

Aspirin ve Kolon Kanseri

ASPIRIN AND COLORECTAL CANCER

Yavuz BAYKAL*, Gülsüm ÖZET**, Ahmet ÖZET***

* Doç.Dr.GATA İç Hast.ABD,

** Dr.Ankara Numune Hastanesi

*** Doç.Dr.Onkoloji BD, ANKARA

ÖZET

Görünüşte bazı çelişkiler olmasına rağmen bir çok veri aspirin ve NSAİİ'lerin düzenli kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığını göstermektedir. Kolorektal kanser riski üzerine aspirin tüketiminin süresi ve dozu iyi anlaşılammışsada kardiovasküler hastalıkların önlenmesinde tavsiye edilen dozlarda düzenli aspirin kullanımının kolorektal kanser riskini önemli oranda azalttığı ileri sürülmektedir. Bununla beraber bu yararlı etkinin sonuçları en az on yıl düzenli aspirin kullanımı sonrasında görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Aspirin, Kanser

T Klin Tıp Bilimleri 1997, 17:19-22

SUMMARY

Most data suggest that the regular use of aspirin and NSAID reduce the risk of colorectal cancer, but some apparently conflicting evidence exist. The effect of the dose and the duration of aspirin consumption on the risk of colorectal cancer are not well understood. Regular aspirin use, at the doses similar to those recommended for the prevention of cardiovascular disease, substantially reduce the risk of colorectal cancer. However, this benefit may not be evident until after at least a decade of regular aspirin consumption.

Key words: Aspirin, Cancer

T Klin J Med Sci 1997, 17:19-22

Aspirin, çok eskiden beri bilinen ve iyi tanımlanmış bir ilaç olmasına rağmen prostoglandin sentezini inhibe ederek meydana getirdiği analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerine ilaveten son zamanlarda anti-neoplastik etkisi de ortaya çıkmıştır(1,2). İnsanlarda aspirinin antikarsinogenik etkileri kolonlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Son yıllardaki yayınların büyük bir çoğunluğunda kolorektal kanser riskinde aspirine bağlı olarak %40-60 arasında bir azalma olduğu belirtilmektedir (1,3).

Kolorektal kanser riski ile aspirin kullanımı arasında ilişki sadece ilacın devamlı kullanıldığı durumlarda ortaya çıkmaktadır. Aspirinin kullanım süresi ile ilgili çalışmalarda bir kaç yıllık bir kullanımın önemli bir koruma sağlamadığı görülmüştür. Düzenli bir şekilde 10 yıl süreyle aspirin kullanımı risk faktörünü azaltmada başarılı olmaktadır. Bazı çalışmalarda uzun süreli ve düzenli aspirin kullanımı ile kanser riskinde büyük bir azalma meydana geldiği belirtilmektedir (4-7). Kullanılacak aspirin dozu hakkında çok az bilgi mevcuttur. Düşük doz aspirin kullanılan iki çalışmada güçlü bir protektif etki gösterilememiştir (8). Bu çalışmaların birinde, aspirin günde 325 mg kullanılmıştır. Bundan dolayı daha yüksek dozların

kullanılması düşünülebilir. Fakat 325 mg veya daha düşük dozlarda da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır(6,7). Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar da (NSAİİ) antineoplastik etki gösterebilirler(6,9). Bazı incelemelerde aspirin ve NSAİİ ilaçların kolorektal neoplazilerin gelişimini suprese ettiği dair yayınlar vardır. Bu ilaçların sporadik kolon adenomlarında daha düşük bir risk faktörüne sahip oldukları tesbit edilmiştir. NSAİİ bir ilaç olan sulindak adenomatöz familial polipozis vakalarında bir azalmaya ve gerilemeye neden olmuştur(10-12). Kolitis ülserezo vakalarında sulfasalazin kullanılması kolon kanseri oluşumunda bir azalmaya neden olmuştur(3). Kolon dışı olgularda kanser riski üzerine aspirinin etkisi geniş ölçüde incelenmemiştir. GİS dışında aspirin kullanımı ile kanser oluşumu arasında ilişkiyle ilgili olarak yapılan iki çalışmadan edinilen bilgiler yetersizdir. Bununla beraber Amerikan kanser cemiyeti raporlarında ozaforagus ve mide kanserlerinde de aspirin ile ilişkili olumlu raporlar vardır(13).

