

Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçların Kemopreventif Etkileri

Sıla ÖLMEZ ¹, Tolga KÖŞECİ ², Erkan KOZANOĞLU ³

Öz

Kanser, dünya genelinde her iki cinsiyet için de yüksek mortalite oranlarına sahip ve yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Bu sebeple, kanserin önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi, büyük bir önem arz etmektedir. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, ağrı kesici, ateş düşürücü ve inflamasyon önleyici etkileri nedeniyle, akut ve kronik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar, özellikle fiziksel tıp ve rehabilitasyon, romatoloji, ortopedi, algoloji gibi tıbbi branşlarda rutin olarak sıkça reçete edilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda non-steroidal antiinflatuvar ilaçların sadece ağrı kesici etki ve inflamasyon kontrolü sağlamadıkları, aynı zamanda çeşitli kanser türlerinde kemopreventif etki gösterme potansiyeline sahip olabilecekleri yönünde birçok çalışma yapılmıştır. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçların kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye, metastazı azaltmaya ve tümör gelişimini önlemeye yönelik farklı mekanizmalar üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Bu derleme, non-steroidal antiinflatuvar ilaçların çeşitli kanser türlerine karşı potansiyel kemopreventif etkilerini ve antikanser etki mekanizmalarını ele alarak, bu konudaki güncel literatürü kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar; NSAİİ; karsinogenezi; profilaksi.

Chemopreventive Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

ABSTRACT

Cancer is a common disease with high mortality rates for both sexes worldwide. Therefore, the development of new strategies for the prevention and treatment of cancer is of great importance. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the treatment of acute and chronic diseases due to their pain relieving, antipyretic and anti-inflammatory effects. These drugs are routinely prescribed in medical specialties such as physical medicine and rehabilitation, rheumatology, orthopedics and algology. However, in recent years, there have been many studies suggesting that non-steroidal anti-inflammatory drugs not only provide pain relief and inflammation control but may also have the potential to exert chemopreventive effects in various cancer types. The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on different mechanisms to inhibit cancer cell growth, reduce metastasis and prevent tumor development are being investigated. This review aims to provide a comprehensive review of the current literature on the potential chemopreventive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs against various types of cancer and their mechanisms of anticancer action.

Keywords: Nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAID's; carcinogenesis; prophylaxy.

1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

2 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

3 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye



GİRİŞ

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların (NSAİİ), antipiretik, analjezik ve antiinflatuvar etkileri ağırlıklı olarak siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu ile ortaya çıkarken, siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibisyonu gastrointestinal sistemdeki advers etkilerin çoğunluğundan sorumludur. Bu durumda seçici COX-2 inhibitörleri gastrointestinal sistem açısından daha güvenlidir.

NSAİİ çeşitlerinden propiyonik asit, asetik asit ve enolik asit türevleri COX enzimleri için araşidonik asitle yarışır. Aspirin ise COX enzimini geri dönüşümsüz olarak asetiller; bu yüzden genellikle diğer NSAİİ'lerden ayrı incelenir. Yine antipiretik ve analjezik etkisine karşın zayıf antiinflatuvar etkisi nedeniyle asetaminofen, diğer NSAİİ'lerden ayrı incelenir (1).

Kas-iskelet sistemi hastalıklarında NSAİİ'ler sıkça kullanılır. Osteoartrit, spondiloartropatiler, romatoid artrit, SLE gibi kronik romatolojik hastalıklarda uzun süreli kullanılırken bursit, tendinit gibi akut veya kronik iltihabi hastalıklarda semptomatik tedavi için tercih edilirler (1).

Bu derlemede, fiziksel tıp ve rehabilitasyon, romatoloji, ortopedi, algoloji klinikleri başta olmak üzere tıpta yaygın olarak kullanılan NSAİİ'lerin farklı kanser türlerindeki kemopreventif etkilerine ilişkin güncel literatür incelenmiştir.

NSAİİ'lerin Antikanser Etki Mekanizması

Kronik inflamasyonun karsinogenezin başlangıcında ve yayılımında önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Bu süreçte hücre proliferasyonu uyarılır, apoptoz inhibe edilir, kanserli dokunun damar ağı yoğunlaşır ve bağışıklık sistemi istilaya izin verecek şekilde baskılanır (2).

