



KANSERDE ASPIRİN KULLANIMININ ÖNEMİ

The Importance of Aspirin Use in Cancer

¹ Ebubekir DİRİCAN

ÖZET

Son yıllarda kanserin tanı ve tedavisinde birçok önemli gelişme olmasına rağmen, dünya çapında hala mortalitesi ve morbiditesi yüksek ciddi bir sağlık sorunudur. Bu yüzden bilim insanları son zamanlarda 'hedefe yönelik tedavi' şekillerinin üzerinde yoğunlaşmış durumdadırlar. Hedefe yönelik geliştirilecek bir inhibitör veya ilaç, kanserleşme sürecinde hücre proliferasyonu veya hücre büyümesini baskılayarak başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Son günlerde birkaç önemli çalışmada düşük doz aspirin kullanımının kolorektal, meme, gastrik, akciğer veya diğer kanserlerin insidansını ve mortalitesini düşürdüğü gösterilmiştir. Biz de bu derlemede aspirin kullanımı ve kanserdeki etkilerinin moleküler mekanizmalarını yapılmış güncel çalışmalarla özetlemeye çalıştık. Bu mekanizmaların aydınlatılması kanser tedavisinde önemli gelişmelerin ortaya çıkmasına ışık tutacaktır. Bu yüzden her bir kanser türünde hastaların aspirin kullanım profillerinin belirlenmesi gerekecek ve hangi kanser türünde düşük veya yüksek doz aspirin kullanılacağı ve risk-yarar durumları belirlenmiş olacaktır. Sonuç olarak ucuz, ulaşılabilir ve kolay temin edilebilir bir non-steroidal ilaç (NSİ) olan aspirinin anti-kanser etkilerinden yararlanılarak kanser hastalarının sağkalımları artırılabilir ve gelecekte kanserden ölüm riskleri düşürülebilecektir.

Anahtar kelimeler: Aspirin, mortalite, morbidite, hedefe yönelik tedavi, sağkalım

ABSTRACT

In recent years, although crucial development of diagnosis and curation for many cancers, it is a serious health problem has high mortality and morbidity worldwide. Therefore scientists have focused on targeted therapy approaches lately. An inhibitor or a drug, target specific, may get successful results inhibiting cell proliferation and cell growth in development of cancer. Last days, several important studies demonstrated that low dose aspirin utilization decreased incidence and mortality of many cancers including colorectal, breast, gastric and lung cancer. In this review we tried to summarize that aspirin utilization and its effects on cancer molecular mechanisms by current studies. Clarifying these mechanisms will provide an insight needed to develop significant advancements for cancer therapy. Herewith it will be needed to determine aspirin usage profile of patients for each kind of cancer, getting either low or high aspirin dose for which cancer type and benefit risk ratio. Finally, survival of patients may be increased utilizing anti cancer effects of aspirin, a cheap, accessible and easily obtainable nonsteroidal drug and by this way mortality rate of cancer may reduce in the future.