Düzenli aspirin kullananlarda, kullanmayanlara göre kolorektal kanserlerin %40 oranında azaldığı ileri sürülmektedir (14). Son zamanlarda tanımlanan bir enzim olan inducible siklooksijenaz 2'nin (iCOX-2) tümör hücrelerinde ve kolon tümörlerinde ekspresyonunun arttığı tesbit edilirken COX-1 de böyle bir ekspresyon görülmemiştir. Bu bulguya dayanarak COX-2'nin tümörün gelişmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir(15,16). NSAİİ ilaçların COX-2 yi selektif olarak inhibe

Geliş Tarihi: 07.12.1996

Yazışma adresi: Doç.Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hast.ABD, Etilik/ANKARA

T Klin J Med Sci 1997, 17

19

ederek yüksek riskli guruplarda kolon kanserine karşı riski azalttığı ileri sürülmektedir(17-19). COX-2 mRNA'sı hem in vivo hem de in vitro olarak sitokinler, büyüme faktörleri ve lipopolisakkaridler vasıtasıyla uyarılabilir. Bu etki deksametazon vasıtasıyla selektif olarak inhibe edilmiştir. COX-1 de böyle bir özellik gösterilememiştir.

COX-1, insan ve rodentlerin beyin, kalp, böbrek, akciğer ve gastrointestinal sisteminde bol miktarda mevcut iken, COX-2 normal dokularda çok az olarak mevcuttur. COX-2 yi selektif olarak inhibe eden NSAİ ilaçların GIS toksisitesi de çok azdır(20). Ağrı ve inflamasyonun tedavisi ile ilişkili bir çok epidemiyolojik ve klinik incelemelerde, NSAİ kullanımının kolorektal kanserlerde azalmaya neden olduğu tesbit edilmiştir(21). Aspirin ve NSAİ' ları devamlı ve düzenli olarak kullanan Romatoid artritli hastalarda primer olarak mide ve kolon kanserlerinde azalma tesbit edilmiştir(40). Nurses Health Study'in raporunda 4-6 gr/hafta aspirinin uzun süreli kullanımında kolorektal kanserlerin sıklığında %50 oranında bir azalma sağlandığı belirtilmektedir.

Akciğer ve kolon kanserleri gibi çeşitli kanserlerle ilişkili olarak prostoglandin düzeylerinde bir artış olduğu belirtilmektedir. Hayvan modellerinde, kimyasal maddelere bağlı olarak oluşan kanser vakalarında, artmış prostoglandin miktarı ile birlikte tümör oluşumu arasında ilişki olduğu tesbit edilmiştir. Hali hazırda sürdürülmekte olan araştırmalarda normal ve malign dokularda COX izoformlarının ekspresyonunu değerlendirme çalışmaları devam etmektedir. Ortak düşünce COX-1'in karsinogenik dokuda değişmediği, buna karşılık COX-2 ekspresyonunun kolon karsinomlarında arttığı şeklindedir. Yinede COX-2 ekspresyonu ve kolon kanseri patogenezi arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır(22). Kültüre edilmiş intestinal epitel hücrelerinde COX-2 ekspresyonundaki artışın, PG'lere bağlı olarak apoptozise dirence, bcl-2 ekspresyonundaki artışa ve TGF beta II reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olduğu bildirilmiştir(23).

