau beta-karoten<sup>(6)</sup> atau asam folat.<sup>(1)</sup> Keganasan tertentu in vitro dan pada binatang percobaan yang sensitif terhadap zat diferensiasi misalnya sel neuroblastoma in vitro berdiferensiasi sampai matang dengan adanya asam retinoat. Belum dilakukan percobaan apakah hal ini juga berlaku in vivo. Beberapa tahun terakhir ini diketahui tulang rawan ikan hiu dapat menghambat angiogenesis. Juga ditemukan zat dalam jamur maitake yang dapat menghambat progresifitas neoplasma dengan cara memperkuat sistem imunitas tubuh.

Faktor psikogenik mempengaruhi tiap fase karsinogenesis karena mempunyai hubungan dengan imunitas tubuh.



## KESIMPULAN

Dari penyelidikan epidemiologis dan laboratoris (percobaan binatang dan kultur jaringan) didapatkan bahwa karsinogen kimia merupakan penyebab kanker yang utama dan paling banyak diselidiki. Penyebab kanker yang lain adalah radiasi, virus, faktor genetik dan faktor psikogenik. Selain ini terdapat zat yang disebut promotor yang membantu terjadinya kanker.

Dengan memperhatikan macam-macam penyebab kanker dan promotor, kemungkinan menderita kanker dapat dikurangi seminimal mungkin. Di masa akan datang kemungkinan kemajuan ilmu biologi molekular ikut berperanan menurunkan insidens kanker.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Hammond EC. The epidemiological approach to the etiology of cancer. In: Kruse LC, Reese JL, Hart LK, editors. *Cancer pathophysiology, etiology and management*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: The C.V. Mosby Co.; 1975. p. 45-6.
2. Chyou PH. A prospective study of the attributable risk of cancer due to cigarette smoking. *Am J Publ Health* 1992;82 : 37-9.
3. Rauth AM. Radiation carcinogenesis. In: Tannock JF, Hill RP, editors. *The basic science of oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc.; 1992. p. 119-34.
4. Archer MC. Chemical carcinogenesis. In: Tannock JF, Hill RP, editors. *The basic science of oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc.; 1992. p. 102-17.
5. Benchimol S. Viruses and cancer. In: Tannock JF, Hill RP, editors. *The basic science of oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc.; 1992. p. 88-101.
6. Ryser HJP. Chemical carcinogenesis. In: Kruse LC, Reese JL, Hart LK, editors. *Cancer pathophysiology, etiology and management*. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: The C.V. Mosby Co.; 1975. p. 47-55.
7. Deininger MWN. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high dose ionizing radiation. *Cancer Research* 1998;58 : 421-5.
8. Marshall MV. Carcinogenesis. In: Weiss GR, editor. *Clinical oncology*. 1<sup>st</sup> ed. Texas: Appleton & Lange; 1993. p. 12-6.
9. Headley DB. Premorbid psychological factors of cancer. In: Kruse LC, Reese JL, Hart LK, editors. *Cancer pathophysiology, etiology and management*. 4<sup>th</sup> ed. St Louis: The C.V. Mosby Co.; 1975. p. 63-72.
10. Meyskens Jr FL. Cancer prevention. In: Weiss GR, editor. *Clinical oncology*. 1<sup>st</sup> ed. Texas: Appleton & Lange; 1993. p. 41-7.
11. Knudson Jr AG. Hereditary and human cancer. In: Finney MI, editor. *Cancer risk. assessing and reducing the dangers in our society*. 1<sup>st</sup> ed. Colorado: Westview Press, Inc.; 1982. p. 57-61.
12. Gibbons JH. Factors associated with cancer. In: Finney MI, editor. *Cancer risk. Assessing and reducing the dangers in our society* 1<sup>st</sup> ed. Colorado: Westview Press, Inc.; 1982. p. 3-9, 78-85.
13. Giovannucci E. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Research* 1998;58 : 443-6.
14. Zahm SH. Use of hair coloring products and the risk of lymphoma, multiple myeloma and chronic lymphocytic leukemia. *Am J Publ Health* 1992;82:990-6