Keywords: Aspirin, mortality, morbidity, targeted therapy, survival

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kanser oranı her geçen gün artmaktadır. Son on yıldır yapılmış epidemiyolojik çalışmalar ile sadece kardiyovasküler hastalıklarda değil aynı zamanda birçok kanser türünde mortalityi düşürdüğü gösterilmiştir. Fakat aspirinin etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanmış durumda değildir. Bu non-steroidal ilaç (NSİ) grubu araşidonik asit metabolizmasında prostaglandin (PGE) ve tromboksan (TXA) oluşmasından sorumlu siklooksijenaz (COX) sistem inhibitörü olarak bilinmektedirler. COX sisteminin iki izoformu COX-1 ve 2 bulunmakta olup, farklı özelliklere sahiptirler. Bununla birlikte, COX1 ve COX2'nin insan vücudunda aktivitelere bir denge durumu olduğu da unutulmamalıdır. Aspirin bu COX sistem enzimini irreversible (geri dönüşümsüz) olarak asetillenmesini sağlamaktadır. COX-2 enzimi prostanlandin E2'yi sentezler ve tümör hücrelerinde apoptozu baskılar. Anjiyogenezis, proliferasyon ve migrasyonu (hücre göçü) stimüle eder (Şekil 1). Bu kanserleşme sürecinde etkili olan sinyal yollarındaki anormallikler (mutasyon, ekspresyon veya metilasyon) COX-2'nin ve apoptozun inhibisyonunu indükler (1). Yapılan deneysel modellerde aspirinin platelet agregasyonunu tetiklediği ve metastaz oluşumunu baskıladığı gösterilmiştir (2). Bütün bu bilgiler ışığında biz de bu derlemede aspirin kullanımının kanser tedavisindeki önemi hakkında yapılmış çalışmaların bir literatür özeti sunmaya çalıştık. Bu yüzden aspirinin hangi kanser türünde nasıl yarar veya risk durumları olduğu elde edilmiş verilerle açıklamaya çalıştık. Bu derlemenin gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

¹ Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Submitted/Başvuru tarihi:

24. 01. 2017

Accepted/Kabul tarihi:

25. 05. 2017

Registration/Kayıt no:

17 01 477

**Corresponding Address /
Yazışma Adresi:**

Dr. Ebubekir DİRİCAN

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Başibüyük Mah., Maltepe Başibüyük Yolu Sok., No: 9/1 34854 Maltepe, İstanbul, Turkey

E-posta:

ebubekir.dirican@marmara.edu.tr

© 2016 Düzce Medical Journal

e-ISSN 1307- 671X

www.tipdergi.duzce.edu.tr

duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Karsinogenez, birçok moleküler yolağın rol aldığı çok aşamalı bir süreçtir. Klinikte doğal veya sentetik bazı kimyasal maddeler kullanılarak bu kanserleşme süreci baskılanmaya çalışılır. Kanserleşme sürecinde rol alan genlerdeki değişikliklerin belirlenmesi ve bu genlere yönelik hedeflemelerle tedaviye yön verilebileceği düşünülmektedir. Kanserde ki rolü tam açıklanmamış olmakla beraber, birçok kanserde COX-2 overekspresye durumunun önemli olduğu vurgulanmıştır. NSİ'lerin COX-2 ekspresyonunu düşürerek veya baskılayarak tümör yayılımını azalttığı saptanmıştır (3-4).

