



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

**" Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΠΙΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ. ΜΟΡΙΑΚΟΙ
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ "**

υπό

ΜΑΡΙΝΑΣ Ζ. ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΑΚΗ

Ειδικευμένου Παθολογίας

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2020

Επιβλέπων:

Αλέξανδρος Τσελέπης, *Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Σταυρούλα Τσιάρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων,
2. Αλέξανδρος Τσελέπης, *Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων- (Επιβλέπων),*
3. Κωνσταντίνος Μακαρίτσης, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:

“The role of aspirin in cancer. Molecular mechanisms and data of clinical trials”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Σ' αυτήν την παράγραφο, λοιπόν, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέπων καθηγητή μου, κύριο Αλέξανδρο Τσελέπη για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις εύστοχες υποδείξεις του και την υποστήριξη του σε όλα τα στάδια εκπόνησης της εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ την αναπληρώτρια καθηγήτρια, κυρία Τσιάρα και τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Μακαρίτη, για τις επικοινωνιακές τους υποδείξεις, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Ακόμη, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον διευθυντή του προγράμματος, καθηγητή κύριο Ματσάγκα για τη δυνατότητα που μου έδωσε να παρακολουθήσω το συγκεκριμένο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών, με την άριστη οργάνωση και επιστημονική κατάρτιση.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους συναδέλφους μου για τη συμπαράστασή τους.

Περίληψη

Την τελευταία εικοσαετία ευρήματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η ασπιρίνη, όταν λαμβάνεται σε μακροχρόνια βάση, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου καθώς και τη θνησιμότητα από τον καρκίνο. Η ασπιρίνη επιτυγχάνει αυτή την αντικαρκινική της δράση σε μία ημερήσια χαμηλή δόση, της τάξης των 75-100mg, όμοια με αυτήν που χρησιμοποιείται για την πρόληψη και αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου. Σ' αυτήν τη χαμηλή δόση η ασπιρίνη προκαλεί την πλήρη και μη αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοξυγονάσης-1 (COX-1) στα αιμοπετάλια και μία ταχεία, περιορισμένη και αναστρέψιμη ανασταλτική δράση στην κυκλοξυγονάση-1 (COX-1) και στην κυκλοξυγονάση-2 (COX-2) στα εμπύρηνια κύτταρα. Καθώς η ασπιρίνη έχει έναν βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής, περίπου 20 λεπτά, τα εμπύρηνια κύτταρα έχουν την ικανότητα να ανασυνθέσουν τα ένζυμα της κυκλοξυγονάσης, ενώ τα αιμοπετάλια όντας απύρηνια δεν διαθέτουν την ικανότητα μεταγραφής και μετάφρασης γονιδίων για την παραγωγή πρωτεϊνών και ενζύμων. Η αντιαιμοπεταλιακή αυτή δράση της ασπιρίνης μέσω αναστολής της κυκλοξυγονάσης θεωρείται ο κύριος μηχανισμός δράσης, ωστόσο μηχανισμοί ανεξάρτητοι από την κυκλοξυγονάση έχουν μελετηθεί, όπως η αναστολή του NF-kB, του ERK, του WnT/β-κατενίνης, του mTOR και η ακετυλίωση και άλλων μορίων πέραν της κυκλοξυγονάσης και φαίνεται να συμβάλλουν κι αυτοί με τη σειρά τους στην αντικαρκινική δράση της ασπιρίνης.

Λέξεις-κλειδιά: ασπιρίνη, καρκίνος, κυκλοξυγονάση, αιμοπετάλια

Abstract

In the last two decades findings from clinical trials have shown that aspirin, when it is administered in long-term way, may reduce the risk of development of several types of cancer and the cancer mortality. Aspirin can achieve this anti-neoplastic effect in a low-dose daily, approximately 75-100mg, similar to which is used for the prevention and treatment of cardiovascular disease. In this low dose, aspirin causes complete and irreversible inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1) in platelets and a rapid, limited and reversible inhibitory effect of cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) in nucleated cells. As aspirin has a short half-life, approximately 20 minutes, the nucleated cells are able to reconstruct cyclooxygenase enzymes, while the platelets as anucleated cells haven't the ability of transcription and translation of genes in order to produce proteins and enzymes. This antiplatelet effect of aspirin through the inhibition of cyclooxygenase is considered to be the main mechanism, however cox-independent mechanisms were studied, such as the inhibition of NF- κ B, ERK, Wnt/ β -catenin, mTOR and the acetylation of other molecules besides cyclooxygenase and it seems to contribute to the anticancer effect of aspirin.

Keywords: aspirin, cancer, cyclooxygenase, platelet

Πίνακας περιεχομένων

| | σελίδα |
|---|--------|
| Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή | 7-15 |
| 1.1 Ασπιρίνη..... | 7-8 |
| 1.2 Καρκίνος..... | 8-9 |
| 1.3 Κυκλοξυγονάση..... | 9-11 |
| 1.4 Προσταγλανδίνες..... | 11 |
| 1.5 Προσταγλανδίνη E2..... | 11-12 |
| 1.6 Προσταγλανδίνη I2..... | 12 |
| 1.7 Προσταγλανδίνη D2..... | 12 |
| 1.8 Προσταγλανδίνη F2a..... | 12 |
| 1.9 Θρομβοξάνη A2..... | 13 |
| 1.10 Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση..... | 14 |
| 1.11 Σύνδρομο Lynch..... | 14 |
| 1.12 Hazard Ratio..... | 14 |
| 1.13 Διαστήματα Αξιοπιστίας - Confidence Interval /CI..... | 14 |
| 1.14 Ανάλυση με πρόθεση θεραπείας..... | 14-15 |
| 1.15 Βιοδείκτες..... | 15 |
| Κεφάλαιο 2: Μεθοδολογία | 15 |
| Κεφάλαιο 3: Αποτελέσματα | 16-51 |
| <u>3.1 Ο ρόλος της ασπιρίνης στον καρκίνο: Μοριακοί Μηχανισμοί</u> | 16-35 |
| 3.1.1 Μηχανισμοί δράσης της ασπιρίνης εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση.. | 16-19 |
| 3.1.2 Μηχανισμοί δράσης της ασπιρίνης μη εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση..... | 19-32 |
| 3.1.3 NF-κB σηματοδοτικό μονοπάτι..... | 19-22 |
| 3.1.4 Σηματοδοτικό μονοπάτι ERK..... | 22-26 |
| 3.1.5 Σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης..... | 26-28 |
| 3.1.6 Σηματοδοτικό μονοπάτι AMPK/mTOR..... | 28-29 |
| 3.1.7 Ρύθμιση της γλυκόλυσης..... | 29 |
| 3.1.8 Άλλοι στόχοι ακετυλίωσης της ασπιρίνης..... | 29-30 |
| 3.1.9 Αλληλεπίδραση της ασπιρίνης με μικρά ουδέτερα μόρια..... | 30-32 |
| 3.1.10 Αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και καρκινογένεση..... | 32-35 |
| <u>3.2 Ο ρόλος της ασπιρίνης στον καρκίνο: Δεδομένα Κλινικών Μελετών</u> | 35-51 |
| 3.2.1 Ασπιρίνη και καρκίνος παχέος εντέρου: αποτελέσματα κλινικών ερευνών..... | 35-41 |
| 3.2.2 Ασπιρίνη και καρκίνος μαστού: αποτελέσματα κλινικών ερευνών..... | 42-43 |
| 3.2.3 Ασπιρίνη και καρκίνος προστάτη: αποτελέσματα κλινικών ερευνών..... | 43-45 |
| 3.2.4 Χημειο-προστατευτική δράση της ασπιρίνης σε όλους τους τύπους καρκίνου..... | 46-47 |
| 3.2.5 Ασπιρίνη στον καρκίνο: ποια είναι η κατάλληλη δόση..... | 47-48 |
| 3.2.6 Ασπιρίνη στον καρκίνο: η ισορροπία μεταξύ κινδύνου και οφέλους..... | 48 |
| 3.2.7 Βιοδείκτες για τη δράση της ασπιρίνης στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου..... | 50-51 |
| Κεφάλαιο 4: Συζήτηση | 51-53 |
| Κεφάλαιο 5: Βιβλιογραφία | 54-67 |

1. Εισαγωγή/ Introduction

1.1 Ασπιρίνη

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, γνωστό με την εμπορική ονομασία ασπιρίνη, είναι το πιο διαδεδομένο και το πιο παλιό συνθετικό αναλγητικό φάρμακο. Η ασπιρίνη είναι το πρώτο φάρμακο σε μορφή ταμπλέτας που παράγει η φαρμακοβιομηχανία στις αρχές του 19^{ου} αιώνα, αν και η ιστορία της στην ιατρική πηγαίνει πίσω στους αιώνες. Ήδη από το 400π.Χ. ο Ιπποκράτης χρησιμοποιούσε φύλλα και σκόνη από τον φλοιό της ιτιάς ως αναλγητικό και αντιπυρετικό φάρμακο, όπως επίσης και οι αρχαίοι Αιγύπτιοι και οι γηγενείς πληθυσμοί της Β. Αμερικής για τη θεραπεία του πυρετού, της κεφαλαλγίας και της αρθρίτιδας, εκμεταλλευόμενοι την αντιπυρετική, αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση της ουσίας σαλικυλίνης που βρίσκεται στον φλοιό της ιτιάς. Η σαλικυλίνη αποτελεί πρόδρομο της ασπιρίνης, καθώς μεταβολίζεται από την εντερική χλωρίδα σε σαλιγκενίνη και έπειτα στο ήπαρ σε σαλικυλικό οξύ, το οποίο διαφέρει από την ασπιρίνη σε μία μόνο ακετυλομάδα (1-3). Άλλοι σημαντικοί σταθμοί στην ιστορία της ασπιρίνης αποτελούν το 1948 οπότε προτείνεται για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων (4), αλλά και το 1971 και 1975 που ανακαλύπτεται ο μηχανισμός δράσης της μέσω της αναστολής των προσταγλανδινών και της θρομβοξάνης A2 αντίστοιχα (5). (Εικόνα 1)

| | | |
|--|------|--|
| Edward Stone | 1758 | Antipyretic effects of aqueous extracts from <i>Salix alba</i> bark are discovered |
| Francesco Fontana and Bartolommeo Rigatelli | 1824 | First known attempts to isolate the active component in willow bark |
| Raffaele Piria | 1838 | Creation of salicylic acid for the first time in laboratory conditions and the determination of its molecular formula |
| Cesare Bertagnini | 1855 | Discovery of the transient ototoxicity of salicylate. |
| Hermann Kolbe and Rudolf Wilhelm Schmitt | 1859 | Development of the Kolbe-Schmitt reaction |
| Friedrich von Heyden | 1874 | The establishment of the first factory to produce synthetic salicylates; the first patent for a method of synthetic salicylates production |
| Franz Stricker (Ludwig Reiss) | 1876 | Anti-rheumatic and analgesic properties of pure sodium salicylate |
| Germain Sée | 1877 | Salicylate is used to effectively treat chronic rheumatism and gout |
| Friedrich Bayer and Johann Friedrich Weskott | 1863 | The Bayer company is established |
| | 1897 | THE BIRTH OF ASPIRIN (Felix Hoffmann, under Eichengrün's direction, synthesizes acetylsalicylic acid in a pure and stable form) |
| | 1904 | Aspirin becomes the first industrially produced drug available in tablet form worldwide |
| Paul Gibson | 1948 | The use of aspirin in coronary thrombosis treatment is proposed |
| Harry Collier | 1960 | A mechanism of aspirin action is proposed |
| John Vane | 1971 | Proposition that aspirin and other NSAIDs inhibit prostaglandin biosynthesis |
| Bengt Samuelsson et al. | 1975 | Discovery of thromboxane A2 synthesis inhibition by aspirin |
| Martin Hemler and William E. Lands | 1976 | The identification of COX role as a crucial player in mechanism of aspirin action |
| John Vane, Bengt Samuelsson and Sune Bergström | 1982 | The Nobel Prize in Physiology or Medicine awarded to Vane, Samuelsson and Bergström for "discoveries concerning prostaglandins and related biologically active substances" |

Εικόνα 1: Η ιστορία της ασπιρίνης (6)

Ο κύριος μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης θεωρείται η αναστολή της κυκλοξυγονάσης, καθώς είναι ο μόνος μη αναστρέψιμος αναστολέας της, ιδιότητα που οφείλεται στην ακετυλομάδα της. Έχουν, όμως, βρεθεί και πρόσθετοι μηχανισμοί, όπως:

1. μειώνει τη γένεση της θρομβίνης,
2. ακετυλιώνει τη λυσίνη στο ινωδογόνο, με αποτέλεσμα αυξημένη διαπερατότητα του θρόμβου ινώδους και ευόδωση της λύσης του θρόμβου (7),
3. αναστέλλει τη μεσολαβούμενη από τα αιμοπετάλια ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων (8).

Η ασπιρίνη αποτελεί ένα φθινό και εύκολα διαθέσιμο φάρμακο με πλειοτροπικές δράσεις. Μέσω της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης, η ασπιρίνη συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφράγματος μυοκαρδίου σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, έχοντας θέση κυρίως στη δευτερογενή πρόληψη, αλλά και στην πρωτογενή σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (>20% στη δεκαετία). Η αντιθρομβωτική της δράση έχει και ένα ευρύτερο πεδίο εφαρμογής, όπως στην προφύλαξη του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θρομβολικού εγκεφαλικού, της προεκλαμψίας, αλλά και στη θεραπεία του αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου, της ισχαιμικής οστικής νέκρωσης, του παροδικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, δερματολογικών παθήσεων, όπως η ερυθρομελαλγία τύπου I, η λιποειδική νεκροβίωση διαβητικών, αλλά και νευρολογικών νόσων, όπως η άνοια στην νόσο Alzheimer (6). Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες δείχνουν την επίδραση της ασπιρίνης στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου, που οφείλεται κυρίως στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της. Κι ακόμη, μελετάται ο ρόλος της ασπιρίνης σε πολλούς τομείς, όπως στην αντιμετώπιση της σήψης, των ιών, όπως ο H1N1, της σχετιζόμενης με την ηλικία απώλεια ακοής, της οστεοπενίας-οστεοπόρωσης αλλά και στη μεταμόσχευση νεφρού για τη μείωση της απόρριψης του μοσχεύματος (6).

Πολύς λόγος γίνεται, όμως και για τον κίνδυνο αιμορραγίας, κυρίως ενδοκράνιας και γαστρεντερικού, κι αν αυτός ο κίνδυνος είναι ικανός να αντισταθμίζει τα οφέλη της.