NSAİ bir ilaç olan sulindak, familial adenomatöz polip'i (FAP) olan hastalarda adenomatöz poliplerin küçülmesine neden olduğu gösterilmiştir. Son on yıl içerisinde bu etki hayvan modellerinde de gösterilmiştir(24). Adenomlarda oluşan gerileme anektodal ve kontrollu insan çalışmaları ile de doğrulanmıştır(25). Sporadik kolorektal kanserli hasta incelemeleri,FAP'li hastalarda olduğu gibi,non polipoid kolorektal mukozada da hiperproliferasyonu gösterir(26). Sporadik olarak ortaya çıkan kolorektal kanserlerde bulunan kromozom p17 değişiklikleri FAP'li hastalarda da gösterilmiştir(27). Labayle ve arkadaşlarının yaptığı 9 FAP'li hastaya günde 300 mg sulindak ve plasebo kontrollu çalışmada,sulindak alan hastaların hepsinde gerileme görülürken, plasebo grubunda hastaların 5'de ilerleme, 2'de değişiklik yok ve 2 hastada da gerileme tesbit edilmiştir. Bu hastaların Ki 67 monoklonal antikor kullanarak yapılan histokimyasal incelemeleri ile sellüler proliferatif indeks değerlendirilmiş, sulindak alan grupta normal ve polipoid mukozanın proliferatif indekslerinde fark olmadığı belirlenmiştir(28).

Nugent ve arkadaşlarının 24 FAP'li hasta içeren sulindak çalışmasında,sulindakın etkisi, bromodeoksiüridin ile işaretli indeks vasıtasıyla mukozal hücrelerin proliferasyonunu ve videoteyp ile adenomların sayıları değerlendirilmiştir. Sonuçta sulindakın rektal poliplerin sayısında ve bromodeoksiüridin indeksinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğunu tesbit etmişlerdir(29).

Karsinogenezde rol oynayan prostaglandin metabolizması enzimlerinin aktivasyonu, DNA'ya bağlanan prokarsinogen elektrofiller vasıtasıyla olabilir. Çeşitli incelemelerde aktive edilmiş siklooksijenazların mutajenik etki gösteren reaktif ürünleri besinlerde de bulunmuştur. NSAİ tedavisi bu aktivasyonu bloke ederek kolon ve mesane kanserine karşı korumada etkili olabilir. Ayrıca NSAİ'lar kanserin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan fosfodiesteraz ve cAMP kinaz gibi enzimlerde inhibe edebilir(30). Aktive olmuş PG ve siklooksijenaz ürünleri sinyal iletim yolunda sekonder habercilerin aktivasyonu ile hücre proliferasyonuna ve tümör büyümesine neden olabilir(31). Kültüre hücrelerde PGE2 tümör büyümesini uyarırken, NSAİ' lar hücre siklusunda G1'in S fazına geçişini geciktirerek büyümeyi suprese edebilirler. COX-2 ekspresyonu kolorektal adenomlarda dramatik bir şekilde artmıştır.Son zamanlarda tümörlerin immünohistokimyasal incelemeleri,COX-2 ekspresyonunun transforme epitel hücrelerinde ve tümör endotel hücrelerinde lokalize olduğunu göstermiştir(32). NSAİ'lar immün fonksiyonlar üzerine olan etkileri ile doku prostoglandinlerini azaltarak antitümör immunojenesiteyi onarabilir ve çeşitli immunolojik cevapları arttırabilir. Koutsos ve arkadaşları, HT29 kolon kanseri hücre kültürlerinde aspirin ve NSAİ'ların GO/G1 hücre siklusunu bloke ettiğini ve aynı zamanda apoptozisi uyardığını ileri sürmektedirler(33). Son zamanlarda Tsujio ve arkadaşları,COX-2 overekspresyonuna programlanmış intestinal epitel hücrelerinin apoptozise dirençli olduklarını rapor ettiler. Sulindak tedavisi bu hücrelerin fenotipini değiştirerek uygun bir uyari ile hücrelerin hızla apoptozise uğramasına neden olabilir(34).

Kolon kanserleri üzerine,aspirinin kemopreventif etkisinin nasıl olduğu bilinmemesine rağmen, muhtemel etkisinin araşidonik asit metabolizmasında meydana gelen değişikliklerle ve platelet fonksiyonları ile ilişkili olarak neoplastik hücreleri etkiliyerek yaptığı düşünülmektedir(35,36). Biyokimyasal olarak aspirin asetilleyici bir ajan olarak etki ederken, farmakolojik olarak ise araşidonik asitten PG endoperoksitlerinin sentezini katalize eden enzimlerin asetilasyonu üzerine önemli etki gösterir(37). Aspirinin bu özelliği hücre büyümesinin regülasyonunda etkili olabilir. İnflamasyon sırasında hücrelerin aktivasyonu,COX-1 ve COX-2'nin katalitik bölgesine serbest araşidonatların bağlanmasına neden olur. COX-1 çeşitli dokuların hücrelerinde devamlı olarak mevcut iken, COX-2 büyüme faktörleri,sitokinler,tümör promoterleri ve mitojenle uyarılabilir. Aspirin aktif bölgedeki serin'i asetilleyerek COX-1'i irreversibl olarak inhibe eder.Asetilize olmuş COX-2, PGH2 oluşumunu katalize edemez fakat arşidonik asidin 15. karbon atomuna oksi-