NSAİİ'lerin antikanser mekanizmalarından en çok kabul edileni COX inhibisyonudur. Kanserli hücrelerde görülen COX-2 overekspresyonu ve yüksek prostaglandin E2 (PGE2), yoğun inflamasyon göstergesidir ve NSAİİ'ler için önemli bir kemopreventif hedeftir (3).

NSAİİ'lerin kemopreventif etkilerinin COX inhibisyonu dışında, farklı mekanizmalarla da gerçekleştiği bilinmektedir. Hücre döngüsüne dair Fosfatidilinositol 3-kinaz/Protein Kinaz B (PI3K/Akt) sinyal iletim yolağını ve ERK 1-2 yollarını düzenleyerek, bir antiapoptotik protein olan Mcl-1'i azaltarak, p53/kaspazlar aracılığıyla apoptozu arttırarak veya hücre döngüsü ile apoptozda görevli siklin D1 ve survivin protein seviyelerini etkileyerek antikanser etki gösterdikleri bildirilmiştir. Ayrıca E-cadherin ekspresyonunu arttırarak hücrelerin tutunmasını sağlayıp metastazı azaltabilirler (2). Sıra dışı bir örnek olarak; bir selektif COX-2 inhibitörü olan selekoksibin neoplastik hücrelerde mitokondriyal oksijen tüketimini baskılamak, yüksek reaktif oksijen türlerini desteklemek, epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) engellemek gibi sitotoksik etkileri bildirilmiştir (4,5). Kanser hücreleri, trombosit agregasyonunu indükleyerek bağışıklık sisteminden kaçabilir. Sonrasında anjiyogenez ve büyüme faktörü salınımıyla metastaz yaparlar. Bu nedenle, düzenli aspirin kullanımının COX-2 inhibisyonunun yanında antiplatelet mekanizmayla da kemopreventif etkisinin olduğu bildirilmektedir (6). (Tablo 1)

NSAİİ ve Baş-Boyun Kanseri

Normal mukozaya göre baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunda COX-2 ve PGE2 ekspresyonunun arttığı, hatta oral karsinogenezin erken evreleri olan hiperplazi ve displazi lezyonlarında dahi COX-2'nin over eksprese

Tablo 1. NSAİİ'lerin antikanser etki mekanizmaları

Etki Mekanizması	Yolak	Sonuç
COX-2	PGE2 üretimi azaltılarak	İnflamasyon, proliferasyon,metastaz ve anjiyogenez baskılanır.
Fosfatidilinositol 3-kinaz/Protein Kinaz B (PI3K/Akt) ve ERK 1-2	Hücre döngüsüne etki ederek	Proliferasyon,metastaz ve anjiyogenez baskılanır.
Mcl-1	Antiapoptotik protein inhibisyonu ile	Tümör hücresinde apoptoz arttırılır.
P53/kaspazlar		Tümör hücresinde apoptoz arttırılır.
Siklin D1	Hücre döngüsünde görevli protein seviyelerini etkileyerek	Proliferasyon azaltılır.
Survivin	Apoptoz inhibitörü protein baskılanarak	Apoptoz arttırılır.
E-cadherin	Hücre adezyonu arttırılarak	Metastaz engellenir.
Mitokondriyal oksijen tüketimini baskılamak, yüksek reaktif oksijen türlerini desteklemek, epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) engellemek	Sitotoksik etki ile	Tümör hücresinde apoptoz arttırılır.
Antiplatelet mekanizma	Tümör hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçışı engellenerek	Metastaz engellenir.

edildiği bilinmektedir. COX-2'nin overekspresyonu, oral skuamöz hücreli kanser (SCC)'de lenf nodu metastazını da arttırmakta ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir. Bir çalışmada, selekoksib kullanımının oral SCC gelişme riski yüksek olan kişilerde ve nodal metastazı olmayan erken evre hastalarda, doz ve zamana bağımlı şekilde önleyici hatta terapötik etkisi gösterilmiştir (7). Yine de NSAİİ'lerin BBK'yi önlemede kullanımı konusunda onkoloji rehberlerinde net bir öneri bulunmamaktadır.

NSAİİ ve Gastrointestinal Sistem Kanseri

İsveç'te yapılan bir kohort çalışmasında hem uzun süreli (>5,5 yıl) düşük doz aspirin kullanımı hem de seçici olmayan NSAİİ kullanımının, gastrointestinal kanser (mide, özofagus ve kolorektal kanserler) riskinde azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (8).