1.2 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι ένας γενικός όρος για μία μεγάλη ομάδα ασθενειών που μπορεί να επιδράσουν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος. Αλλιώς αναφέρεται ως κακοήθης όγκος ή νεόπλασμα. Ένα κοινό χαρακτηριστικό αυτών των νοσημάτων είναι η ραγδαία παραγωγή «ανώμαλων» κυττάρων, ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός τους, η ικανότητα διήθησης γειτονικών ιστών αλλά και η διασπορά τους σε άλλα όργανα, που ονομάζεται μετάσταση. Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως και σύμφωνα με στοιχεία του WHO, μετράει 9,6 εκατομμύρια θανάτους το 2018, καθώς και 1 στους 6 θανάτους οφείλονται στον καρκίνο παγκοσμίως. Οι πέντε πιο συχνόι τύποι καρκίνου είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτη και του δέρματος και οι πέντε πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνου είναι ο καρκίνος πνεύμονα, παχέος εντέρου, στομάχου, ήπατος και μαστού κατά σειρά συχνότητας. Περίπου το 1/3 των θανάτων από καρκίνο αποδίδονται σε υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες, όπως υψηλός δείκτης μάζας σώματος, χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, έλλειψη σωματικής άσκησης, κατάχρηση αλκοόλ και κάπνισμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για το 22% των θανάτων από καρκίνο (9). Το 25% των καρκίνων, σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες, αποδίδεται σε λοιμογόνους παράγοντες, όπως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV), οι ιοί της ηπατίτιδας (HBV, HCV), ο ιός Epstein-Barr (EBV). Το συνολικό

κόστος του καρκίνου το 2010 υπολογίστηκε περίπου στα 1.16 τρισεκατομμύρια δολάρια (10).

Ο καρκίνος προκύπτει από τη μεταλλαγή των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά, μέσα από μία διαδικασία πολλών σταδίων, από μία προ-καρκινική βλάβη σε έναν κακοήγη όγκο. Η μεταλλαγή αυτή συνήθως οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις, οι οποίες:

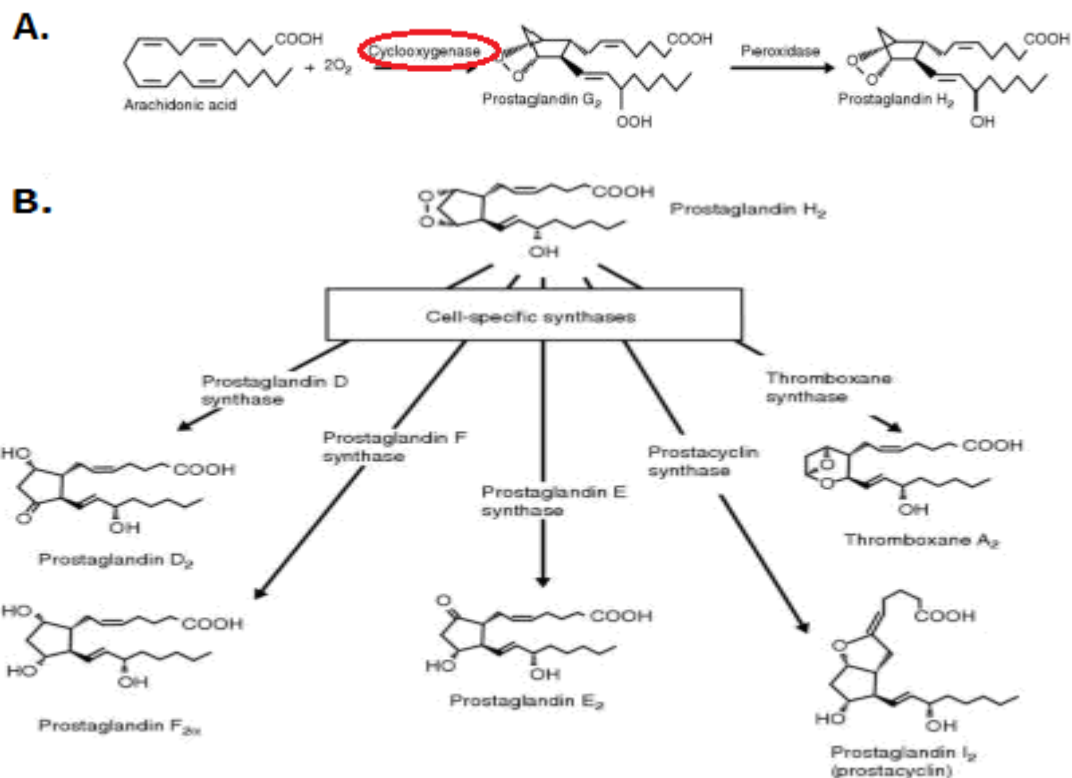
- εκτρέπουν τα κύτταρα σε ταχύτατη αύξηση και πολλαπλασιασμό,
- συμβάλλουν στην αποτυχία των φυσιολογικών κυττάρων να καταστείλουν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και αύξηση των καρκινικών κυττάρων, με μεταλλάξεις στα γονίδια καταστολείς του όγκου,
- εμποδίζουν τα γονίδια που επιδιορθώνουν το DNA να επιτελέσουν τη διαδικασία αυτή σωστά.

Αυτές οι αλλαγές στα καρκινικά κύτταρα είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών παραγόντων και εξωτερικών παραγόντων, όπως φυσικά καρκινογόνα (υπεριώδης ακτινοβολία), χημικά καρκινογόνα (αμίαντος, κάπνισμα, αφαλατοξίνες) και βιολογικά καρκινογόνα (βακτήρια, παράσιτα).

Κάθε τύπος καρκίνου απαιτεί διαφορετική θεραπεία, οι συνηθέστερες είναι η χειρουργική αντιμετώπιση, η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία ή συνδυασμός αυτών. Μεγάλη έμφαση έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου, καθώς μπορεί να αλλάξει τη φυσική πορεία της νόσου.

1.3 Κυκλοξυγονάση

Η κυκλοξυγονάση είναι ένα ένζυμο, σταθερά προσκολλημένο στην μία πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης (11) και συναντάται σε 2 κύριες ισομορφές, κυκλοξυγονάση-1 (COX-1) και κυκλοξυγονάση-2 (COX-2), οι οποίες έχουν δραστηριότητα οξυγονάσης και περοξειδάσης (12). Οι COX-1 και COX-2 καταλύουν την ίδια αντίδραση, το σχηματισμό προσταγλανδινών (PG) PGG₂ και PGH₂ από το αραχιδονικό οξύ που απελευθερώνεται από τη μεμβρανική φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα από τη φωσφολιπάση A₂, που ενεργοποιείται από διάφορα ερεθίσματα (φλεγμονώδη, φυσικά, χημικά) [Εικόνα 2]. Η COX-1 είναι η βασική μορφή του ενζύμου, που βρίσκεται σε όλους τους ιστούς, ενώ η COX-2 εκφράζεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις ως απάντηση σε κυτταροκίνες, ενδοτοξίνες, αυξητικούς παράγοντες (13). Οι δύο πιο γνωστές δράσεις της ασπιρίνης, η αντιαιμοπεταλιακή και η αντιφλεγμονώδης, οφείλονται στην αναστολή των δύο κύριων ισομορφών του ενζύμου της κυκλοξυγονάσης. Η ασπιρίνη προκαλεί μη αναστρέψιμη ακετυλίωση της σερίνης στη θέση 530 στην COX-1 και της σερίνης 516 στην COX-2 (14), με αποτέλεσμα την αναστολή σύνθεσης αραχιδονικού οξέος, προσταγλανδινών (κυρίως προστακυκλίνης) και θρομβοξάνης A₂, που είναι υπεύθυνη για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την αγγειοσύσπαση και τη σύνθεση λείων μυϊκών ινών. Τα αιμοπετάλια, όντας απύρνηνα δεν έχουν την ικανότητα να παράγουν νέες πρωτεΐνες για να ενισχύσουν την COX δράση, κι έτσι η ανασταλτική δράση της ασπιρίνης στη θρομβοξάνη διαρκεί για όλη τη ζωή των αιμοπεταλίων, που παράγονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού. Από την άλλη, η προστακυκλίνη παράγεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, που έχουν ικανότητα μετάφρασης και επαναφοράς της κυκλοξυγονάσης και άρα παραγωγής προστακυκλίνης. Έτσι, η διπλή αναστολή θρομβοξάνης και προστακυκλίνης δεν επηρεάζει την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και ερμηνεύεται η μικρότερη δόση ασπιρίνης που απαιτεί η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης σε σχέση με την αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντιπυρετική δράση (16).



Εικόνα 2 : Οι κυκλοξυγονάσες καταλύουν την παραγωγή προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ (17). Οι COX-1 και COX-2 καταλύουν την ίδια αντίδραση: (A). το σχηματισμό προσταγλανδινών (PG) PGG₂ και PGH₂ από το αραχιδονικό οξύ που απελευθερώνεται από τη μεμβρανική φωσφολιπιδική διπλοστιβάδα από τη φωσφολιπάση A₂, που ενεργοποιείται από διάφορα ερεθίσματα (φλεγμονώδη, φυσικά, χημικά). (B). Οι PGG₂ and PGH₂ είναι κυκλικά ενδοϋπεροξειδία, ασταθείς μεσολαβητές που μετατρέπονται από ειδικά για κάθε ιστό ένζυμα σε προσταγλανδίνες (PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, PGI₂) και θρομβοζάνη A₂ (TxA₂) (18).

Η ανασταλτική επίδραση της ασπιρίνης στην κυκλοξυγονάση-1 των αιμοπεταλίων και στην κυκλοξυγονάση-2 των μονοκυττάρων έχει μελετηθεί σε ολικό ανθρώπινο αίμα *in vitro* και έχει βρεθεί ότι η ασπιρίνη έχει μεγαλύτερη ικανότητα να αναστέλλει την COX-1 των αιμοπεταλίων σε σχέση με την COX-2 των μονοκυττάρων (19). Υπολογίστηκε η ημίσεια μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀), που είναι ένα ποσοτικό μέτρο που εκτιμά τη συγκέντρωση του φαρμάκου που απαιτείται για την αναστολή μιας συγκεκριμένης βιολογικής ή βιοχημικής διαδικασίας *in vitro*. Η IC₅₀ της ασπιρίνης για την COX-1 ήταν 7,9 (4,4-14)Μμ και για την COX-2 >5000μΜ (mechanistic and pharmacological issues of aspirin as anticancer agent, 65). Θεωρείται, λοιπόν ότι η ασπιρίνη έχει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια για την COX-1, περίπου 170 φορές περισσότερο (15). Η παραπάνω πειραματική παρατήρηση ενισχύεται και από το γεγονός ότι η χορήγηση χαμηλών δόσεων ασπιρίνης (75-100mg ημερησίως) είναι αρκετή για να προκαλέσει σχεδόν πλήρη αναστολή της ικανότητας της COX-1 των αιμοπεταλίων να παράγουν θρομβοζάνη A₂ (19), ενώ η

επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης στη δραστηριότητα της COX-2 in vivo είναι αρκετά οριακή. Στην πραγματικότητα, οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στη συστηματική κυκλοφορία είναι ανεπαρκείς για να επηρεάσουν την δράση της COX-2, κι ακόμη αν μία μικρή αναστολή του ενζύμου επιτευχθεί, αυτή θα είναι πλήρως αναστρέψιμη μέσα σε μερικές ώρες, με την παραγωγή νέων ποσοτήτων COX-2 στα εμπύρηννα κύτταρα. Έτσι, λοιπόν από τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ασπιρίνης προκύπτει ότι η ασπιρίνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια για την COX-1 σε σχέση με την COX-2, και σε στις συνήθεις χαμηλές δόσεις επιτυγχάνει την επίδραση της στα αιμοπετάλια αναστέλλοντας την COX-1, ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις επηρεάζει την COX-2 με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο.

1.4 Προσταγλανδίνες

Οι κύριοι μεταβολίτες της COX-2 που επηρεάζονται από την ανασταλτική δράση της ασπιρίνης σε αυτήν είναι οι προσταγλανδίνες. Οι προσταγλανδίνες (PGs) αποτελούν μέλη της οικογένειας των εικοσανοειδών, ακόρεστων λιπαρών οξέων με 20 άτομα άνθρακα, και παράγονται σχεδόν σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Οι προσταγλανδίνες δεν αποθηκεύονται στα κύτταρα αλλά παράγονται από το αραχιδονικό οξύ μέσω της ενζυματικής δράσης των κυκλοξυγονασών, είτε σταθερά είτε ως απάντηση σε κάποιο ερέθισμα, όπως τραυματισμός ή σε σηματοδοτικά μόρια. Οι προσταγλανδίνες λοιπόν είναι σπουδαίοι μεσολαβητές της φλεγμονώδους διεργασίας (20).

1.5 Προσταγλανδίνη E2

Η κυριότερη προσταγλανδίνη στο ανθρώπινο σώμα είναι η προσταγλανδίνη E2 (PGE2), η οποία έχει αιμοστατικές, φλεγμονώδεις, ή σε κάποιες περιπτώσεις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και παίζει σπουδαίο ρόλο τόσο στην οξεία φλεγμονή, όσο και σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η οστεοαρθρίτιδα και η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Η σύνθεση της PGE2, όπως και των υπολοίπων προσταγλανδινών γίνεται με την ενεργοποίηση του αραχιδονικού οξέος από τη φωσφολιπάση A2, το οποίο με τη βοήθεια των κυκλοξυγονασών σχηματίζει την προσταγλανδίνη G2 (PGG₂), η οποία με τη βοήθεια της υπεροξειδάσης παράγει την προσταγλανδίνη H2 (PGH₂), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε PGE2. Η PGE2 έχει πολλαπλές επιδράσεις σε διάφορες λειτουργίες, όπως:

1. αλληλεπιδρά με τους EP3 υποδοχείς στο ΚΝΣ και αυξάνει τη θερμοκρασία του σώματος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πυρετού (21),
2. προάγει τη φλεγμονή μέσω αύξησης της διήθησης των λευκοκυττάρων λόγω αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας (21),
3. προκαλεί αγγειοδιαστολή, μέσω χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων 7, αυξάνοντας το cAMP και μειώνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου (21),
4. προκαλεί αναστολή της συσώρευσης των αιμοπεταλίων (21),
5. προκαλεί βρογχοδιαστολή, μέσω χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αναπνευστικών οδών (21),
6. οδηγεί στην καταστολή του πολλαπλασιασμού και της σηματοδότησης του υποδοχέα των T-κυττάρων και στον περιορισμό της διαφοροποίησης των Β-λεμφοκυττάρων και της ικανότητας τους να παρουσιάζουν αντιγόνα, συμβάλλοντας στη λύση της φλεγμονής (21),

7. η PGE2 που παράγεται στο νεφρικό φλοιό και το μυελό συμβάλλει στη διατήρηση της νεφρικής αιματικής ροής μέσω τοπικής αγγειοδιαστολής,
8. προκαλεί σύσπαση της μήτρας και χάλαση του τραχήλου στον τοκετό,
9. συμβάλλει στη δημιουργία και τη λειτουργία του βοτάλειου πόρου σε έμβρυα και νεογνά (22).

Ο μηχανισμός δράσης της PGE2 σχετίζεται με την ενεργοποίηση του μονοπατιού της Wnt και με τη σύνδεση της με τους G- πρωτεΐνες- υποδοχείς (EP1, EP2, EP3 και EP4). Η ασπιρίνη μπλοκάρει τη δραστηριότητα της COX-2, μειώνοντας τη σύνθεση της PGE2 που μεσολαβεί τον πυρετό και τη φλεγμονή (7). Η φαρμακευτική αναστολή σύνθεσης της PGE2 από την ασπιρίνη αποτέλεσε μία αποτελεσματική αντιφλεγμονώδη θεραπεία για περισσότερο από έναν αιώνα, ενώ η σοβαρότητα της γαστρο-τοξικότητας που προκαλεί έγινε εμφανής σταδιακά και περιορίσε τη χρήση της, ενώ έστρεψε το ενδιαφέρον στη θεραπεία με εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 (23).