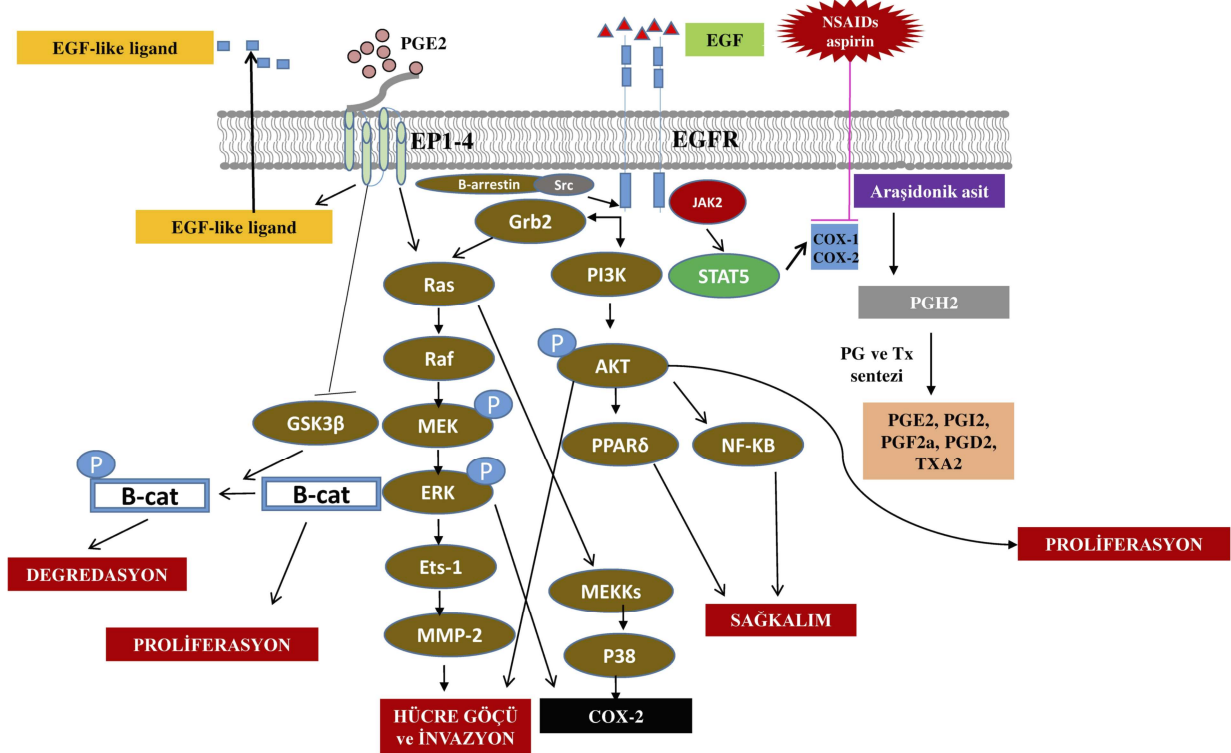
Aspirinin anti-kanser etkileri in vitro, hayvan modellerinde ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle aspirinin adenomaların oluşumunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (5). Kolorektal kanserde birçok klinik, moleküler ve genetik biyomarker değerlendirilmiştir. Bunlar arasında BRAF ve PIK3CA gene mutasyonları taşıyan hastalarda aspirinin anti-kanser etkileri ortaya konmuştur. Bunlar dışında çeşitli genetik polimorfizmlerin de aspirinin yarar/risk durumuna etkileri olduğu ifade edilmektedir (6). Birkaç epidemiyolojik çalışmada aspirin kullanımının kolorektal kanser gelişim riskini düşürdüğü rapor edilmiştir (7). En geniş çaplı çalışmaların birinde 301.240 yetişkin bireyde düzenli aspirin kullanımının kolorektal kanser riskini %14 düşürdüğü bildirilmiştir (8). Bir randomize çalışmada ise %70'i uzak metastazlı olan bireylerde, düzenli aspirin kullanımıyla yaklaşık % kolorektal kanser riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (9). Kolorektal kanserde MGST1 geninde rs296567 polimorfizmin gen-çevre etkileşiminde önemli olduğu ve aspirin veya NSİ'lerin kullanımıyla kolorektal kanser riskinin %34 azaldığı vurgulanmıştır (10). Ayrıca ODC1, IL16 ve COX2 genlerindeki SNP'lerinde aspirin yararını etkilediği ifade edilmiştir.

Meme kanserinde COX-2 ekspresyon seviyesi ve prognostik değeri hala tartışma konusudur. 1350,913 gönüllü katılımcıyla yapılmış bir çalışmada aspirin kullanımının meme kanser riskini azalttığı saptanmıştır (11). Bir başka çalışmada ise hormon

reseptör pozitif postmenapozal kadınlarda aspirin kullanımının farklı etkileri olabileceği rapor edilmiştir (12). Aspirin kullanımının in situ meme kanser riskini azalttığı rapor edilmiştir. Bu riskin azalmasında COX-2'nin hem invazif hem de in situ meme kanserinde overekspresye durumu ilişkili olabileceği gösterilmiştir (13). Liao ve ark. (1) PIK3CA mutasyonu taşıyan meme kanseri hastalarında aspirin yararının daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Maity ve ark. (14) aspirin kullanımının meme kanser hastalarında hücre büyümesi, motilite, invazyon ve metastaz ile ilişkili olan TGF-β/SMAD4 sinyal yolağını inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