GİS malignitelerinden özofagus kanseri, düşük beş yıllık sağkalım ile kötü prognozlu bir kanserdir. Özofagus adenokarsinomunun öncülü olarak bilinen "barret özofagus" gastroözofageal reflünün komplikasyonudur. Bu metaplazik dokuda COX-2 ekspresyonunun, reflü özofajitli hastalardan yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmalarda selekoksibin COX-2 inhibisyonu sayesinde daha hafif bir özofajit formuyla ilişkili olduğu, dolayısıyla özofagus metaplazisini önleyebileceği öne sürülmüştür. Özetle NSAİİ kullanımı, barret özofagus gelişimi riskinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur (9). Aynı sene yayınlanan başka bir çalışmada minimum 1 yıl boyunca kullanılan düşük doz aspirin, mide kanseri riskinde %54, özofagus kanseri riskinde %41 oranında azalmayla ilişkili bulunmuştur (10). Arai ve ark. çalışmasında ise, COX-2

inhibitörü kullanımı daha düşük özofagus SCC riski ile, aspirin ise daha düşük özofagus adenokarsinomu riski ile ilişkili bulunmuştur (11). Buna karşın, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olmayan 40 yaş üstü Çinli erişkinlerde, düşük doz aspirin kullanımının, kontrol grubuna göre özofageal kanser insidansında azalmayla ilişkili olmadığı ancak düşük mide kanseri ve kolorektal kanser (KRK) riski ilişkili olduğu bildirilmiştir (12). Özofagus kanseri nedeniyle özofajektomi yapılan hastalarda postoperatif adjuvan tedavi olarak bir yıl aspirin kullanımının 5 yıllık sağkalıma etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, aspirin kullanan gruba kullanmayanlar arasında anlamlı fark görülmemiştir (13). Düşük doz aspirin kullanımının, gastrik adenokarsinom hastalarında gastrektomi sonrası 5 yıllık sağkalıma etkisi de araştırılmış, benzer şekilde iki grup arasında anlamlı bir fark kaydedilmemiştir (14).

KRK, dünya genelinde erkekler ve kadınları etkileyen kansere bağlı ölümler arasında üçüncü sıradadır ve sıklıkla adenomatöz polip zemininde gelişmektedir. Otozomal dominant geçişli bir sendrom olan Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), gastrointestinal sistemde yaygın adenomatöz poliplerle karakterizedir. FAP'lı hastalarda sulindak ve beksaroten kombinasyon tedavisinin polip sayısının azalttığı gösterilmiştir (15).

Kalıtsal bir kolorektal kanser sendromu olan Lynch Sendromu, DNA onarımında eksiklik sonucu gelişir. Lynch sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada naproksen etkisiyle kolorektal mukozada PGE2 seviyeleri azalmış, T lenfosit tutulumu artmıştır. Bu çalışmada, bir NSAİİ, kolonik mukozanın hücrel kompozisyonunu değiştirerek immunpreventif etki oluşturmuştu r(16).

Son yıllarda KRK üzerine yapılan çalışmalar aspirin üzerine yoğunlaşmaktadır. Zhang ve ark. çalışmasında, KRK kemoprevansiyonu için aspirin kullanım süresinin minimum 10 yıl olması gerektiği ve uzak veya yakın dönem fark etmeksizin uzun süreli yüksek doz aspirin kullanımının, KRK'ye karşı daha koruyucu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca düşük dozlu uzun süreli aspirin kullanan gruba kısa süreli yüksek doz aspirin kullanan grup benzer faydalar elde etmiştir (17). Bir başka çalışmada tanı öncesi uzun süreli aspirin kullanımı (ayda minimum 15 kez) KRK'ye özgü mortalitede azalmayla ve daha düşük uzak metastazla ilişkilendirilmiştir (18). Aspirinin antikanser etkisinde barsak mikrobiyotasının rolünün araştırıldığı bir çalışmada, Lysinibacillus Sphaericus bakterisini yoğun olarak bulunduran bireylerde aspirinin plazma seviyesinin düştüğü ve antikanser etkinin azaldığı tespit edilmiştir (19).

Bir başka metaanalizde 40 yaş üstü kişilerde aspirin dışı NSAİİ kullanımının, KRK için kemopreventif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (20). He ve ark. çalışmasında selektif COX-2 inhibitörlerinin (coxib grubu) KRK riskinde azalmayla ilişkili olduğu, ancak bu etkinin zamanla azaldığı, ayrıca coxibler ve aspirinin uzun süre birlikte kullanımının KRK riskini arttırabileceği gösterilmiştir (21).