1.6 Προστακυκλίνη ή προσταγλανδίνη I₂

Η προστακυκλίνη ή προσταγλανδίνη I₂ (PGI₂), είναι το βασικότερο παράγωγο της COX στο αγγειακό ενδοθήλιο, και παράγεται από την PGH₂ μέσω της PGI₂ συνθετάσης. Έχει μία ξεχωριστή δομή σε σχέση με τις υπόλοιπες προσταγλανδίνες, καθώς εκτός από τον πενταμερή δακτύλιο αποτελείται και από διάταξη από υδροξυλομάδες και καρβονυλομάδες. Οι λειτουργίες της περιλαμβάνουν την αναστολή της συσώρευσης των αιμοπεταλίων, την αναστολή της προσκόλλησης των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων, τη διάταση των βρογχικών και αγγειακών λείων μυών και τον συντονισμό της εκροής χοληστερόλης από το αγγειακό τοίχωμα. Η σύνθεση της PGI₂ αυξάνεται κατά τη θρομβογένεση και την αγγειοσύσπαση προκειμένου να επανέλθει η ισορροπία (24).

1.7 Προσταγλανδίνη D₂

Η προσταγλανδίνη D₂ (or PGD₂) παράγεται κυρίως στα μαστοκύτταρα και είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη αλλεργικών νόσων, όπως το άσθμα, ενώ είναι και ο κύριος μεσολαβητής της αγγειοδιαστολής (flushing) που προκαλεί η νιασίνη. Η σύνθεση της γίνεται από το αραχιδονικό οξύ, όπως και οι υπόλοιπες προσταγλανδίνες, από την PGH₂ μέσω της PGD₂ συνθετάσης. Η PGD₂ προκαλεί αγγειοσύσπαση, παίζει ρόλο στην προσέλκυση των ουδετερόφιλων (χημειοταξία), στην ανάπτυξη του άρρενος φύλου, ενώ υψηλά επίπεδα PGD₂ στο τριχωτό της κεφαλής έχουν συνδεθεί με την ανδρικού τύπου αλωπεκία. Επίσης, η PGD₂ μειώνει τη θερμοκρασία του σώματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, δρώντας αντίθετα στην PGE2 (25).

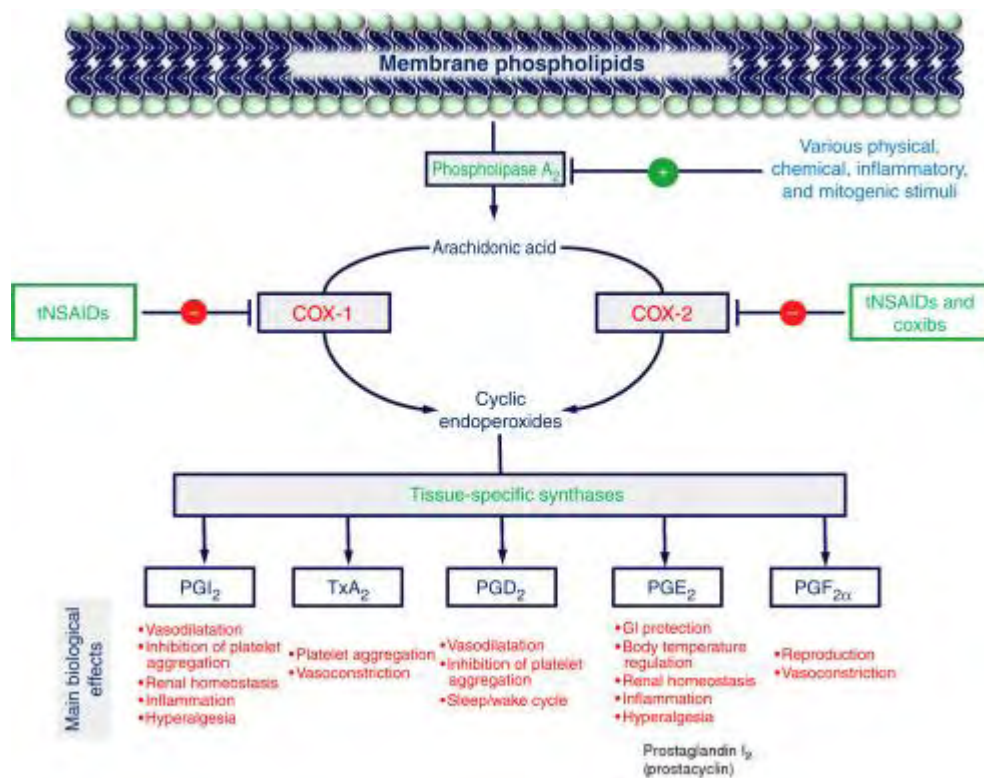
1.8 Προσταγλανδίνη F_{2a}

Η προσταγλανδίνη F_{2a} παράγεται από το αραχιδονικό οξύ με τη συμβολή και των δύο ισομορφών της κυκλοξυγονάσης, συνδέεται με τον προσταγλανδινικό υποδοχέα F_{2a}, ως απάντηση στα αυξημένα επίπεδα ωκυτοκίνης στη μήτρα και επάγει την αποδόμηση του ωχρού σωματίου και την απελευθέρωση ωκυτοκίνης, προάγοντας τον τοκετό (26).

1.9 Θρομβοξάνη A₂

Η θρομβοξάνη A₂ (TXA₂) σχηματίζεται από την PGH₂ μέσω του ενζύμου συνθετάση της θρομβοξάνης. Σε αντίθεση με τις προσταγλανδίνες έχει έναν εξαμερή

ανθρακικό δακτύλιο. Αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπασης. Η TXA₂ αναστέλλεται από τους αναστολείς της COX-1, ενώ είναι ανεπηρέαστη από τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2, υποδηλώνοντας έτσι ότι οι προθρομβωτικές ιδιότητες των αναστολέων της COX-2 είναι αποτέλεσμα της παραγωγής θρομβοξάνης σε ανισορροπία με την προστακυκλίνη που είναι σε αναστολή η σύνθεση της. Αν και η TXA₂ παράγεται κυρίως στα αιμοπετάλια, μπορεί να παραχθεί και σε άλλα κύτταρα ως απάντηση σε κυτταροκίνες. Η TXA₂ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, τη σύσπαση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και στη διατήρηση του σχήματος και τη συσώρευση των αιμοπεταλίων. Στην αναστολή της TXA₂ στα αιμοπετάλια οφείλεται κατά κύριο ρόλο η αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης (27).



Εικόνα 3: Η σύνθεση των προσταγλανδινών, οι κύριες λειτουργίες τους και η θέση δράσης της ασπιρίνης και των ΜΣΑΦ (28).

1.10 Οικογενής Αδενωματοώδης Πολυποδίαση

Η οικογενής αδενωματοώδης πολυποδίαση είναι μία αυτοσωματική επικρατής κληρονομική νόσος, που χαρακτηρίζεται από το σχηματισμό πολλαπλών αδενωμάτων στο παχύ έντερο. Το γονίδιο APC (Adenomatous polyposis coli), που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη APC, μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη, έχει αναγνωριστεί ως ο κύριος

υπεύθυνος για την ανάπτυξη της. Οι ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου παχέος εντέρου σε νεαρή ηλικία, ακόμη και στα 20 έτη. Μέχρι την ηλικία των 40 ετών, υπολογίζεται ότι το 50% θα έχουν νοσήσει με καρκίνο παχέος εντέρου. Η αντιμετώπιση της περιλαμβάνει την αλλαγή του τρόπου ζωής, την ενδοσκοπική εκτομή, τη χημειοθεραπεία και την κολεκτομή (29).

1.11 Σύνδρομο Lynch

Το σύνδρομο Lynch, γνωστό και ως κληρονομικός μη-πολυποδισιακός καρκίνος παχέος εντέρου (HNPCC), είναι ένα είδος κληρονομικού συνδρόμου που σχετίζεται με μία γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη διαφόρων τύπων καρκίνου. Μεταλλάξεις σε διάφορα γονίδια (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) που είναι υπεύθυνα για τη διόρθωση λαθών στο DNA (γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών) είναι η αιτία του συνδρόμου Lynch. Μεταβιβάζεται με αυτοσωματικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας και υπολογίζεται ότι περίπου 1 στους 300 είναι φορείς της γονιδιακής μετάλλαξης που σχετίζεται με το σύνδρομο Lynch, αποτελώντας το πιο συχνό από τα κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα. Οι άνθρωποι με σύνδρομο Lynch έχουν κυρίως έναν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου, αλλά και για καρκίνο ενδομητρίου, ωοθηκών, στομάχου, μαστού, παγκρέατος, προστάτη. Το ASCO συστήνει την εξέταση του όγκου για σύνδρομο Lynch για όλους τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο παχέος εντέρου (30).

1.12 Hazard Ratio

Το hazard ratio περιγράφει τον σχετικό κίνδυνο μιας επιπλοκής βασιζόμενο σε σύγκριση ποσοστών. Επίσης, το hazard ratio χρησιμοποιείται για να περιγράψει την έκβαση θεραπευτικών δοκιμών όπου το ερώτημα είναι αν η παράταση της θεραπείας μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της ασθένειας. Ωστόσο, το hazard ratio, ένα είδος σχετικού κινδύνου, δεν περιγράφει πάντα το βαθμό βράχυνσης της νόσου που συμβαίνει (31).

1.13 Διαστήματα Αξιοπιστίας - Confidence Interval /CI

Ένα ποσοστό διαστήματος αξιοπιστίας (Confidence Interval/ CI) 95% σημαίνει ότι αυτή η έρευνα έχει επαναληφθεί και στο 95% του χρόνου τα δεδομένα θα αντιστοιχούν στα αποτελέσματα από το σύνολο του πληθυσμού. Μερικές φορές εξαιτίας του κόστους και του χρόνου δεν μπορούμε να εξετάσουμε καθέναν, γι' αυτό παίρνουμε ένα δείγμα του πληθυσμού. Έχοντας ένα διάστημα αξιοπιστίας 95% σημαίνει ότι είμαστε σχεδόν σίγουροι ότι τα αποτελέσματα μας είναι τόσο σίγουρα σαν να είχαμε εξετάσει όλον τον πληθυσμό. Επίσης, το διάστημα αξιοπιστίας μας δίνει ένα πολύ συγκεκριμένο εύρος τιμών, π.χ. αν CI 95%,(780-900) σημαίνει ότι αν επαναλάβουμε ξανά και ξανά τη μελέτη μας, στο 95% του χρόνου τα αποτελέσματα μας θα είναι μεταξύ 780 και 900 (32).

1.14 Ανάλυση με πρόθεση θεραπείας

Σ' αυτήν την προσέγγιση η ανάλυση των αποτελεσμάτων γίνεται με βάση την αρχική τυχαιοποίηση του ασθενή στην ομάδα που λαμβάνει τη θεραπευτική παρέμβαση ανεξάρτητα από το αν αυτός τελικά έλαβε αυτή τη θεραπεία ή στην πορεία άλλαξε ομάδα. Η πρόθεση-για-θεραπεία ανάλυση χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές, έχει απλούστερο σχεδιασμό και δεν απαιτεί μέτρηση της συμμόρφωσης (33).

1.15 Βιοδείκτες

Ο όρος βιοδείκτης ή βιολογικός δείκτης αναφέρεται σε μία ομάδα ιατρικών σημείων, τα οποία είναι αντικειμενικές ενδείξεις της κατάστασης του ασθενή, και μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια και επαναληψιμότητα. Ο βιοδείκτης λοιπόν είναι ένα χαρακτηριστικό που αντικειμενικά μπορεί να εκτιμηθεί ως ένδειξη μιας βιολογικής διεργασίας, μιας παθογένειας ή της ανταπόκρισης σε μία θεραπευτική παρέμβαση (34). Οι βιοδείκτες στον καρκίνο ή καρκινικοί βιοδείκτες είναι βιομόρια που παράγονται είτε από τα καρκινικά κύτταρα είτε από άλλα φυσιολογικά κύτταρα του ασθενούς ως απάντηση στον όγκο. Κάθε τύπος κυττάρου έχει ένα μοναδικό μοριακό αποτύπωμα και μοναδικά χαρακτηριστικά, όπως γονίδια, πρωτεΐνες κι γι' αυτό οι βιοδείκτες συμβάλλουν στο μοριακό ορισμό του καρκίνου (35).

2. Μεθοδολογία/Methods

Το ερευνητικό ερώτημα που κληθήκαμε να απαντήσουμε αφορά αν υπάρχει και ποια είναι η συσχέτιση της ασπιρίνης με τον καρκίνο, όπως αυτή αποτυπώνεται από μοριακά μοντέλα και κλινικές μελέτες. Για την απάντηση του παραπάνω ερωτήματος έγινε βιβλιογραφική αναζήτηση έως τις 30/6/2020 στις βάσεις δεδομένων Pubmed και Cochrane Library. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε στην αγγλική γλώσσα. Για την ανεύρεση δεδομένων από κλινικές μελέτες, οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν τις λέξεις-κλειδιά (aspirin OR acetylsalicylic acid) AND (cancer OR malignant tumor OR neoplasm OR carcinoma) με περιορισμούς randomized clinical trial OR clinical trial OR systematic review OR meta-analysis και χρονικό όριο 5 ετών. Ενώ, για την ανεύρεση δεδομένων για μοριακούς μηχανισμούς, οι όροι αναζήτησης περιελάμβαναν τις λέξεις-κλειδιά (aspirin OR acetylsalicylic acid) AND (cancer OR malignant tumor OR neoplasm OR carcinoma) AND (mechanisms OR molecular models), χωρίς χρονικό περιθώριο. Τα κριτήρια εισόδου ήταν: 1). μελέτες κοορτης, ασθενών μαρτύρων, τυχαιοποιημένες μελέτες, επιδημιολογικές, παρατήρησης, 2). μελέτες που εκτιμούσαν τη σχέση ασπιρίνης και καρκίνου. Αποκλείστηκαν μελέτες τύπου case reports, περίληψης (abstracts) και όσες ήταν σε γλώσσα άλλη πέραν της αγγλικής. Στη συνέχεια, επεξεργαστήκαμε με ποιοτικό τρόπο τα δεδομένα των μελετών και δεν έγινε ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

3. Αποτελέσματα

3.1 Ο ρόλος της ασπιρίνης στον καρκίνο: Μοριακοί Μηχανισμοί

Η δράση της ασπιρίνης ως αντιθρομβωτικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο είναι γνωστή και καλά τεκμηριωμένη, ωστόσο τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να έχει θέση στην μάχη με τον καρκίνο, τόσο στην πρόληψη, όσο και στη θεραπεία. Η τεκμηρίωση της δράσης αυτής της ασπιρίνης είναι αναγκαίο να γίνει πέρα από τις κλινικές μελέτες και με την ανάδειξη συγκεκριμένων μοριακών μοντέλων δράσης. Οι μοριακοί μηχανισμοί της αντικαρκινικής αυτής δράσης της ασπιρίνης δεν έχουν ακόμη πλήρως αναπτυχθεί και εδραιωθεί και αποτελούν ένα ανοιχτό πεδίο έρευνας. Στο παρόν λοιπόν κεφάλαιο θα ασχοληθούμε με τους μοριακούς μηχανισμούς που η ασπιρίνη αναπτύσσει και επιδρούν στην καρκινογένεση (36).