jen bağlanmasını önler(38). Aspirin lipoksijenaz yolunu etkilemediği için tedavi sonucunda lipoksijenazlar birikir. Lipoksijenaz yolu metabolitlerinden olan 15HETE'nin ürünleri olan lipoksinler inflamatuvar cevapta önemli rol oynar fakat bunların mitogenezisteki rolü henüz incelenmemiştir(6). Aspirin COX-1 ve COX-2'nin inhibisyonu yolu ile hidroksi asitlerin antiproliferatif etkisini arttırarak kolorektal kanserlere karşı koruyucu etki gösterebilir.

NSAİ'lar kolorektal kanserlerde COX-1 ve COX-2'nin ekspresyonunu inhibe ederler. Tümörlü dokuda COX-2 mRNA düzeyi tümöre bitişik doku ile karşılaştırıldığında, tümörlü dokuda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. COX-2 çoğunlukla nükleer zarfta bulunurken COX-1 ise esas olarak endoplazmik retikulumda bulunmaktadır. Bundanda anlaşılmaktadır ki COX-1 ve COX-2 ayrı sinyal sistemlerini kullanırlar. COX-2'nin nükleer lokalizasyonu ve mitojenik uyarıya cevaptaki uyarılabilirliği hücre proliferasyonu ile ilişkili olabilir. Önemli bir sorun kolorektal kanserlere karşı spesifik COX-2 inhibitörlerinin aspirinden daha fazla kemoprevensiyon sağlayıp sağlayamayacağıdır. Plateletler direk veya indirek olarak büyüme faktörü salınımı, arşidonik asit veya COX-1 deriveleri ile tümör hücrelerinin büyümesine katkıda bulunabilir. Aspirin etkisine maruz kalan plateletler daha az miktarlarda büyüme faktörleri salgırlar(15,39). Yüksek oranda bcl-2 pozitif hücre içeren kolorektal kanserlerde spontan apoptozis oranı, bcl-2 ekspresyonu düşük olanlara göre daha azdır. Hem apoptozisin azalmasının hem de anormal proliferasyonun kanser gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. FAP'li hastalarda sulindak, proliferasyonda önemli bir değişiklik yapmaksızın kolorektal epitel hücrelerinin apoptozisini arttırarak tümör dokusunun gerilemesine neden olmaktadır.