NSAİİ ve Hepatobiliyer Sistem Kanseri

Hepatoselüler kanser (HCC) için ana risk faktörü batı popülasyonunda kronik HCV enfeksiyonu ve yağlı karaciğer hastalığıyken Asya'da kronik HBV enfeksiyonu birincil risk faktörüdür. Wang ve ark. çalışmasında aspirin kullanıcılarının (özellikle kronik karaciğer

hastalığı olanların) kullanmayanlara göre HCC riski daha düşük bulunmuştur (22).

Aspirin ile HCV ilişkili HCC riski arasındaki ilişkiyi incelemek üzere Tayvan'da yapılan kohort çalışmasında 1997-2011 yılları arasında kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda minimum 90 gün düşük doz aspirin tedavisi alanların 5 yıllık ve 10 yıllık kümülatif HCC insidansının, almayan gruba göre belirgin olarak düşük olduğu görülmüştür (23). Benzer bir kohort çalışmasında HCV taşıyıcılarında aspirin kullanan grubun HCC insidansı, kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Kemopreventif etki, bir yıldan az aspirin kullanımı ile ortaya çıkarken, en büyük koruyucu etkinin 1-2 yıllık kullanımda görüldüğü bildirilmiştir (24).

Kronik karaciğer hastalığı (viral hepatit, alkole bağlı ve bağlı olmayan karaciğer hastalıkları) olan risk altındaki bireylerde, NSAİİ ve antiplatelet tedavinin HCC insidansı ve nüksü üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, risk altındaki popülasyonlarda düşük doz NSAİİ -özellikle aspirin- kullanımı, HCC insidansı riskini azaltmış ve mortaliteyi iyileştirmiştir. Aspirin bu popülasyonda nüksü azaltmasa da aspirin olmayan NSAİİ tedavisiyle daha düşük nüks oranı kaydedilmiştir (25). Bir başka meta-analizde de kronik karaciğer hastalığı olanlarda aspirin alımı ile HCC riski arasındaki ters ilişki doğrulanmıştır. Ayrıca, 100 mg/gün aspirin dozuyla elde edilen koruyucu etki 160 mg/gün dozunda gösterilmemiştir. Bu sonuç, hastalar için aspirin kullanımında gastrointestinal yan etkiler açısından da avantajlıdır (26).

Kolanjiokarsinom, intrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarından kaynaklanan bir hepatobiliyer malignite türüdür. Bu kanserler sinsi seyirlidir ve hastalar çoğunlukla çevre dokulara invazyon sonucu ortaya çıkan belirtilerle doktora başvurlar. Bu yüzden geç tanı konur ve tedavi imkanları sınırlıdır (3).

Lapumnuaypol ve ark. tarafından yapılan bir metaanalizde aspirin ve aspirin dışı NSAİİ kullanımının kolanjiyokarsinom üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. COX-2'nin güçlü ekspresyonunun, invaziv safra kesesi ve ampullar kanser formlarında kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aspirin kullanımı, kolanjiyokarsinom riskinin 0,56 kat azalmasıyla ilişkilendirilirken aspirin dışı NSAİİ kullanımı ile kolanjiyokarsinom riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (3). Buna karşın İsveç tabanlı bir kohort çalışmasında düşük doz aspirin, safra yolu kanserleri riskinde azalma ile ilişkilendirilirken, aspirin dışı NSAİİ kullanımı daha yüksek risk ile ilişkili bulunmuştur (27).

NSAİİ ve Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri, erken tanının oldukça zor olması ve hızlı progresyonu nedeniyle en ölümcül kanser türü olarak bilinir. Bu yüzden pankreas kanserine dair kemoprevansiyon ajanlarının keşfi oldukça önemlidir.

Sun ve ark. çalışmasında 5 yıldan fazla aspirin kullanımının pankreas kanseri riskini azaltabileceği ancak aspirin dozuyla pankreas kanseri mortalitesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Fakat bu çalışmanın az sayıda araştırmayla yapılabildiği düşünülürse sonucun dikkatli yorumlanmalıdır (28).