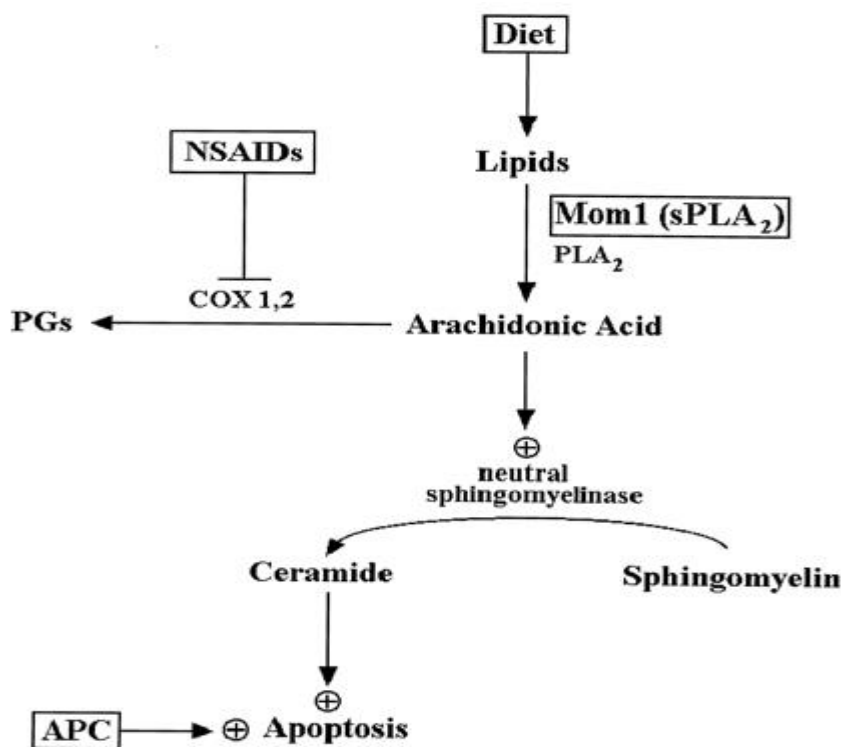
Ο μηχανισμός δράσης της ασπιρίνης ανακαλύφθηκε το 1975, όταν αποδείχθηκε ότι αυτή προκαλεί μη αναστρέψιμη ακετυλίωση και των 2 κύριων ισομορφών της κυκλοξυγονάσης, εμποδίζοντας την σύνδεση του αραχιδονικού οξέος στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου. Η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη σερίνη στη θέση 530 της κυκλοξυγονάσης-1 (COX-1), αναστέλλοντας με αυτό τον τρόπο τη σύνθεση της θρομβοξάνης, η οποία θεωρείται υπεύθυνη για την συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στην κυκλοξυγονάση-2 (COX-2) η ασπιρίνη ακετυλιώνει τη σερίνη στη θέση 516, αναστέλλοντας τη σύνθεση των προσταγλανδινών και κυρίως της προστακυκλίνης (5, 14, 36, 37). Η μοναδική αυτή ιδιότητα της ασπιρίνης, συγκριτικά με τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), να αδρανοποιεί και τις δύο ισομορφές της κυκλοξυγονάσης παρακίνησε πολλούς ερευνητές να μελετήσουν μηχανισμούς εξαρτώμενους από την κυκλοξυγονάση για να αποδείξουν την αντικαρκινική της δράση (38).

3.1.1 Μηχανισμοί δράσης της ασπιρίνης εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση

Αρχικά, η ικανότητα της ασπιρίνης να επάγει την απόπτωση και να αναστέλλει την αγγειογένεση στα καρκινικά κύτταρα συσχετίστηκε με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την αναστολή των COX-1 και COX-2 (39- 42). Πολλές μελέτες έχουν δείξει τη δυνατότητα των ΜΣΑΦ και COX-2 αναστολέων, που δρουν επίσης όπως η ασπιρίνη αναστέλλοντας την κυκλοξυγονάση, να επάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (39, 43-45). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η έκφραση της COX-2 είναι αυξημένη στα καρκινικά κύτταρα, κυρίως στον καρκίνο παχέος εντέρου (46- 48) και ότι αυτή η αύξηση μπορεί να προστατέψει τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου από την απόπτωση (49). Προσπάθησαν λοιπόν οι ερευνητές να αποδείξουν ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα δύο αυτά επιστημονικά δεδομένα, την αναστολή της κυκλοξυγονάσης και την επαγωγή της απόπτωσης.

Το 1998 ο Chan et al πρότειναν έναν πιθανό μηχανισμό της χημειοπροστατευτικής δράσης των ΜΣΑΦ, μελετώντας την επίδραση ΜΣΑΦ σε καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 4 τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη δραστηριότητα των COX, αυξάνοντας τα επίπεδα του αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ (AA) παράγεται από την κυτταροπλασματική και εκκρινόμενη φωσφολιπάση A2, που υδρολύει τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης ή τα λιπίδια που προσλαμβάνονται με

την τροφή. Το αραχιδονικό οξύ φυσιολογικά δρα ως υπόστρωμα για την κυκλοξυγονάση για να παράγει εικοσανοειδή, όπως οι προσταγλανδίνες. Τα ΜΣΑΦ αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των COXs αυξάνουν την κυτταρική δεξαμενή αραχιδονικού οξέος, το οποίο διεγείρει τη δραστηριότητα της σφιγγομυελινάσης, που καταλύει την υδρόλυση της σφιγγομυελίνης για την παραγωγή κεραμιδίου. Το κεραμίδιο δρα ως ένας ισχυρός επαγωγέας της απόπτωσης (50). Η δράση αυτή φαίνεται να υπάρχει και στους ινοβλάστες και στα κερατινοκύτταρα, εξηγώντας έτσι την ικανότητα των ΜΣΑΦ να μειώνουν τους όγκους σε διάφορους ιστούς (51). Ενώ, φαίνεται ότι η μεγαλύτερη ευαισθησία στον ορθοκολικό καρκίνο έχει να κάνει με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση των ΜΣΑΦ στο έντερο, εξαιτίας του εντεροηπατικού κύκλου και της μεταβολικής ενεργοποίησης των ΜΣΑΦ από την εντερική χλωρίδα (52).



ΕΙΚΟΝΑ 4 Παραγωγή κεραμιδίου, ενός ισχυρού επαγωγέα της απόπτωσης, μέσω της ανασταλτικής δράσης των ΜΣΑΦ στην κυκλοξυγονάση (51)

Το παραπάνω μοντέλο συγκεντρώνει κάποιες ετερόκλητες παρατηρήσεις. Ασθενείς με αδενωματώδη πολυποδίαση εντέρου (APC), που έχουν γενετική προδιάθεση για καρκίνο παχέος εντέρου, έχουν μία έλλειψη ενός γονιδίου που επάγει την απόπτωση του νεοπλαστικού εντερικού επιθηλίου. Έτσι τα ΜΣΑΦ, που δρουν επάγοντας την απόπτωση, υποκαθιστούν μερικώς την απώλεια της λειτουργίας αυτού του γονιδίου σε αυτά τα κύτταρα (53).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι η τροποποίηση του μεταβολισμού των λιπιδίων, μέσω κληρονομούμενων γονιδιακών μεταλλάξεων, μπορεί να αλλάξει σημαντικά την επίπτωση του καρκίνου παχέος εντέρου σε ποντίκια με μεταλλάξεις αδενωματώδους πολυποδίασης. Το γονίδιο Mom1 είναι ένας παράγοντας του σχηματισμού πολυπόδων στα Min ποντίκια, ένα μοντέλο για APC- μεταλλάξεις που επάγουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Το γονίδιο Mom1 κωδικοποιεί μία φωσφολίπαση A2,

ένα ένζυμο που αυξάνει τα επίπεδα του ελεύθερου AA. Μεταλλάξεις στο Mom1 προδιαθέτουν σε μειωμένη σύνθεση φωσφολιπάσης A2, κατ' επέκταση σε μειωμένα επίπεδα AA, κι αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή κεραμιδίου και εξαιτίας αυτού σε μία σχετική αντίσταση στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο και αυξημένη ευαισθησία σε ανάπτυξη όγκου στα Min ποντίκια (42-43).

Η σύνθεση των λιπιδίων της τροφής, όπως είναι γνωστό, επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου (54-55) και η διατροφή πλούσια σε λιπαρά οξέα όπως το αραχιδονικό οξύ σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση καρκίνου παχέος εντέρου στον άνθρωπο (56).

Τα λιπίδια λοιπόν, όπως το αραχιδονικό οξύ και το κεραμίδιο φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση, ελέγχοντας την απόπτωση κι έτσι και η ασπιρίνη ελέγχοντας την παραγωγή τους.

Όπως προαναφέραμε, έχει βρεθεί ότι η κυκλοξυγονάση-2 (COX-2) εκφράζεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η υπερέκφραση της COX-2 στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου και στα καρκινικά κύτταρα έχει συσχετιστεί με μειωμένη απόπτωση (49), αυξημένη μεταστατική δραστηριότητα και αύξηση του καρκίνου παχέος εντέρου (59). Με βάση τα παραπάνω η ανασταλτική δράση της ασπιρίνης στην COX-2 μελετήθηκε ως ένας πιθανός μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης.

Το «παράδοξο» εδώ είναι ότι τα ευρήματα από επιδημιολογικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η χρήση της ασπιρίνης σε σχετικά χαμηλές δόσεις μειώνει τον καρκίνο του παχέος εντέρου (60), ενώ όπως είναι γνωστό η ασπιρίνη έχει πολύ μεγαλύτερη συγγένεια για την COX-1 σε σχέση με την COX-2 και η αναστολή της απαιτεί μεγαλύτερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου (15).

Η ασπιρίνη φαίνεται να επηρεάζει την έκφραση της COX-2 τόσο σε μεταγραφικό, όσο και σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο, μειώνοντας την σύνθεση των προφλεγμονωδών προσταγλανδινών (61). Το πώς η ασπιρίνη σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις καταστέλλει τη μεταγραφική δραστηριότητα της COX-2 που επάγεται από διάφορα ερεθίσματα δεν είναι ξεκάθαρο. Κάποιες μελέτες έδειξαν ότι το σαλικυλικό αναστέλλει μεταγραφικούς παράγοντες, όπως οι NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) και AP-1 (Activator protein 1) (62-63), σε συγκεντρώσεις όμως που ήταν υπερφαρμακολογικές, γεγονός που οφείλεται στην ιδιότητα του σαλικυλικού να αναστέλλει τις κινάσες αδιακρίτως σ' αυτές τις υψηλές συγκεντρώσεις (64). Ωστόσο, σε άλλες μελέτες έχει υποστηριχθεί ότι η εκλεκτική αναστολή της IκB κινάσης από την ασπιρίνη και το σαλικυλικό σε φαρμακολογικές συγκεντρώσεις (65). Η IκB κινάση b φωσφορυλιώνει τον αναστολέα του NF-kB (IκB), έχοντας ως αποτέλεσμα την αποσύνδεση του από τον NF-kB, που είναι πια ελεύθερος να μεταναστεύσει στον πυρήνα και να ενεργοποιήσει την έκφραση πολλών γονιδίων που εμπλέκονται στη φλεγμονή. Επειδή το σαλικυλικό είναι ικανό να καταστέλλει την έκφραση της COX-2, που προκαλείται από διάφορα ερεθίσματα, τα οποία εμπλέκουν και άλλα ρυθμιστικά συστήματα και μεταγραφικούς παράγοντες πέραν του NF-kB για τη μεταγραφή της COX-2, είναι πιθανό το σαλικυλικό να καταστέλλει την COX-2 τροποποιώντας ένα κοινό σηματοδοτικό μονοπάτι που μειώνει την μεταγραφική δραστηριότητα της COX-2 (60, 66).

Όπως είναι γνωστό η ασπιρίνη επιδρά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής του ενζύμου της κυκλοξυγονάσης, κι από την άλλη είναι επίσης γνωστό ότι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που είναι αυξημένη στον καρκίνο παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του όγκου και τις μεταστάσεις (67). Η ασπιρίνη, στη συνήθη δόση της και με το μικρό χρόνο ημίσειας ζωής 15-20 λεπτών που διαθέτει, επιδρά περισσότερο στην αναστολή της COX-1 στα απύρηνα αιμοπετάλια, παρά στην

αναστολή της COX-2 στα μονοκύτταρα, και επιπλέον προκαλεί μία μακροχρόνια βλάβη στην εξαρτώμενη από τη θρομβοξάνη λειτουργία των αιμοπεταλίων (68). Η αναστολή της COX-2 απαιτεί μεγαλύτερες δόσεις ασπιρίνης και μικρότερα μεσοδιαστήματα χορήγησης, καθώς τα εμπύρνηνα κύτταρα μπορούν να επανασυνθέσουν το ένζυμο. Η COX-2 υπερέκφραζεται στον καρκίνο παχέος εντέρου (69-70) και αυτή η υπερέκφραση συσχετίζεται με την παραγωγή IL-1β, PGDF TGF-β (71). Ενώ λοιπόν η ακετυλίωση της COX-1 από την ασπιρίνη προκαλεί αναστολή της ενζυμικής της δραστηριότητας, η ακετυλίωση της COX-2 τροποποιεί τη δράση του ενζύμου με τέτοιο τρόπο που αυτή ασκεί μία ημιτελή αντίδραση με αποτέλεσμα την παραγωγή λιποξινών (72), που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση του όγκου (68).

Η έκφραση της COX-2 στους καρκινικούς ιστούς στο παχύ έντερο οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων προσταγλανδίνης E2 (PGE-2). Η PGE-2 εμπλέκεται στην ανάπτυξη και πρόοδο πολλών κακοηθειών, όπως τον καρκίνο πνεύμονα, μαστού, τραχήλου, καθώς προκαλεί αντίσταση στην απόπτωση και ενεργοποίηση της αγγειογένεσης και της κυτταρικής μετάστασης (73). Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι όταν τα επίπεδα της PGE-2 μειωθούν σημαντικά στον καρκινικό ιστό από τη δράση των ΜΣΑΦ, έχουμε σημαντική μείωση στην πρόοδο της νόσου (74). Επίσης, η αναστολή της COX-2 από την ασπιρίνη καταστέλλει τη σηματοδότηση της φωσφαινοσιτόλης-3-κινάσης (PIK3), έχοντας θετική επίδραση στην επιβίωση ασθενών με PIK3- μεταλλαγμένων όγκους παχέος εντέρου (75). Η αναστολή της COX-2 φαίνεται να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην μείωση του κολο-ορθικού καρκίνου.