Skriver ve ark. (15) uzun dönem düşük doz aspirin kullanımının prostat kanserden korunmada önemli olabileceğini rapor etmişlerdir. Barton (16) aspirin kullanımının prostat kanser mortalitesini düşürebileceğini belirtmiştir. Huang ve ark. (17) 24 epidemiyolojik çalışma ile yaptıkları meta analizde özellikle uzun süre düzenli aspirin kullanımının prostat kanser gelişme riskini azalttığını göstermişlerdir. Cossack ve ark. (18) aspirin kullanımının BRCA mutasyonları taşıyan erkeklerde düşük prostat kanser riskiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bir başka önemli çalışmada ise aspirinin prostat kanser hücre hatlarında androjen reseptörü ve prostat spesifik antijeni (PSA) down-regüle ettiğini göstermişlerdir (19).

Li ve ark. (20) p53 knockout fare gastrik kanser hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Kim ve ark. (21) uzun dönem düşük doz aspirin kullanımının hipertansiyonlu veya tip 2 diyabetli hastalarda gastrik kanser riskini azalttığını rapor etmişlerdir. Yang ve ark. (22) aspirinin insan gastrik karsinoma hücrelerinde survivin ekspresyonunu inhibe ederek hücre büyümesini baskıladığını saptamışlardır. Tian ve ark. (23) NSİ'lerin kullanımının gastrik kanser gelişme riskini azalttığını rapor etmişlerdir. Tahara ve ark. (24) kronik aspirin kullanımının insan gastrik mukozada CDH1 metilasyonunu baskıladığını göstermişlerdir. Oshima ve ark. (25) aspirinin claudin-7 proteininin azalmasına yol açtığını ve p38 MAPK'ı aktive ederek gastrik epitelyal bariyerin fonksiyon kaybına yol



Şekil 1: Aspirinin etki mekanizması. (EP 1-4: E-prostaglandin reseptör serisi; COX: Siklooksigenaz; NSAIDs: Non-steroidal inflammatory drugs; PG: Prostaglandin; PPAR: Peroksizom proliferator aktivasyon reseptörü; TXA2: Tromboxane A2).

açtığı bildirilmişlerdir. Leung ve ark. (26) aspirinin insan gastrik hücrelerinde mukozal hücre ölümünü kaspaz bağımsız yolla indüklediğini ortaya koymuşlar. Redlak ve ark. (27) gastrik kanser hücre hatlarında aspirinin deoxycholate uyarısıyla oluşan protein kinaz C izoformları arasındaki değişiklikleri restore ettiği ve aynı zamanda kaspaz kaskad aktivasyonunu koruduğunu rapor etmişlerdir.

Khan ve ark. (28) aspirinin küçük olmayan akciğer hücre hatlarında epitelyal mezenkimal dönüşümleri ile K-ras ekspresyonuna bağlı hücre göçünü baskıladığını ve bunu yaparken de E-kaderini down-regüle ederek gerçekleştirdiğini rapor etmişlerdir. Mc Menamin ve ark. (29) akciğer kanser kohortunda yaptığı çalışmada düşük doz aspirinin kullanımının kansere özgü mortaliteyi az da olsa düşürdüğünü bildirmişlerdir. Hochmuth ve ark. (30) yaptıkları vaka kontrol çalışmasında aspirin kullanımının küçük olmayan akciğer kanser riskini azalttığını ifade etmişlerdir. O'Brien ve ark. (31) ise yaptıkları klinik öncesi çalışmada tek başına aspirin ve metforminle kombine kullanımının de novo lipogenezi inhibe ettiği ve prostat ve akciğer kanserde sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir. Jiang ve ark. (32) 19835 akciğer kanser vakasından oluşan bir meta analizde aspirin kullanımının kanser riskini etkileyebileceğini göstermişlerdir.