NSAİİ ve Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri, dünya çapında yaygın ve mortalitesi yüksek bir malignite türüdür. Kore'de yapılan retrospektif kohort çalışmasında 5 yıldan uzun düşük doz aspirin (<100

mg) kullanımının, yaşlılar ve diyabeti olmayan kişilerde akciğer kanseri insidansında azalmayla ilişkili olduğu görülmüştür (29). Ayrıca, Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOA) hastalarında düşük doz aspirin (<160 mg) kullanımı, akciğer kanseri riskinde %25 azalma ve hastalığa bağlı mortalitede %26 azalma ile ilişkilendirilmiştir (30).

Geçmişte veya halen sigara içme öyküsü olan kişiler üzerinde, ibuprofen, akciğer kanseri kaynaklı ölüm riskini %48 oranında azaltırken, aspirin ve asetaminofen etkisiz bulunmuştur (31). Benzer şekilde, seçici COX-2 inhibitörlerinin de kemopreventif etkilerine dair çalışmalar yapılmıştır. Dai ve ark. çalışmasında, ileri evre küçük hücre dışı akciğer kanserli (KHD) hastalarda COX-2 inhibitörlerinin (özellikle rofekoksib), kemoterapiye genel yanıt oranını iyileştirdiği ancak sağkalım üzerinde etkili olmadıkları gösterilmiştir (32).

NSAİİ ve Endometrium Kanseri

Endometrial kanserde, progesteron olmaksızın östrojene maruz kalmak önemli bir risk faktörüdür. Premenopozal kadınlarda östrojen kaynağı overlerdir ve fizyolojik olarak progesteronla karşılanır. Ancak postmenopozal kadınlarda esas östrojen kaynağı yağ dokudur (33). Androjenler, yağ dokuda “aromataz” enzimiyle östrojene dönüştürülür ve COX-2 enziminin ürünü olan prostaglandin, aromataz ekspresyonunu indükler (6). Dolayısıyla endometrial kanserlerin bir kısmı obeziteyle bağlantılı olabilir (33). Obezitede kronik, düşük dereceli inflamasyon oluştuğu ve NSAİİ’lerin obezite ilişkili endometrium kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir.

Düzenli NSAİİ kullanan postmenopozal kadınların östrodiol seviyelerinin kullanmayanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (33). Buna karşın, Danimarka’da yapılan bir kohort çalışmasında, tanı sonrası düşük doz aspirin kullanımı, endometrial kanser mortalitesinde azalma ile ilişkili bulunmamıştır (34). Aynı ekibin bir başka çalışmasında aspirin dışı NSAİİ’lerin endometrial kanser mortalitesi üzerine etkisi incelenmiş, benzer şekilde bu ilaçlar da endometrial kanser mortalitesini azaltmamıştır. Hatta, yüksek kümülatif miktarda ve yüksek yoğunluklu aspirin dışı NSAİİ kullanımının, mortalite artışıyla ilişkili olabileceği görülmüştür (35).

NSAİİ ve Over Kanseri

Over kanseri sıkça karşımıza çıkan ve mortalitesi yüksek olan bir jinekolojik malignensidir. Hurwitz ve ark. yaptığı çalışmada postmenopozal kadınlarda aspirin kullanımının (doz, sıklık ve süreye göre) yumurtalık kanseri riski ile anlamlı bir ilişkisi gözlenmemiştir (36).

ABD’de 1143 epitelyal over kanseri hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada, tanı sonrası aspirin ve aspirin dışı NSAİİ’leri kullanan katılımcıların sağkalımında iyileşme kaydedilmiş ancak parasetamol kullanımı ile aynı ilişki görülmemiştir (37). Başka bir retrospektif araştırmada, epitelyal over kanserinin bir türü olan ve sıklıkla endometriyozdan kaynaklanan berrak hücreli over kanserinde aspirin kullanımı ile sağkalım arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Berrak hücreli over kanseri tanılı, cerrahi rezeksiyon sonrası en az altı kür kemoterapi (platin bazı) alan 77 kadının dahil edildiği çalışmada, aspirin kullanımı, genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (38).

NSAİİ ve Meme Kanseri

Endometrium kanserinde olduğu gibi, meme kanserinde de (hormon reseptörü pozitif olanlar) östrojen maruziyeti

önemli rol oynar. Aromataz inhibitörleri, premenopozal kadınlarda östrojen seviyesini azaltarak hipofizden gonadotropinlerin salınımına, dolayısıyla vücuttaki östrojen seviyesinin artmasına yol açabilir. Ancak postmenopozal kadınlarda gonadotropin uyarısını overler cevaplayamayacağı için aromataz inhibisyonu ile meme kanseri riski azalmaktadır (6).