3.1.2 Μηχανισμοί δράσης της ασπιρίνης μη εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση

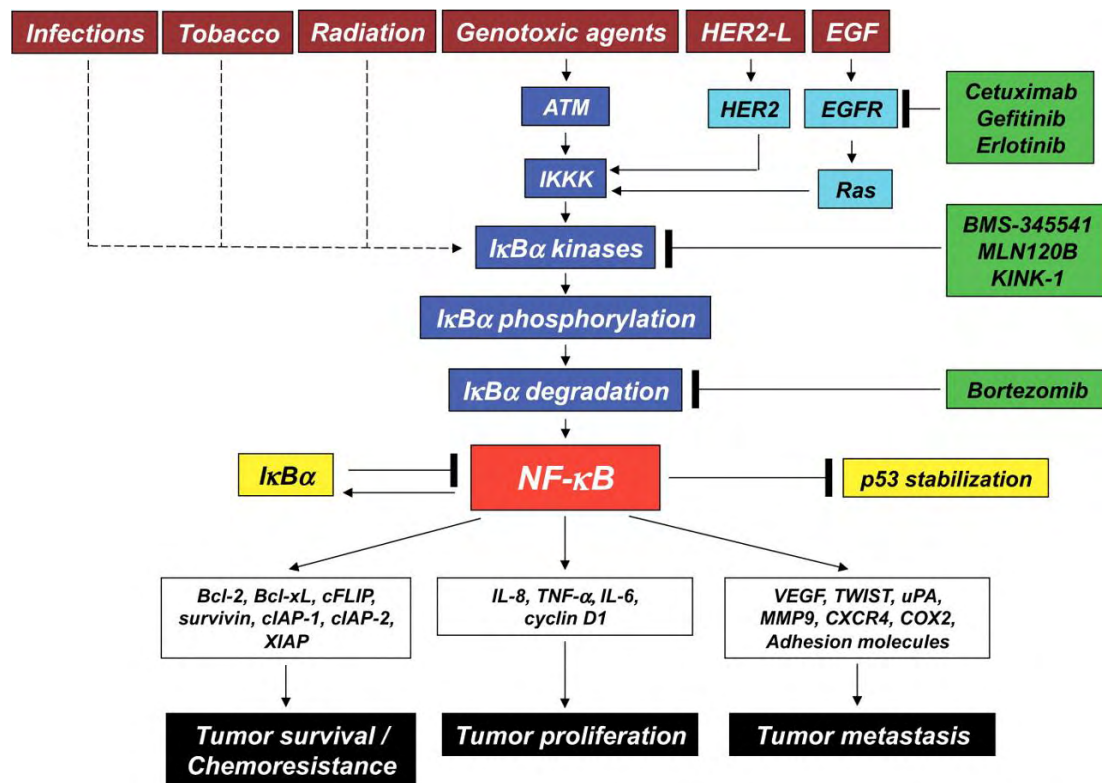
Πέραν όμως από τους εξαρτώμενους από την κυκλοξυγονάση μηχανισμούς δράσης της ασπιρίνης έχουν μελετηθεί και άλλα μοντέλα μη εξαρτώμενα από την κυκλοξυγονάση σύμφωνα με τα οποία η ασπιρίνη ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω άμεσης ή έμμεσης δράσης σε μεταγραφικούς παράγοντες, μεταβολικά ένζυμα και μιτοχονδριακές πρωτεΐνες (36).

3.1.3 NF-κB σηματοδοτικό μονοπάτι

Προηγουμένως περιγράψαμε την επίδραση της ασπιρίνης στην αναστολή της IκB κινάσης (IKK), που έχει σαν συνέπεια την αναστολή ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα NF-Κβ τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (62, 76), ως πιθανό μηχανισμό αναστολής της COX-2 από την ασπιρίνη. Εκτός από την COX-2, ο NF-Κβ ελέγχει την έκφραση περισσότερων από 500 διαφορετικών γονιδίων και την παραγωγή πολλών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη απάντηση, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στον πολλαπλασιασμό, στην αγγειογένεση, στην επιβίωση, στη διήθηση και στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, ενώ έχει συνδεθεί και με τη χημειο-αντίσταση και την ακτινο-αντίσταση των όγκων (76-78). Η ενεργοποίηση του NF-κB στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου των Τ-κυττάρων, Β-κυττάρων, μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων και ουδετερόφιλων, οδηγεί στην υπερέκφραση προφλεγμονώδων κυτταροκινών που απαιτούνται στον πολλαπλασιασμό. Παρόλο που, η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος από τον NF-κB έχει την ικανότητα να καταστέλλει την αύξηση του όγκου, κυρίως μέσω της παραγωγής ανασταλτικών της αύξησης κυτταροκινών, στη χρόνια φλεγμονή η ενεργοποίηση των παραπάνω κυττάρων οδηγεί στην καρκινογένεση (77). Αν και ο NF-κB είναι ο κύριος μεσολαβητής τόσο της εγγενούς όσο και της χυμικής ανοσίας, η ενεργοποίησή του σε όργανα άλλα εκτός

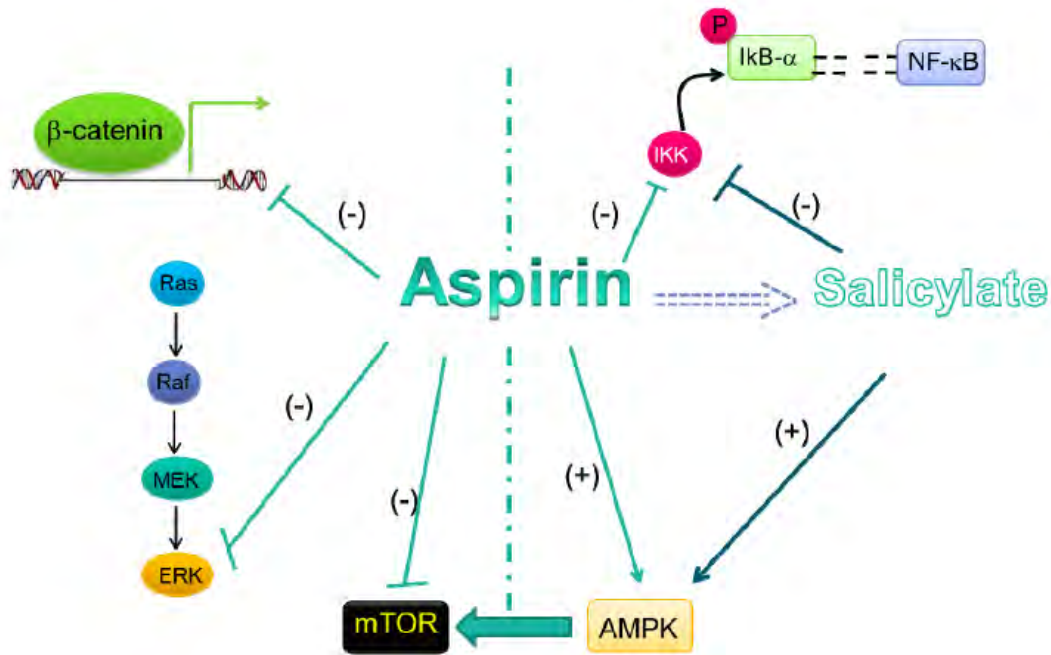
του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει χάος. Στα φυσιολογικά κύτταρα, ο NF-κB υπάρχει στην ανενεργή μορφή του, αλλά η βασική ενεργοποίηση του NF-κB παρατηρείται σε όλα τα είδη καρκίνου, με μηχανισμούς που διαφέρουν από αυτούς της προκλητής ενεργοποίησης του NF-κB και μπορεί να διαφέρουν και από τον έναν τύπο καρκίνου σε άλλον. Τα περισσότερα καρκινικά κύτταρα είναι «εθισμένα» στην ενεργοποιημένη μορφή του NF-κB επειδή η απενεργοποίηση του οδηγεί στην αναστολή της αύξησης του όγκου, κυρίως μέσω της καταστολής των γονιδίων πολλαπλασιασμού και των αντι-αποπτωτικών γονιδίων (77). Η συσχέτιση λοιπόν της καρκινογένεσης και του σηματοδοτικού μονοπατιού του NF-κB είναι πολύπλευρη, έχει μελετηθεί και έχουν γίνει προσπάθειες να αποτελέσει ο NF-κB μόριο-στόχος σύγχρονων αντικαρκινικών θεραπειών.

Όπως βλέπουμε και στην εικόνα 5, ο μεταγραφικός αυτός παράγοντας ενεργοποιείται ως απάντηση σε μία μεγάλη ποικιλία ερεθισμάτων, όπως το στρες (φυσικό, ψυχολογικό, μηχανικό ή χυμικό), το κάπνισμα, η ακτινοβολία, ο αμίαντος, διαιτητικοί παράγοντες, περιβαλλοντικοί ρύποι, παχυσαρκία και διάφοροι λοιμογόνοι παράγοντες που συνδέονται με τον καρκίνο. Πολλοί αυξητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την αύξηση του όγκου επίσης ενεργοποιούν τον NF-κB. Ανάμεσα σε όλους αυτούς τους αυξητικούς παράγοντες, ο πιο ισχυρός ενεργοποιητής του είναι ο TNF-α. Επίσης, ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, που συσχετίζεται με την ανάπτυξη του ενός τρίτου όλων των καρκίνων, επίσης δρα εν μέρει μέσω της ενεργοποίησης του NF-κB (77). Ο NF-κB βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα ως ένα ετεροδιμερές με τον αναστολέα του (IκB). Μετά την ενεργοποίησή του από συγκεκριμένα ερεθίσματα ο IκB φωσφορυλιώνεται από το σύμπλεγμα της IκB κινάσης (IKK) και στη συνέχεια αποικοδομείται μέσω ουβικιτινίωσης (78-80). Στη συνέχεια, οι υποομάδες p50 και p65 του NF-κB μεταφέρονται στον πυρήνα, όπου ο NF-κB συνδέεται στο DNA και ρυθμίζει τη μεταγραφή μιας σειράς γονιδίων που διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό (κυκλίνη D1, c-myc), την κυτταρική επιβίωση (Bcl-2, κυτταρικός αναστολέας της απόπτωσης [ciAP-1/-2]), προωθούν την αγγειογένεση (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας [VEGF], ιντερλευκίνη-8) και ενθαρρύνουν την κυτταρική μετανάστευση και διασπορά (μεταλλοπρωτεϊνάση της εξωκυττάριας ουσίας-9 [MMP-9], κυκλοξυγονάση-2 [COX-2], ενεργοποιητής του πλασμινογόνου τύπου ουροκινάσης [u-PA], διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 [ICAM-1]) (76, 77). (Εικόνα 5).



Εικόνα 5 Σηματοδοτικό μονοπάτι NF-κB, παράγοντες που τον ενεργοποιούν, μεσολαβητές και κυτταρικές διεργασίες που προάγει (77).

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η τροποποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού του NF-κB αποτελεί το κλειδί για την προ-αποπτωτική δράση της ασπιρίνης (79, 81). Η ασπιρίνη, όπως και το σαλικυλικό, σε συγκεντρώσεις της τάξης των mM αναστέλλουν την IKK-β *in vitro* (65), συνδεδεμένα στην IKK-β και δρώντας ως ανταγωνιστικός αναστολέας της ATP-συνδετικής πρωτεΐνης, ένα απαραίτητο βήμα για τη φωσφορυλίωση του IκB (62, 82) (Εικόνα 5). Αφού, λοιπόν, η IKK-β είναι ο κύριος ενεργοποιητής του NF-κB η ασπιρίνη, με την αναστολή της IKK-β, επιτυγχάνει την καταστολή του NF-κB (65, 83). Τα άλλα ΜΣΑΦ δεν φαίνεται να επιδρούν στην IκB κινάση-β, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι η δράση αυτή της ασπιρίνης είναι εντελώς ανεξάρτητη από την αναστολή της κυκλοξυγονάσης (65). Σε κυτταροκαλλιέργειες, το 50% της αναστολής της δραστηριότητας της IκB κινάσης-β επιτυγχάνεται με μία συγκέντρωση ασπιρίνης περί τα 80μM (65). Αυτές οι συγκεντρώσεις της ασπιρίνης δεν μπορούν να επιτευχθούν ακόμη και με τις αντιφλεγμονώδεις δοσολογίες του φαρμάκου, αλλά αυτά τα επίπεδα του σαλικυλικού ανιχνεύονται στη συστηματική κυκλοφορία όταν η ασπιρίνη χορηγείται σε υψηλές δόσεις και θα μπορούσαν να επιδράσουν σε αυτό τον ανεξάρτητο από την κυκλοξυγονάση μηχανισμό *in vivo* (19).



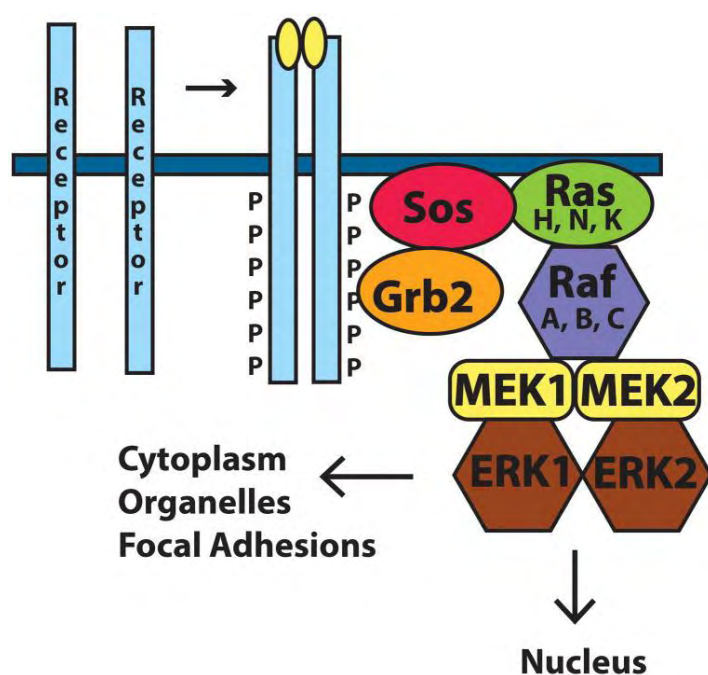
Εικόνα 6 Μη εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση μηχανισμοί της αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης (19).