Ramon ve ark. (33) aspirin gibi NSİ'lerin hematolojik malignitelerde COX-2'yi inhibe ederek tedaviye yardımcı olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan birçok çalışmada uzun dönem aspirin kullanımının akut lösemide riski ve rekürens az da olsa azalttığı gösterilmiştir. Fakat kronik lösemilerde durumun biraz farklı olduğu aspirin ve risk değerlendirme çalışmalarında yeterli bulguya rastlanamamıştır. Bellosillo ve ark. (34) in vitro B-hücreli kronik lenfositik lösemi hücrelerinde aspirinin apoptozu indüklediğini rapor etmişlerdir. Birkaç epidemiyolojik çalışmada düzenli aspirin kullanımının lenfoid malignite riskini düşürdüğüne dair bir bulguya rastlanmıştır (35). Bir başka çalışmada ise aspirin kullanımı ile Hodgkin's lenfoma riskinin azalması arasında bir korelasyon yakalanmıştır (36).

Literatüre baktığımız zaman kanserin hala tüm dünya da ciddi bir sağlık sorunu olduğu ve kanserden korunma ve tanıda etkili yöntemlere ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu yüzden bilim insanları farklı tedavi stratejilerini araştırmakta ve denemektedirler. NSİ'lar arasında yer alan aspirin kanser tedavisinde kullanımıyla kanser riskini düşürdüğüne dair ciddi veriler elde edilmiştir.

SONUÇ

Biz bu derlemede kanser tedavisinde ve korunmada aspirinin yeri ve önemini anlatmaya çalıştık. Elde edilmiş bulgular ışığında moleküler ve genetik biyomarkerlar (belirteçler) için aspirin kullanımının önemli olduğunu gösterdik. Fakat kolorektal ve meme kanser gibi bazı kanser türlerinde aspirin kullanımının kanser riskini düşürdüğüne dair önemli veriler olmasına karşın, bazı kanserlerde ise henüz sağlam verilere ulaşamamıştır. Bu yüzden daha geniş hasta popülasyonlarında ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece hem aspirinin kanser riskini düşürmedeki rolü ve hem de yarar dozları veya toksik yan etkilerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367(17):1596-606.
2. Honn KV, Tang DG, Crissman JD. Platelets and cancer metastasis: a causal relationship? *Cancer Metastasis Rev* 1992;11(3-4):325-51.
3. Brasky TM, Bonner MR, Moysich KB, et al. Non steroidal anti-

- inflammatory drug use (NSAID) and breast cancer risk in the Western New York Exposures and Breast Cancer (WEB) Study. *Cancer Causes Control* 2010;9:1503-1512.
4. Li X, Gao L, Cui Q, et al. Sulindac inhibits tumor cell invasion by suppressing NF- κ B-mediated transcription of microRNAs. *Oncogene* 2012;31:4979-4986.
5. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2009;101(4):256-66.
6. Coyle C, Cafferty FH, Langley RE. Aspirin and Colorectal Cancer Prevention and Treatment: Is It for Everyone? *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12:27-34.
7. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. *Ann Oncol* 2012;23(6):1403-15.
8. Ruder EH, Laiyemo AO, Graubard BI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011;106(7):1340-50.
9. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1591-601.
10. Nan H, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. *JAMA* 2015;313:1133-42.
11. Zhong S, Chen L, Zhang X, et al. Aspirin use and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24(11):1645-55.
12. Anderson WF, Chu KC, Chatterjee N, et al. Tumor variants by hormone receptor expression in white patients with node-negative breast cancer from the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2001;19:18-27.
13. Howe LR. Inflammation and breast cancer. *Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. Breast Cancer Res* 2007;9:210.
14. Maity G, De A, Das A, et al. Aspirin blocks growth of breast tumor cells and tumor-initiating cells and induces reprogramming factors of mesenchymal to epithelial transition. *Lab Invest* 2015;95(7):702-17.
15. Skriver C, Dehrendorff C, Borre M, et al. Low-dose aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer risk: a nationwide study. *Cancer Causes Control* 2016;27(9):1067-79.
16. Barton MK. Daily aspirin may reduce mortality from prostate cancer with risk of high recurrence. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):83-4.
17. Huang TB, Yan Y, Guo ZF, et al. Aspirin use and the risk of prostate cancer: a meta-analysis of 24 epidemiologic studies. *Int Urol Nephrol* 2014;46(9):1715-28.
18. Cossack M, Ghaffary C, Watson P, et al. Aspirin use is associated with lower prostate cancer risk in male carriers of BRCA mutations. *J Genet Couns* 2014;23(2):187-91.
19. Kashiwagi E, Shiota M, Yokomizo A, et al. Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(3):431-34.
20. Li XF, Xu BZ, Wang SZ. Aspirin inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells in p53-knockout mice. *Oncol Lett.* 2016;12(5):3183-3186.
21. Kim YI, Kim SY, Kim JH, et al. Long-Term Low-Dose Aspirin Use Reduces Gastric Cancer Incidence: A Nationwide Cohort Study. *Cancer Res Treat* 2016;48(2):798-805.
22. Yang L, Zhu H, Liu D, et al. Aspirin suppresses growth of