Birçok iyi irdelenmiş klinik ve deneysel incelemeler aspirinin kolorektal kansere karşı koruyucu etkisi olduğunu doğrulamıştır. Bununla beraber mekanizma hala tam olarak belirlenememiştir. Hali hazırda kolon kanseri riski olanlara ve bunlarla ilişkili görülen inflamatuvar barsak hastalığı, meme, over, endometrial kanseri olanlara ve önceden adenom ve kolon kanseri olanlara günde 325 mg aspirin almaları tavsiye edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mondhiry H, Marcus AJ. On the mechanism of platelet function inhibition by ASA. *Pro Soc Exp Biol* 1970; 133:632-6.
2. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *New Eng J Med* 1994;330:1287-94.
3. Allan SM, Sacks NP. *Colorectal cancer*. Oncology. London: Chapman, 1995:621-34.
4. Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993; 72:1171-7.
5. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ. Aspirin use and the risk for colorectal cancer. *Ann Int Med* 1994; 121:241-6
6. Peleg H, Maibach HT, Brown HT, et al. Aspirin and NSAID use and risk of subsequent colorectal cancer and adenoma in male. *Arch Int Med* 1994; 154:394-9.
7. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Eng J Med* 1995; 333:609-14.
8. Paganini HA. Aspirin and colorectal cancer. *Prev Med* 1996;43:275-9.
9. Hixson LJ, Earnest DL, Fennerty MB. NSAID effect on sporadic colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1652-6.
10. Ladenheim J, Garcia G, Titzer D, et al. Effect of sulindac on sporadic colonic polyps. *Gastroenterology* 1995; 108:1083-7.
11. Giardiello FM, Hamilton SM, Krush AJ. et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in FAP. *N Eng J Med* 1993;328:1313-6.
12. Thorson AG, Lynch HT. Rectal cancer in FAP patient after sulindac. *Lancet* 1994; 343:180.
13. Thun MJ, Calle EE. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53:1322-7
14. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk. Melbourne cancer study. *Cancer Res* 1988; 48:4399-4.
15. Morita I, Schindler M, Regier MK et al. Different intracellular locations for PGH synthase 1 and 2. *J Biol Chem* 1995; 270:10092-8.
16. Eberhart CE, Coffey RJ, Giardiello FM et al. Up-regulation of cox-2 gene expression human colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1994; 107:1183-8.
17. Powis G, Alberts TS. Inhibiting intracellular as a strategy for cancer chemoprevention. *Eur Cancer* 1994;34A:1138-44.
18. Laneuville O, Breuer DK, DeWitt DL, Hla T, Funk CD, Smith WL. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271:927-34.
19. Ha T, Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:7384-8.
20. Kargman S, O'Neill G, Vickers P, Evans J, Mancini J, Jothy S. Expression of prostaglandin G/S synthase 1 and 2 protein in human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55:2556-9.
21. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG et al. A hypothesis: NSAID reduce the incidence of large bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:355-8.
22. Trujillo MA, Garewall HS, Sampliner RE. NSAID in chemoprevention of colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 1994; 39:2260-6.
23. Carson DA, Ribiero JM. Apoptosis and disease. *Lancet* 1993; 341:1251-4.
24. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24:83-7.
25. Pasricha PJ, Bedi A, Connor K et al. The effect of sulindac on colorectal proliferation and apoptosis in FAP. *Gastroenterology* 1995; 109:994-8.
26. Debinski HS, Trojan J, Lowe S. et al. Sulindac has maximal effect on small not large polyps in the duodenum in patient with FAP. *Gastroenterology* 1995; 108:A460.
27. Spagnasi MT, Tonelli F, Dolara P, et al. Rectal proliferation and polyp occurrence in patient with FAP after sulindac treatment. *Gastroenterology* 1994; 106:362-6.
28. Labeyle D, Fischer D, Vielh P et al. Sulindac causes regression of rectal polyp in FAP. *A Int Med* 1991; 101:635-9.
29. Nugent KP, Farmer KC, Spigelman AD et al. Randomised controlled clinical trial of sulindac on intestinal polyposis in FAP. *Brit J Surg* 1993; 80:1618-9.
30. Earnest DL, Hixson LJ, Albert DS. Piroxicam and cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1992 (Supp); 161:156-6.

31. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal polyps and adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1994; 107:1183-88.
32. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL et al. Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55:3785-89.
33. Koutsos M, Shrif SJ, Rigas B. Aspirin and other NSAIDs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1995; 108:A478.
34. Tsujii M, Dubois RN. Alteration in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostoglandin synthase 2. *Cell* 1995 (in press).
35. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995; 55:237-41.
36. Bedi A, Pasricha PJ, Akthar AJ et al. Inhibition of apoptosis during development of colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55:1811-6.
37. Symonds H, Krall L, Remington L et al. p53 dependent apoptosis suppresses tumor growth and progression in vivo. *Cell* 1994; 78:703-11.
38. Fu JY, Masferrer JL, Raz A. The induction and suppression of COX in human monocytes. *J Biol Chem* 1990; 265:16737-40.
39. Dubois RN, Awad J, Morrow J. Regulation of eicosonoid production and mitogenesis in rat. *J Clin Invest* 1994; 9:483-8.
40. Gridley G, Laughlin JK, Ekbohm A et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:307-11.