Bir metaanalizde; 3 yıl boyunca düzenli aspirin kullanımı, genel meme kanseri riskini, in situ kanseri, hormon reseptörü pozitif tümörleri ve postmenopozal kadınlarda genel meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (6). Bir başka metaanalizde ise meme kanserli hastalarda aspirin kullanımının nüks/metastaz riskini %9, meme kanseri kaynaklı ölümü %31, tüm nedenlere bağlı ölümü %22 oranında azalttığı belirlenmiştir (39).

Memede kanser riskini arttıran (1,5 ila 4 kat) faktörlerden biri de benign meme hastalığı (benign breast disease)dir. BBD, biyopsi sonuçlarına göre; proliferatif olmayan lezyonlar, atipisiz proliferatif lezyonlar ve atipik hiperplazi olarak sınıflandırılır. Sherman ve ark. yaptıkları bir çalışmada, BBD tanılı kadınlarda düzenli aspirin dışı NSAİİ kullanımının %37 daha düşük meme kanseri riski ile ilişkili olduğu, bu ilişkinin 50 yaş altı kadınlarda daha belirgin görüldüğü belirtilmiştir (40).

NSAİİ ve Mesane Kanseri

2020 yılında yayınlanan bir çalışmada, sıçanlarda N-butyl-(4-hidroksibutyl) nitrozamin ile indüklenen mesane kanseri progresyonu ve nüksünü önlemede, aralıklı veya sürekli düşük doz naproksen ile erlotinib (EGFR inhibitörü) kombinasyonunun pulsatil uygulamasının etkinliği araştırılmıştır. Tüm naproksen + erlotinib müdahalelerinde tümör sayısında ve ağırlığında düşme ile palpe edilebilir tümöre sahip sıçan sayısında azalma görülmüştür (41).

NSAİİ ve Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserdir (42). Danimarka’da yapılan bir çalışmada, düşük doz aspirin veya aspirin dışı NSAİİ kullanımının, azalmış prostat kanseri riskiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (43). Bir başka metaanalizde, aspirin kullanımı ile prostat kanserine özgü ölüm oranları arasında bir ilişki saptanmamıştır (42). Broadfield ve ark. salisilatın prostat kanseri için önemli bir terapötik modalite olan radyoterapinin antitümör aktivitesini arttırdığını göstermişlerdir (44).

Cerrahi rezeksiyon, birçok kanser türü için küratif bir tedavi seçeneği olabilir. Shaji ve ark. metaanalizinde; ameliyat sırasında inflamatuvar ve anjiyojenik faktörlerdeki artış ve immün supresyon nedeniyle “mikrometastaz” riskinin fazla olduğu belirtilmiştir. Kullanılan ilaç çeşidi, dozu, süresi, zamanlaması ve kanser çeşidine göre değişken olmakla birlikte perioperatif, kısa süreli NSAİİ kullanımının genel sağkalım açısından faydalı olabileceği belirtilmiştir (45).

SONUÇ

NSAİİ’lerin kanser önleyici etkilerine ilişkin veriler henüz net değildir. Daha geniş serilerde yapılacak in-vivo/ in-vitro çalışmalar ve metaanalizler sonucunda elde edilecek veriler, bu ilaçların kanser prevensiyonunda kullanımına ışık tutacaktır. Sadece kanser profilaksisi için uzun süreli kullanım, bu ilaçların gastrointestinal, renal, kardiyovasküler vb. yan etkileri açısından riski arttıracığından halen yaygın biçimde önerilmemektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: E.K.,S.E.; Tasarım: S.E., T.K., E.K.; Literatür Taraması: S.E., E.K.; Makale Yazımı: S.E., T.K., E.K.; Eleştirel İnceleme: T.K., E.K.