Σε μελέτες με καλλιέργειες κυττάρων, η ασπιρίνη, το σαλικυλικό και η σουλινδάκη έχει φανεί να μειώνουν τη δραστηριότητα του NF-κB σε καρκινικά κύτταρα, γεγονός που σχετίζεται με την ενίσχυση της απόπτωσης και τη μείωση του πολλαπλασιασμού ή της διήθησης του όγκου (84-91). Σε μία από αυτές τις μελέτες καταγράφηκε ότι το σαλικυλικό αίρει την ακτινο-αντίσταση των πρωτοπαθών όγκων σε ποντίκια μεταλλαγμένα για την πρωτεΐνη Tax (ένα προϊόν του ανθρώπινου T-λεμφοτρόπου ιού που οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-κB) (86). Επίσης, το σαλικυλικό και η σουλινδάκη φαίνεται να ενισχύουν την αποπτωτική απάντηση του TNF-α σε καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (84-85). Η συμπεριφορά των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου που εκτίθενται στην ασπιρίνη φαίνεται να είναι κάπως «αφύσικη» (76). Η έκθεση σε ασπιρίνη κυτταρικών σειρών καρκίνου παχέος εντέρου ενεργοποιεί τον NF-κB, προάγοντας την μετατόπιση του στον πυρήνα, και συνδέεται τελικά με αύξηση στην απόπτωση (92-94). Ωστόσο, η μεταγραφή των γονιδίων που μεσολαβείται από τον NF-κB καταστέλλεται από την ασπιρίνη σε αυτά τα κύτταρα, παρά την αύξηση της πυρηνικής μετατόπισης του NF-κB. Αυτό το αντιφατικό γεγονός ίσως να έχει την εξήγηση του στη διαφορετική επίδραση της ασπιρίνης σε διαφορετικό τύπο κυττάρων ή ιστικό περιβάλλον και με τη σειρά του να εξηγεί την ισχυρή αντικαρκινική επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο παχέος εντέρου (76).

3.1.4 Σηματοδοτικό μονοπάτι ERK

Η ασπιρίνη μέσω της ικανότητας της να τροποποιεί τη δραστηριότητα κινασών, επηρεάζει το σημαντικό σηματοδοτικό μονοπάτι ERK (Extracellular signal-Regulated kinases) ή Ras-Raf-MEK-ERK μονοπάτι όπως αλλιώς ονομάζεται (95). Το μονοπάτι ERK ενεργοποιείται από μία ποικιλία εξωκυττάρων ερεθισμάτων με αποτέλεσμα τη φωσφορυλίωση πολλών μορίων που συμμετέχουν σε σημαντικές κυτταρικές διεργασίες, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η κυτταρική επιβίωση

και η κυτταρική κινητικότητα (95, 96). Η σύνδεση ενός αυξητικού παράγοντα σε έναν υποδοχέα τυροσινικής κινάσης έχει ως αποτέλεσμα τον διμερισμό του υποδοχέα και την αυτό-φωσφορυλίωση του σε πολλαπλές τυροσινικές θέσεις, δημιουργώντας θέσεις σύνδεσης για μετασχηματιστικές και σηματοδοτικές πρωτεΐνες. Μία από αυτές τις μετασχηματιστικές πρωτεΐνες είναι η Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2), η οποία συνδέεται στον υποδοχέα και αυξάνει τη συγγένεια του παράγοντα ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης Sos (Son of Sevenless) για τις Ras πρωτεΐνες με αποτέλεσμα την ενεργοποίησή τους (97). Η ενεργοποίηση των Ras οδηγεί στη μετακίνηση στη μεμβράνη και στην ενεργοποίηση των κινασών Raf (98), οι οποίες συνδέονται και ενεργοποιούν τις MEK (Mitogen Activated Protein kinase), οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν τις ERK κινάσες. Οι ενεργοποιημένες ERK κινάσες έχουν τη δυνατότητα πέραν από τη φωσφορυλίωση των κυτταροπλασματικών υποστρωμάτων, να μεταναστεύσουν στον πυρήνα και να φωσφορυλιώσουν μόρια-στόχους, καθοριστικά για την κυτταρική λειτουργία (Εικόνα 7) (99).



Εικόνα 7 Οι ενεργοποιημένες ERK κινάσες έχουν τη δυνατότητα πέραν από τη φωσφορυλίωση των κυτταροπλασματικών υποστρωμάτων, να μεταναστεύσουν στον πυρήνα και να φωσφορυλιώσουν μόρια-στόχους, καθοριστικά για την κυτταρική λειτουργία (99).

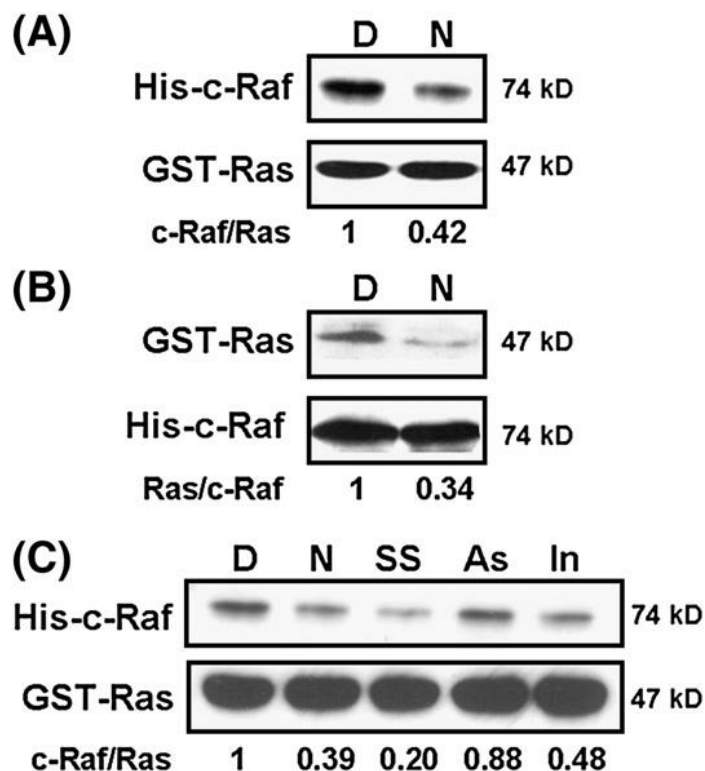
Στα καρκινικά κύτταρα, η αυξημένη έκφραση ή μετάλλαξη των υποδοχέων αυξητικών παραγόντων ή η πληθώρα συνδετών έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του πολυμερισμού και της φωσφορυλίωσης των υποδοχέων και την αυξημένη σηματοδότηση του Ras. Επίσης, σημειακές μεταλλάξεις στο γονίδιο Ras (γλυκίνη 12, γλυκίνη 13, γλουταμίνη 61) αναστέλλουν τη δραστηριότητα της GTPάσης του Ras, οδηγώντας σε παρατεταμένη σηματοδότηση χωρίς την ύπαρξη ερεθίσματος εξαιτίας της αδυναμίας να απομακρυνθεί το φωσφορικό από το GTP για να επανέλθει στην βασική ανενεργή κατάσταση (99). Η ανώμαλη ενεργοποίηση του μονοπατιού της ERK, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου Ras, οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό, επιβίωση, διήθηση, μετάσταση των καρκινικών κυττάρων και φαίνεται να είναι κοινό χαρακτηριστικό πολλών τύπων καρκίνου στον άνθρωπο (99).

Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις του γονιδίου Ras εμφανίζονται στο 25% όλων των τύπων καρκίνου (100), περίπου στο 39% του καρκίνου του παχέος εντέρου (101), στο 16-40% του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα (σχετιζόμενο και με βραχύτερη επιβίωση), ενώ στον καρκίνο παγκρέατος εμφανίζονται στο 95% (102).

Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την ικανότητα των ΜΣΑΦ να αναστέλλουν την ενεργοποίηση της ERK από αυξητικούς παράγοντες και να περιορίζουν την αύξηση καρκινικών κυττάρων ηπατώματος, του καρκίνου πνεύμονα και του μαστού (103-104).

Τα ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένης και της ασπιρίνης, φαίνεται να καταστέλλουν το σηματοδοτικό μονοπάτι ERK αναστέλλοντας τη σύνδεση του ογκογονιδίου Ras στη κίνηση Raf, καταργώντας έτσι ένα απαραίτητο βήμα για την ενεργοποίηση της ERK και την πρόοδο του όγκου (105), (Εικόνα 7). Σε μελέτη όπου A549 κύτταρα καρκίνου πνεύμονα θεραπεύτηκαν με NS398, έναν εκλεκτικό αναστολέα της COX-2 (95), φάνηκε ότι το NS398 μπορεί να αναστέλλει το σηματοδοτικό μονοπάτι της ERK μέσω δύο μηχανισμών. Πρώτον, το NS398 μπλοκάρει την αλληλεπίδραση μεταξύ Ras και c-Raf, που οδηγεί στην αναστολή της ενεργοποίησης του c-Raf και της ERK. Δεύτερον, το NS398 αυξάνει τη δραστηριότητα των ενεργοποιούμενων από μιτογόνα κινασών (MKP), MKP-1 και MKP-3 που αυξάνουν την από-φωσφορυλίωση και απενεργοποίηση της ERK (105).

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 8, το NS398 είναι ένας άμεσος αναστολέας των ERK, MEK1, and c-Raf κινασών. Επειδή η σύνδεση του c-Raf στη πρωτεΐνη Ras απαιτείται για την ενεργοποίηση του c-Raf, ερευνήσαν αν το NS398 μπορεί άμεσα να καταστείλει την αλληλεπίδραση μεταξύ Ras- Raf. In vitro το NS398 αναστέλλει την αλληλεπίδραση μεταξύ Ras και του τμήματος εκείνου του c-Raf που συνδέεται η Ras πρωτεΐνη (Εικόνα 8A/ Η GST-Ras [GST-Ras] πρωτεΐνη σε διάλυμα γλυταθειόνης-αγαρόζης επωάστηκε με Hisx6-σημανσμένο RBD του c-Raf [His-c-Raf], με DMSO[D] ή 100 μM NS398 [N]). Ενώ στην Εικόνα 8C βλέπουμε ότι η ανασταλτική επίδραση του NS398 στη σύνδεση Ras - c-Raf επιτυγχάνεται κι από άλλα ΜΣΑΦ, όπως η σουλινδάκη (SS, 5 μM), η ασπιρίνη (As, 500 μM), η ινδομεθακίνη (In, 100 μM).

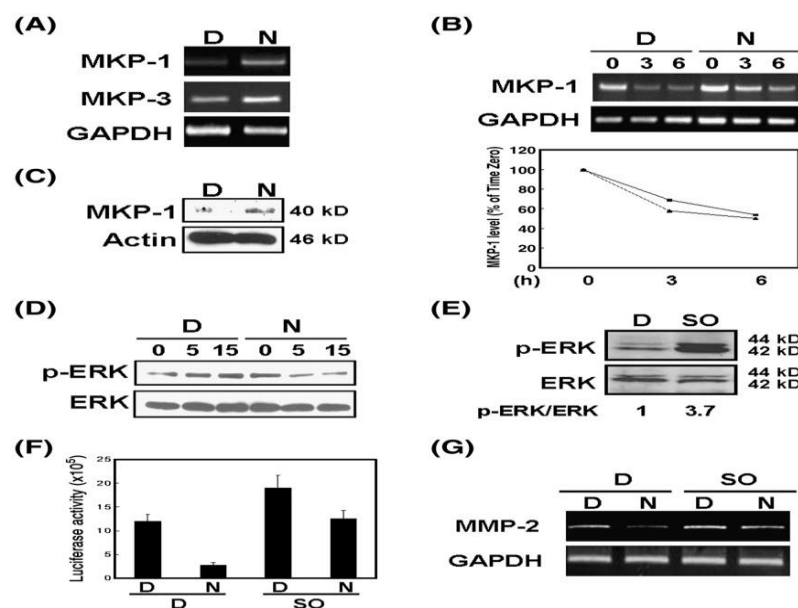


Εικόνα 8 Το NS398, ένας εκλεκτικός αναστολέας της COX-2, είναι ένας άμεσος αναστολέας των ERK, MEK1, and c-Raf κινασών (105).

Κάποια αποτελέσματα δείχνουν ότι οι αναστολείς της COX-2 αναστέλλουν την αλληλεπίδραση Ras/c-Raf μέσω της τροποποίησης της φωσφορυλίωσης του c-Raf, που ελέγχεται από την πρωτεϊνική κινάση A, την AKT κινάση (106, 107) και την φωσφατάση A2 (108). Η φωσφορυλίωση της σερίνης στη θέση 259 (Ser259) δημιουργεί 14-3-3 θέσεις δέσμησης, οι οποίες συμβάλλουν στη διατήρηση του c-Raf σε μία αυτό-ανασταλτική κατάσταση (109). Στην παραπάνω μελέτη, αποδεικνύεται ότι το NS398 αυξάνει τη φωσφορυλίωση της Ser259, γεγονός που εμποδίζει την μετακίνηση στη μεμβράνη και την ενεργοποίηση του c-Raf (94). Αν και οι μηχανισμοί με τους οποίους το NS398 ρυθμίζει τη φωσφορυλίωση της Ser259 δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται ότι τα ΜΣΑΦ στοχεύουν στην αλληλεπίδραση Ras/c-Raf (105). Άλλες μελέτες υποστηρίζουν, ότι τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την ERK, μέσω βλάβης που επιφέρουν στην ανταλλαγή νουκλεοτιδίων στο Ras από το CDC25 και επιτάχυνση της υδρόλυσης του Ras-συνδεδεμένου με GTP από την p120GAP για να ανασταλεί η αλληλεπίδραση Ras/c-Raf (110).

Ο δεύτερος μηχανισμός μέσω του οποίου τα ΜΣΑΦ επιδρούν στο σηματοδοτικό μονοπάτι της ERK σχετίζεται με τη δραστηριότητα των ενεργοποιούμενων από μιτογόνα κινασών (MKPs). Οι MKPs είναι μια οικογένεια φωσφατασών που επάγουν την απενεργοποίηση της ERK, επάγοντας την από-φωσφορυλίωση των καταλοίπων της θρεονίνης και της τυροσίνης στην ERK (111). Επειδή, οι MKPs μπορούν να εξασθενίσουν τη λειτουργία του σηματοδοτικού μονοπατιού της ERK, γεννιέται η υπόθεση ότι οι MKPs διαθέτουν αντικαρκινική δράση και η προς τα κάτω ρύθμιση τους μπορεί να οδηγήσει στη βασική ενεργοποίηση της ERK και στη δημιουργία καρκινικών όγκων. Όντως έχει παρατηρηθεί προς τα κάτω ρύθμιση της MKP-1 στον καρκίνο ωοθηκών (112), ενώ η έκφραση της MKP-1 αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για το ηπάτωμα και τον καρκίνο πνεύμονα (113, 114). Γι'

αυτό η αυξημένη έκφραση των MKPs μπορεί να είναι ωφέλιμη για τη θεραπεία του καρκίνου. Τα ΜΣΑΦ, από ότι φαίνεται και στην εικόνα 9, διεγείρουν την έκφραση των MKP-1 και MKP-3 σε καρκινικά κύτταρα πνεύμονα.



Εικόνα 9 Τα ΜΣΑΦ διεγείρουν την έκφραση των MKP-1 και MKP-3 σε καρκινικά κύτταρα πνεύμονα (105).