- human gastric carcinoma cell by inhibiting survivin expression. *J Biomed Res* 2011;25(4):246-53.
23. Tian W, Zhao Y, Liu S, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(4):288-98.
 24. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Chronic aspirin use suppresses CDH1 methylation in human gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2010;55(1):54-9.
 25. Oshima T, Miwa H, Joh T. Aspirin induces gastric epithelial barrier dysfunction by activating p38 MAPK via claudin-7. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295(3):C800-6.
 26. Leung AM, Redlak MJ, Miller TA. Aspirin-induced mucosal cell death in human gastric cells: role of a caspase-independent mechanism. *Dig Dis Sci* 2009;54(1):28-35.
 27. Redlak MJ, Power JJ, Miller TA. Prevention of deoxycholate-induced gastric apoptosis by aspirin: roles of NF-kappaB and PKC signaling. *J Surg Res* 2008;145(1):66-73.
 28. Khan P, Manna A, Saha S, et al. Aspirin inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and migration of oncogenic K-ras-expressing non-small cell lung carcinoma cells by down-regulating E-cadherin repressor Slug. *BMC Cancer*. 2016;16:39.
 29. Mc Menamin ÚC, Cardwell CR, et al. Low-dose aspirin and survival from lung cancer: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:911.
 30. Hochmuth F, Jochem M, Schlattmann P. Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. *Eur J Cancer Prev* 2016;25(4):259-68.
 31. O'Brien AJ, Villani LA, Broadfield LA, et al. Salicylate activates AMPK and synergizes with metformin to reduce the survival of prostate and lung cancer cells ex vivo through inhibition of de novo lipogenesis. *Biochem J* 2015;469(2):177-87.
 32. Jiang HY, Huang TB, Xu L, et al. Aspirin use and lung cancer risk: a possible relationship? Evidence from an updated meta-analysis. *PLoS One* 2015 Apr 7;10(4):e0122962
 33. Ramon S, Woeller CF, Phipps RP. The influence of Cox-2 and bioactive lipids on hematological cancers. *Curr Angiogenesis* 2013;2(2):135-142.
 34. Bellosillo B, Pique M, Barragan M, et al. Aspirin and salicylate induce apoptosis and activation of caspases in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood* 1998;92(4):1406-614.
 35. Chang ET, Zheng T, Weir EG, et al. Aspirin and the risk of Hodgkin's lymphoma in a population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):305-15.
 36. Holly EA, Lele C, Bracci PM, et al. Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma among women and heterosexual men in the San Francisco Bay Area, California. *Am J Epidemiol* 1999;150(4):375-89.