KAYNAKLAR

- Hilal-Dandan R, Brunton LL, Goodman LS. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- Saka-Herran C, Jane-Salas E, Estrugo-Devesa A, Lopez-Lopez J. Head and neck cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2021; 43(5): 1664-82.
- Lapumnuaypol K, Tiu A, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Mao MA et.al. Effects of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *QJM*. 2019; 112(6): 421-7.
- Tudor DV, Bâldea I, Olteanu DE, Fischer-Fodor E, Pirooska V, Lupu M et. al. Celecoxib as a valuable adjuvant in cutaneous melanoma treated with trametinib. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (9): 4387.
- Liu X, Wu Y, Zhou Z, Huang M, Deng W, Wang Y et. al. Celecoxib inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer via the mirna-145/tgfr2/smad3 axis. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019; 44(2): 683-93.
- Ma S, Guo C, Sun C, Han T, Zhang H, Qu G, et.al. Aspirin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies from 1989 to 2019. *Clin Breast Cancer*. 2021; 21(6): 552-65.
- Chiang SL, Velmurugan BK, Chung CM, Lin SH, Wang ZH, Hua CH, et.al. Preventive effect of celecoxib use against cancer progression and occurrence of oral squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 6235.
- Brusselsaers N, Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2018; 8(7): e021869.
- Zhang J, Wu H, Wang R. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on barrett's esophagus risk: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45(3): 101552.
- Garcia-Rodriguez LA, Soriano-Gabarro M, Vora P, Cea-Soriano L. Low-dose aspirin and risk of gastric and oesophageal cancer: a population-based study in the United Kingdom using The Health Improvement Network. *Int J Cancer*. 2020; 147(9): 2394-404.
- Arai J, Niikura R, Hayakawa Y, Kawahara T, Honda T, Hasatani K, et.al. Chemoprevention of oesophageal squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma: a multicentre retrospective cohort study. *Digestion*. 2022; 103(3): 192-204.
- Shami JJP, Zhao J, Pathadka S, Wan EYF, Blais JE, Vora P, et. al. Safety and effectiveness of low-dose aspirin for the prevention of gastrointestinal cancer in adults without atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022; 12(2): e050510.
- Holmberg D, Gottlieb-Vedi E, Hedberg J, Lindblad M, Mattsson F, Lagergren J. Aspirin or statin use in relation to survival after surgery for esophageal cancer: a population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2023; 23(1): 375.
- Holmberg D, Kauppila JH, Mattsson F, Asplund J, Leijonmarck W, Xie SH, et. al. Aspirin use in relation to long-term survival after gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer*. 2022; 25(3): 652-8.
- Bowen CM, Walter L, Borrás E, Wu W, Özcan Z, Chang K, et. al. Combination of sulindac and bexarotene for prevention of intestinal carcinogenesis in familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2021; 14(9): 851-62.
- Bowen CM, Deng N, Reyes-Urbe L, Parra ER, Rocha P, Solís LM, et. al. Naproxen chemoprevention induces proliferation of cytotoxic lymphocytes in lynch syndrome colorectal mucosa. *Front Immunol*. 2023; 14: 1162669.
- Zhang Y, Chan AT, Meyerhardt JA, Giovannucci EL. Timing of aspirin use in colorectal cancer chemoprevention: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(7): 841-51.
- Figueiredo JC, Jacobs EJ, Newton CC, Guinter MA, Cance WG, Campbell PT. Associations of aspirin and non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs with colorectal cancer mortality after diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(7): 833-40.
- Diao F, Cai S. Aspirin-based chemoprevention of colorectal cancer: the role for gut microbiota. *Cancer Commun (Lond)*. 2020; 40(11): 633-5.
- Tomic T, Dominguez-Lopez S, Barrios-Rodriguez R. Non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of colorectal cancer in people aged 40 or older: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2019; 58: 52-62.
- He P, Yang C, Ye G, Xie H, Zhong W. Risks of colorectal neoplasms and cardiovascular thromboembolic events after the combined use of selective COX-2 inhibitors and aspirin with 5-year follow-up: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2019; 21(4): 417-26.
- Wang Y, Wang M, Liu C, Wang W, Shi J, Dang S. Aspirin use and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2022; 56(7): e293-e302.
- Lee TY, Hsu YC, Tseng HC, Lin JT, Wu MS, Wu CY. Association of daily aspirin therapy with hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis c virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(12): 2784-92 e7.
- Liao YH, Hsu RJ, Wang TH, Wu CT, Huang SY, Hsu CY, et.al. Aspirin decreases hepatocellular carcinoma risk in hepatitis C virus carriers: a nationwide cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 6.
- Tan RZH, Lockart I, Abdel Shaheed C, Danta M. Systematic review with meta-analysis: the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and anti-platelet therapy on the incidence and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54(4): 356-67.
- Yi M, Feng X, Peng W, Teng F, Tang Y, Chen Z. Aspirin for the prevention of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis with particular focus on