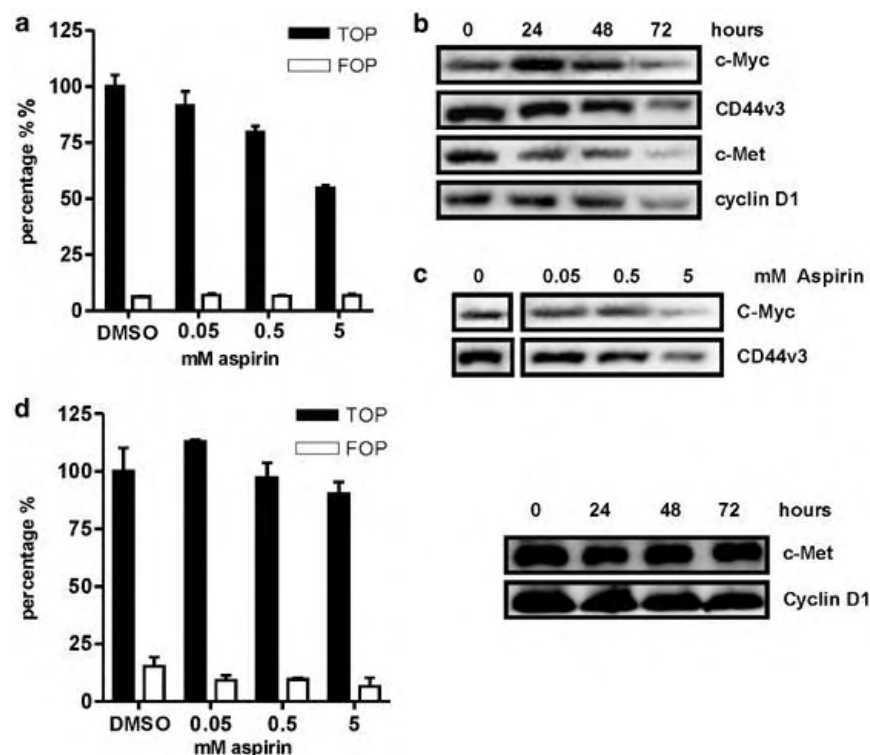
Συμπερασματικά, τα ΜΣΑΦ, όπως και η ασπιρίνη είναι μία ομάδα αντικαρκινικών φαρμάκων που μπορούν να ρυθμίζουν αρνητικά την ενεργοποίηση της ERK, ώστε να καταστείλουν τη δημιουργία και τη μετάσταση του όγκου.

3.1.5 Σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt/β-κατενίνης

Ένα άλλο σημαντικό σηματοδοτικό μονοπάτι στο οποίο επιδρά η ασπιρίνη είναι αυτό της Wnt/β-κατενίνης. Το μονοπάτι σηματοδότησης Wnt/β-κατενίνη έχει μελετηθεί ως μία σημαντική οδός μετάφρασης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης, της αύξησης και της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση και την εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου και του μαστού (115).

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού της Wnt/β-κατενίνης είναι το πρώτο βήμα σε σχεδόν όλους τους καρκίνους παχέος εντέρου και συμβαίνει μέσω της κυτταροπλασματικής συσσώρευσης της ελεύθερης β-κατενίνης (116). Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ενεργοποίηση του μονοπατιού της Wnt/β-κατενίνης είναι συνέπεια μίας μετάλλαξης στο γονίδιο της αδενωματώδους πολυποδίασης του κόλου (APC) (117). Αυτό οδηγεί σε μια «κουτσορευμένη» μορφή της πρωτεΐνης APC, η οποία έχει χάσει τη λειτουργία της να είναι μέρος του δομικού συμπλέγματος της β-κατενίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αποδόμηση της β-κατενίνης και την αυξημένη συγκέντρωση β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα, η οποία μετακινείται στον πυρήνα, όπου συνδέεται με μέλη της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων, του παράγοντα T-κυττάρων (Tcf)/παράγοντα δέσμευσης ενισχυτή λεμφοειδούς (Lef) και ενεργοποιεί τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων του Wnt, όπως της κυκλίνης D και του Myc (118). Οι Bos et al. (119) ερεύνησαν την επίδραση της ασπιρίνης στο μονοπάτι της

Wnt/ β -κατενίνης σε κυτταρικές σειρές κολο-ορθικού καρκίνου (CRC/ SW480 κύτταρα) και παρατήρησαν ότι η ασπιρίνη αναστέλλει *in vitro* την οδό της Wnt/ β -κατενίνης κατά έναν δόσο-εξαρτώμενο και χρόνο-εξαρτώμενο τρόπο. Συμπέρασμα που εξάγεται μέσα από μελέτη του TCF-υποδοχέα και την έκφραση των στόχων της Wnt/ β -κατενίνης, όπως c-Met, CD44v3, c-myc και κυκλίνης D1. (Εικόνα 10).

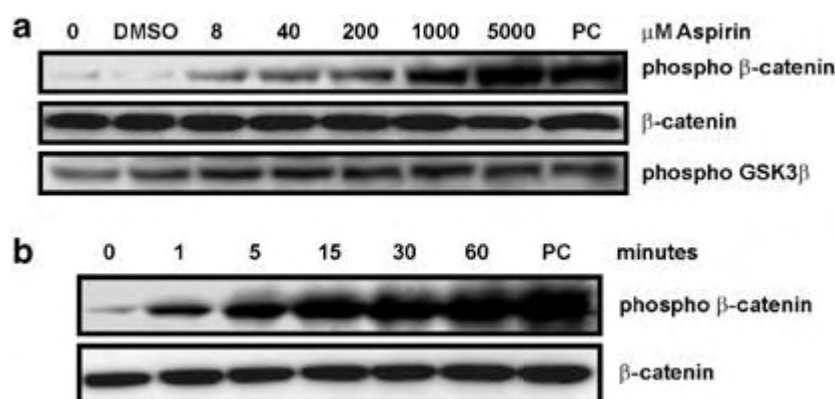


Εικόνα 10 Η ασπιρίνη αναστέλλει *in vitro* την οδό της Wnt/ β -κατενίνης κατά έναν δόσο-εξαρτώμενο και χρόνο-εξαρτώμενο τρόπο (119)

(a) η μελέτη του TCF υποδοχέα σε SW480 κύτταρα που θεραπεύτηκαν με διάφορες συγκεντρώσεις ασπιρίνης. Τα κύτταρα τροποποιήθηκαν γενετικά, είτε με pTOPFLASH, είτε με pFOPFLASH λουσιφεράση, όπως και με pCMV-*Renilla* λουσιφεράση(ως εσωτερικός μάρτυρας για την αποδοτικότητα τροποποίησης και για τη δυναμική τοξικότητα των θεραπειών). Τα κύτταρα στη συνέχεια «θεραπεύτηκαν» με ασπιρίνη για 48 ώρες. Κάθε θεραπεία έγινε εις τριπλούν και τα πειράματα επαναλήφθηκαν τουλάχιστον τρεις φορές. (b) Ανοσοαποτύπωση των SW480 κυττάρων που επωάστηκαν με 5 mM ασπιρίνης για 24, 48 και 72 ώρες. Μία χρονο-εξαρτώμενη μείωση των c-Met, CD44v3, c-myc και κυκλίνης D1 παρατηρήθηκε. (c) Ανοσοαποτύπωση Immunoblot των SW480 κυττάρων που επωάστηκαν με διάφορες συγκεντρώσεις ασπιρίνης για 72 ώρες. Μία δόσο-εξαρτώμενη μείωση στην έκφραση των c-myc και CD44v3 παρατηρήθηκε. (d) Στα αριστερά, φαίνεται η μελέτη του TCF υποδοχέα σε HCT116 κύτταρα που θεραπεύτηκαν με διάφορες συγκεντρώσεις ασπιρίνης. Στα δεξιά, από ανοσοαποτύπωση HCT116 κυττάρων που επωάστηκαν με 5 mM ασπιρίνης για 24, 48 και 72 ώρες, φαίνεται μία χρονο-εξαρτώμενη μείωση των c-Met και κυκλίνης D1.

Η ασπιρίνη φαίνεται να επιτυγχάνει την αναστολή του μονοπατιού διεγείροντας τη φωσφορυλίωση της β -κατενίνης στις θέσεις της σερίνης 41 (Ser41) και θρεονίνης 45 (Thr45), που έχει σαν συνέπεια την ουβικωτίωση της και στη συνέχεια την

αποδόμηση της από το 26S πρωτεόσωμα. Μ' αυτόν τον τρόπο η φωσφορυλίωση της β-κατενίνης αποτελεί καθοριστικό σημείο για τον τερματισμό της σηματοδότησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνης. Σε μελέτη σε SW480 καρκινικά κύτταρα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 11, η φωσφορυλίωση της β-κατενίνης επηρεάζεται από την ασπιρίνη κατά έναν δόσο-εξαρτώμενο (Εικόνα 11a) και χρόνο-εξαρτώμενο (Εικόνα 11b) τρόπο. Η επώαση των κυττάρων με διαφορετικές δόσεις ασπιρίνης αυξάνει την φωσφορυλιωμένη β-κατενίνη και η αύξηση συνδέεται με την αύξηση της συγκέντρωσης της ασπιρίνης, ενώ είναι ανεξάρτητη από την φωσφορυλίωση της GSK3β (μία κινάση που η δραστηριότητα της ρυθμίζεται από την φωσφορυλίωση της) (Εικόνα 11a).



Εικόνα 11 (119)

Η ασπιρίνη οδηγεί σε αυξημένη φωσφορυλίωση της β-κατενίνης στις θέσεις της σερίνης 41 και θρεονίνης 45. (a) Η ανοσοαποτύπωση των SW480 κυττάρων που θεραπεύτηκαν με DMSO (0.5%), με διάφορες συγκεντρώσεις ασπιρίνης και τον αναστολέα φωσφατάσης Calyculin A (50 nM) ως θετικό κοντρόλ (PC) για 60 λεπτά χρησιμοποιώντας αντισώματα εναντίον της φωσφορυλιωμένης β-κατενίνης, της φωσφορυλιωμένης GSK3β (Ser9, Ser21) και β-κατενίνης. (b) ανοσοαποτύπωση των SW480 κυττάρων με 5 mM ασπιρίνη σε διάφορους χρόνους δείχνει μία αύξηση στη φωσφορυλίωση της β-κατενίνης.

Στην πραγματικότητα, η ασπιρίνη σε μία πολύ υψηλή συγκέντρωση (που δεν επιτυγχάνεται ούτε με τις με μεγάλες αντιφλεγμονώδεις δόσεις) αναστέλλει την ενζυμική δραστηριότητα της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 2A (PP2A), μιας πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη ρύθμιση της φωσφορυλίωσης της β-κατενίνης. Αυτή η επίδραση της ασπιρίνης μέσω της αναστολής της PP2A αυξάνει τα επίπεδα φωσφορυλίωσης της β-κατενίνης και της αποδόμησης της, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της σηματοδοτικής οδού της Wnt/β-κατενίνης (19).

Σε μία άλλη μελέτη σε καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου αποδείχθηκε ότι η ασπιρίνη προκαλεί μέσω της κασπάσης πρωτεόλυση των μεταγραφικών παραγόντων Sp1, Sp3 και Sp4, οι οποίοι σχετίζονται με την καταστολή γονιδίων που εμπλέκονται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την κυτταρική επιβίωση (120).

3.1.6 Σηματοδοτικό μονοπάτι AMPK/mTOR

Επίσης, έχει μελετηθεί η επίδραση της ασπιρίνης στο σηματοδοτικό μονοπάτι AMPK/mTOR. Η AMP-ενεργοποιούμενη πρωτεϊνική κινάση (AMPK) έχει ένα σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ενέργειας του κυττάρου και ενεργοποιείται σε

συνθήκες στρες, όπως ισχαιμία, υποξία, έλλειψη γλυκόζης και άσκηση (121). Η ενεργοποίηση της AMPK ενεργοποιεί την οξείδωση λιπαρών οξέων για την παραγωγή μεγαλύτερης ποσότητας ATP, ώστε να ανταποκριθεί στις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις και αναστέλλει τις αναβολικές οδούς που απαιτούν την κατανάλωση ATP. Η AMPK έχει συνδεθεί με την καρκινογένεση καθώς φαίνεται να συμμετέχει ενεργά στη ρύθμιση διάφορων οδών που εμπλέκονται στην ενδοκυττάρια πρόοδο του όγκου (122), όπως του p53, της συνθετάσης λιπαρών οξέων (FASN) και του mTOR. Ο mTOR ρυθμίζει την κυτταρική επιβίωση και το μεταβολισμό (123,124) και κατέχει έναν κρίσιμο σηματοδοτικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου. Σχεδιάστηκαν λοιπόν μελέτες σε καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου (CRC) και παρατηρήθηκε ότι mM συγκεντρώσεις ασπιρίνης μείωσαν *in vitro* τη σηματοδότηση του mTOR, αναστέλλοντας τις S6K1 και 4E-BP1, που ενεργοποιούν το μονοπάτι του mTOR (124). Η ασπιρίνη αλλάζει, επίσης, την αναλογία νουκλεοτιδίων και ενεργοποιεί την AMPK σε CRC κύτταρα. Η αναστολή του mTOR από την ασπιρίνη παρατηρήθηκε και *in vivo* σε ανθρώπους με καρκίνο παχέος εντέρου που έλαβαν 600 mg ασπιρίνη μία φορά την ημέρα για μία εβδομάδα και βρέθηκε στον βλεννογόνο του ορθού μειωμένη φωσφορυλίωση των S6K1 και S6, που αποτελεί σημαντικό ερέθισμα για την ενεργοποίηση της σηματοδότησης του mTOR (124). Από την άλλη, το σαλικυλικό (σε μία συγκέντρωση 1-3 mM, που επιτυγχάνεται μετά από χορήγηση ασπιρίνης σε αντιφλεγμονώδη δόση) προκαλεί άμεση ενεργοποίηση της AMPK, αναστέλλοντας την αποφωσφορυλίωση της στη θέση της θρεονίνης 172 (Thr172) και εμποδίζει την απενεργοποίηση της με την αναστολή της πρωτεΐνης φωσφατάσης-2Ca (125).

3.1.7 Ρύθμιση της γλυκόλυσης

Ένας άλλος μηχανισμός μέσω του οποίου η ασπιρίνη επιδρά στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό είναι μέσω της ρύθμισης της γλυκόλυσης. Η ασπιρίνη και ο κύριος μεταβολίτης της, το σαλικυλικό, αναστέλλουν τη δραστηριότητα της 6-φωσφοφρουκτο-κινάσης, ένα ένζυμο κλειδί στη ρύθμιση της γλυκόλυσης. Μ' αυτό τον τρόπο η ασπιρίνη προκαλεί μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (126).

3.1.8 Άλλοι στόχοι ακετυλίωσης της ασπιρίνης

Η ασπιρίνη απορροφάται άθικτη από τον γαστρεντερικό σωλήνα και στη συνέχεια υδρολύεται σε οξικό και σαλικυλικό οξύ στο πλάσμα ή περνώντας από το ήπαρ ή άλλα όργανα (127). Η ακετυλομάδα της ασπιρίνης έχει τη δυνατότητα να ακετυλιώνει κι άλλες πρωτεΐνες πέρα από την κυκλοξυγονάση, όπως έχει αποδειχθεί σε πειράματα με ραδιοσημασμένη ³H ή ¹⁴C ασπιρίνη. Η ασπιρίνη ακετυλιώνει την αλβουμίνη ορού και το ιωδογόνο τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (128, 129). Η ασπιρίνη επίσης ακετυλιώνει και άλλες πρωτεΐνες, ένζυμα, ορμόνες αλλά και βιομόρια, όπως την αιμοσφαιρίνη, το DNA, RNA, ιστόνες, την τρανσγλουταμινάση (130, 131). Μία μελέτη σε ποντικούς με ραδιοσημασμένη ³H ή ¹⁴C ασπιρίνη έδειξε ότι η ακετυλομάδα της ασπιρίνης μπορεί να συνδεθεί σε πρωτεΐνες στον στόμαχο, στο ήπαρ, στον νεφρό και στον μυελό των οστών, καταδεικνύοντας ότι η ακετυλομάδα μπορεί να ταξιδέψει αρκετά μακριά και να φθάσει διάφορα όργανα (132).