- patients with chronic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022; 78(4): 647-56.
27. Marcano-Bonilla L, Schleck CD, Harmsen WS, Sadr-Azodi O, Borad MJ, Patel T, et.al. Aspirin, statins, non-aspirin nsoids, metformin, and the risk of biliary cancer: a Swedish population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2022; 31(4): 804-10.
 28. Sun J, Li Y, Liu L, Jiang Z, Liu G. Aspirin use and pancreatic cancer risk: a systematic review of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(51): e18033.
 29. Ye S, Lee M, Lee D, Ha EH, Chun EM. Association of long-term use of low-dose aspirin as chemoprevention with risk of lung cancer. *JAMA Netw Open.* 2019; 2(3): e190185.
 30. Yu SY, Ip MS, Li X, Cheung KS, Ren QW, Wu MZ, et.al. Low-dose aspirin and incidence of lung carcinoma in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong: a cohort study. *PLoS Med.* 2022; 19(1): e1003880.
 31. Bittoni MA, Carbone DP, Harris RE. Ibuprofen and fatal lung cancer: a brief report of the prospective results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Mol Clin Oncol.* 2017; 6(6): 917-20.
 32. Dai P, Li J, Ma XP, Huang J, Meng JJ, Gong P. Efficacy and safety of cox-2 inhibitors for advanced non-small-cell lung cancer with chemotherapy: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 721-30.
 33. Webb PM, Na R, Weiderpass E, Adami HO, Anderson KE, Bertrand KA, et.al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen and risk of endometrial cancer: the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Ann Oncol.* 2019; 30(2): 310-6.
 34. Sperling CD, Verdoodt F, Aalborg GL, Dehlendorff C, Friis S, Kjaer SK. Low-dose aspirin use and endometrial cancer mortality-a Danish nationwide cohort study. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(1): 330-7.
 35. Sperling CD, Verdoodt F, Aalborg GL, Dehlendorff C, Friis S, Kjaer SK. Non-aspirin nsaid use and mortality of endometrial cancer. a nationwide cohort study. *Cancer Causes Control.* 2021; 32(5): 515-23.
 36. Hurwitz LM, Pinsky PF, Huang WY, Freedman ND, Trabert B. Aspirin use and ovarian cancer risk using extended follow-up of the plco cancer screening trial. *Gynecol Oncol.* 2020; 159(2): 522-6.
 37. Merritt MA, Rice MS, Barnard ME, Hankinson SE, Matulonis UA, Poole EM, et.al. Pre-diagnosis and post-diagnosis use of common analgesics and ovarian cancer prognosis (nhs/nhsii): a cohort study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(8): 1107-16.
 38. Wield AM, Walsh CS, Rimel BJ, Cass I, Karlan BY, Li AJ. Aspirin use correlates with survival in women with clear cell ovarian cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2018; 25: 78-81.
 39. Liu J, Zheng F, Yang M, Wu X, Liu A. Effect of aspirin use on survival benefits of breast cancer patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(33): e26870.
 40. Sherman ME, Vierkant RA, Kaggal S, Hoskin TL, Frost MH, Denison L, et.al. Breast cancer risk and use of nonsteroidal anti-inflammatory agents after a benign breast biopsy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020; 13(11): 967-76.
 41. Mohammed A, Miller MS, Lubet RA, Suen CS, Sei S, Shoemaker RH, et.al. Combination of erlotinib and naproxen employing pulsatile or intermittent dosing profoundly inhibits urinary bladder cancers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2020; 13(3): 273-82.
 42. Fan LL, Xie CP, Wu YM, Gu XJ, Chen YH, Wang YJ. Aspirin exposure and mortality risk among prostate cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 9379602.
 43. Skriver C, Dehlendorff C, Borre M, Brasso K, Larsen SB, Tjonneland A, et.al. Associations of low-dose aspirin or other nsaid use with prostate cancer risk in the Danish diet, cancer and health study. *Cancer Causes Control.* 2020; 31(2): 139-51.
 44. Broadfield LA, Marcinko K, Tsakiridis E, Zacharidis PG, Villani L, Lally JSV, et.al. Salicylate enhances the response of prostate cancer to radiotherapy. *Prostate.* 2019; 79(5): 489-97.
 45. Shaji S, Smith C, Forget P. Perioperative nsoids and long-term outcomes after cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Rep.* 2021; 23(12): 146.