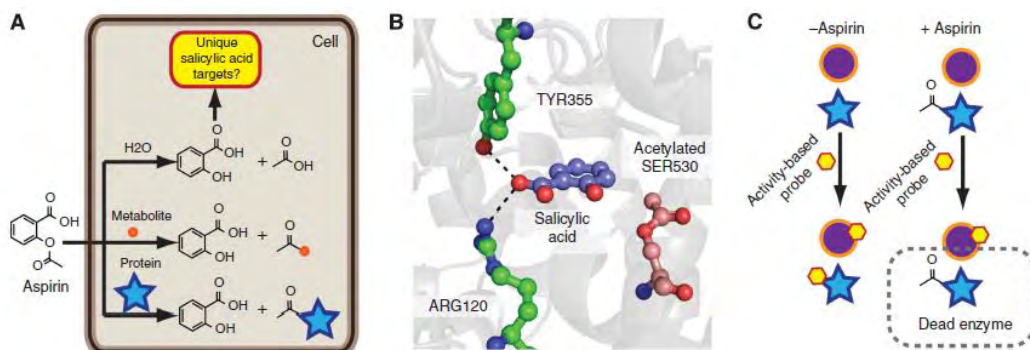
Οι Alfonso et al έδειξαν ότι η ασπιρίνη ακετυλιώνει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 στη θέση της λυσίνης 382 σε MDA-MB-231 κυτταρικές σειρές καρκίνου μαστού. Αυτή η επίδραση συσχετίστηκε με αυξημένη σύνδεση της p53 στο DNA και αυξημένη έκφραση των δύο γονιδίων στόχου της, p21CIP1 και Bax. Αλλά και σε άλλες κυτταρικές σειρές έχει παρατηρηθεί μετάλλαξη της p53 από την ακετυλίωση

της, χωρίς όμως να είναι σαφές αν έχει επίδραση στην λειτουργική της δραστηριότητα. Πιθανά η ακετυλίωση από την ασπιρίνη της μεταλλαγμένης p53 επανενεργοποιεί την ογκοκατασταλτική της δράση και έτσι περιορίζεται η αύξηση των καρκινικών κυττάρων(133). Δεδομένου ότι οι μεταλλάξεις της p53 βρίσκονται περίπου στο 50% όλων των τύπων καρκίνου, η δράση της ασπιρίνης σε αυτή αποτελεί σημαντικό εύρημα (36). Σε μία άλλη μελέτη, σε HCT15 κύτταρα αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου, αποδείχθηκε ότι η ασπιρίνη είχε τη δυνατότητα να ακετυλιώσει 120 πρωτεΐνες, μεταξύ των οποίων ένζυμα που συμμετέχουν σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια, δομικές πρωτεΐνες, μεταφραστικές πρωτεΐνες, ιστόνες, μιτοχονδριακές πρωτεΐνες. Οι αλλαγές αυτές στις ιστόνες μπορεί να φορτίσουν ουδέτερα τα κατάλοιπα των βάσεων λυσίνης, να αλλάξουν τη στερεοδομή της χρωματίνης και τη μεταγραφή γονιδίων (134).

Μία άλλη κοινή παρατήρηση πολλών μελετών ότι η ασπιρίνη είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση του καρκίνου του παχέος εντέρου πιθανά εξηγείται από το γεγονός ότι τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα εκτίθενται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις «ακέραιης» ασπιρίνης, που οδηγεί σε ακετυλίωση των πρωτεϊνών του γαστρεντερικού σωλήνα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με αυτές που βρίσκονται σε απομακρυσμένα όργανα ή ιστούς (36).

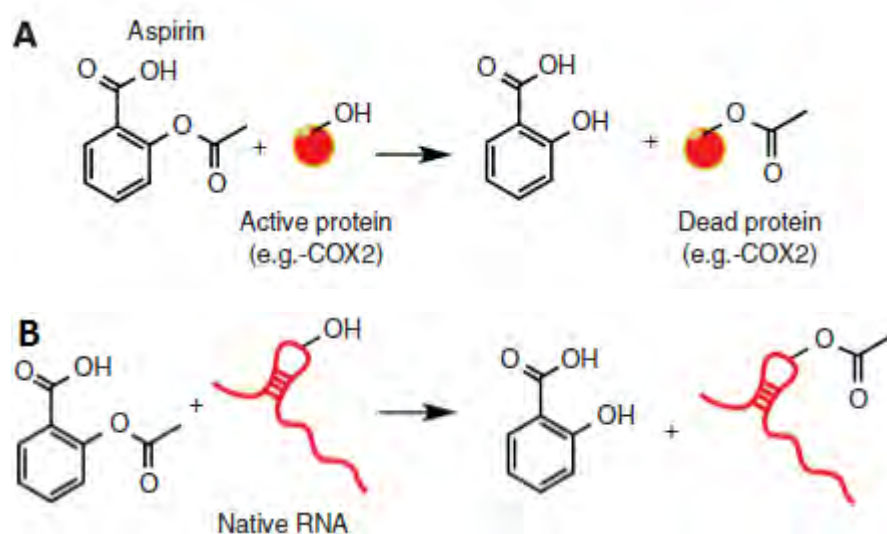
3.1.9 Αλληλεπίδραση της ασπιρίνης με μικρά ουδέτερα μόρια

Πολλά ουδέτερα μόρια που βρίσκονται σε φυτικά και βακτηριακά κύτταρα μπορούν να αλληλεπιδρούν ως ηλεκτρόφιλα. Η αλληλεπίδραση με αντιδρώντα μικρά μόρια, συμπεριλαμβανομένου κυτταρικούς μεταβολίτες, κατεστραμμένους μεταβολικούς μεσολαβητές ή εξωγενείς παράγοντες μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα τη δραστική αλλαγή των βασικών κυτταρικών διαδικασιών, οδηγώντας τελικά σε αλλαγές στον κυτταρικό φαινότυπο. Αν και τέτοιες αλληλεπιδράσεις έχουν παρατηρηθεί αρκετό καιρό, η επίδραση τους στη βιολογία του καρκινικού κυττάρου πρόσφατα μελετήθηκε λεπτομερώς. Όταν η ασπιρίνη εισέρχεται στο κύτταρο, ένα σημαντικό μέρος της θα υδρολυθεί αντιδρώντας με υγρό διαλύτη (H_2O) (Εικόνα 12). Αυτή η αντίδραση παράγει υψηλές συγκεντρώσεις σαλικυλικού οξέος στο κύτταρο, που μπορεί να αλληλεπιδράσει με κυτταρικά μόρια και να διαταράξει την δραστηριότητα τους. Μία τέτοια αλληλεπίδραση έχει περιγραφεί με τον NF-kB, έναν σημαντικό μεταγραφικό παράγοντα. Εκτός από τις υδρολυτικές δράσεις, πολλοί ενεργοί μεταβολίτες μπορούν επίσης να αντιδρούν με την ασπιρίνη. Πρόσφατες ενδείξεις δείχνουν ότι η είσοδος των ηλεκτρόφιλων στο κύτταρο μπορεί να μεταβάλλει την ενζυμική δραστηριότητα, επηρεάζοντας την αντιδραστικότητα της λυσίνης και της κυστίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτών των μορίων επαυξάνονται με τη σύνδεση τους σε ενεργείς θέσεις. Αυτό είναι παρόμοιο με τον ρόλο της ασπιρίνης να αναστέλλει τα ένζυμα της κυκλοξυγονάσης. Μ' αυτόν τον τρόπο τα πρωτεϊνώματα και τα κύτταρα εκτίθενται στις συγκεντρώσεις της ασπιρίνης, επιτρέποντας την να αντιδρά με πρωτεϊνικές αλυσίδες ομοιοπολικά. Τα δραστικά άκρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ερευνηθεί η αντιδραστικότητα των ενεργών θέσεων των ουδετεροφίλων. Έτσι μπορούν να αναγνωριστούν θέσεις πρωτεϊνών και ενζύμων, των οποίων η δράση αλλάζει εξαιτίας της ασπιρίνης. Η ασπιρίνη μπορεί να συνδέεται στα ενεργά μέρη των ενζύμων και να αλλάζει τις ουδετεροφιλικές λειτουργικές ομάδες. Για παράδειγμα, στην κυκλοξυγονάση-1 η ασπιρίνη ακετυλιώνει την σερίνη 530, καθιστώντας το ένζυμο ανενεργό. Η ασπιρίνη ακετυλιώνει ενεργείς θέσεις ουδετεροφιλικών αμινοξέων. Μετά η δεξαμενή πρωτεϊνών επωάζεται με τα δραστικά άκρα να αποκαλύψουν καταλυτικά ανενεργές λειτουργικές ομάδες, μέσω των νεκρών ενζύμων. (Εικόνα 12c). (36)



Εικόνα 12 Χημική αντιδραστικότητα της ασπιρίνης (Α) Έυκολη είσοδος της ασπιρίνης στο κύτταρο (Β) Σύνδεση με τις ενεργείς θέσεις των ενζύμων και τροποποίηση ομάδων (C) Θέσεις ακετυλίωσης στην ασπιρίνη (36).

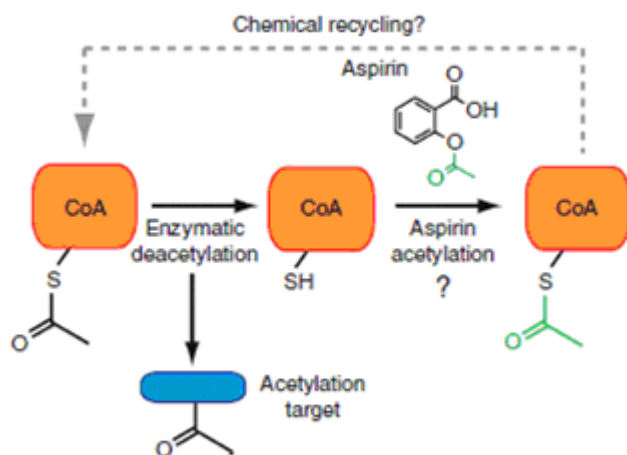
Πολλές μελέτες αποδεικνύουν την αλληλεπίδραση της ασπιρίνης με πρωτεΐνες, μέσω δομικών αλλαγών που αυξάνουν της συγγένεια της ασπιρίνης είτε για αποκλεισμό των ενζυματικών μετατροπών, είτε για ακετυλίωση των λειτουργικών ομάδων των πρωτεϊνών, καθιστώντας τις ενζυματικά ανενεργείς. (Εικόνα 13Α). Ωστόσο, η ασπιρίνη φαίνεται να αλληλεπιδρά και με άλλα κυτταρικά μόρια, όπως είναι το RNA. Το RNA αποτελεί ένα μεγάλο μέρος της μάζας του κυττάρου και φιλοξενεί 2'-OH-ομάδες στο μόριο του, που του προσδίδουν μία σημαντική αντιδραστική ικανότητα με χημικές ενώσεις με ηλεκτρόφιλα κέντρα, όπως η ασπιρίνη. Η σύνδεση της ασπιρίνης στο RNA και η ακετυλίωση της 2'-OH ομάδας του αλλάζει τη σύνθεση του γονιδίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή μιας άλλης ισομορφής RNA και μιας άλλης πρωτεΐνης (24). (Εικόνα 13B). Η 2'-OH ομάδα έχει κύριο ρόλο στη δομή και τη λειτουργία του RNA. Η ακετυλίωση της 2'-OH μπορεί να αλλάξει την ικανότητα του RNA να «διπλώσει» σωστά, να αποκτήσει δηλαδή την τελική του διαμόρφωση στο χώρο. Επίσης, οι 2'-OH ομάδες του RNA συμβάλλουν στην ικανότητα του RNA να αναγνωρίζει πρωτεΐνες και έτσι η ακετυλίωση τους από την ασπιρίνη μπορεί να επηρεάσει αυτή την ιδιότητα του να αντιλαμβάνεται τις πρωτεΐνες γύρω του που θα μπορούσε να συνδεθεί (36).



Εικόνα 13 Αντιδραστικότητα της ασπιρίνης με το RNA (Α) Ακετυλίωση των λειτουργικών ομάδων των πρωτεϊνών, καθιστώντας τις ενζυματικά ανενεργείς (Β) Η σύνδεση της ασπιρίνης στο RNA και η ακετυλίωση της 2'-OH ομάδας του αλλάζει

τη σύνθεση του γονιδίου, με αποτέλεσμα την παραγωγή μιας άλλης ισομορφής RNA και μιας άλλης πρωτεΐνης (36)

Μικρά μόρια, μεταβολίτες που βρίσκονται σε ελάχιστες συγκεντρώσεις μέσα στο κύτταρο, αποτελούν επίσης στόχο της ασπιρίνης. Παρά τη μικρή τους κυτταρική συγκέντρωση, οι μεταβολίτες αυτοί έχουν μεγάλη σημασία, καθώς τροποποιούνται από την αλληλεπίδραση τους με καρκινογόνα. Ένα τέτοιο μικρομόριο είναι το ακέτυλο-συνένζυμο Α (ακετυλ-CoA), ένα μόριο σημαντικό και γνωστό κυρίως από τη συμμετοχή του στον κύκλο του Krebs, που δρα μεταφέροντας τα δύο μόρια άνθρακα μέσω της ακετυλομάδας του στο κυτταρικό οξύ, συμβάλλοντας καθοριστικά σε αυτή τη σπουδαία μεταβολική οδό. Ενώ, άλλη μία σημαντική λειτουργία του ακετυλ-CoA είναι η ρύθμιση της κατάστασης της χρωματίνης και κατ' επέκταση της μεταγραφής (135). Η ακετυλίωση του ακετυλ-CoA μπορεί να αλλάξει την έκφραση γονιδίων μέσω της ανακύκλωσής του μέσα στο κύτταρο, που μπορεί να λειτουργήσει ως υπόστρωμα για τις ακετυλο-τρανσφεράσες. (Εικόνα 14). Η απορρύθμιση της ακετυλίωσης πρωτεϊνών και μεταβολικών παραγόντων έχει χαρακτηριστεί ως σημαντική διαδικασία στη καρκινογένεση, γι' αυτόν τον λόγο η αναγνώριση των στόχων της ασπιρίνης και των μεταβολών στη λειτουργία τους, που αυτή επιφέρει, μπορεί να καταδείξει τη θέση της ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου (136).



Εικόνα 14 Ακετυλίωση του ακετυλ-CoA από την ασπιρίνη και η διατήρηση των επιπέδων του στο κύτταρο μέσω ανακύκλωσης (36)

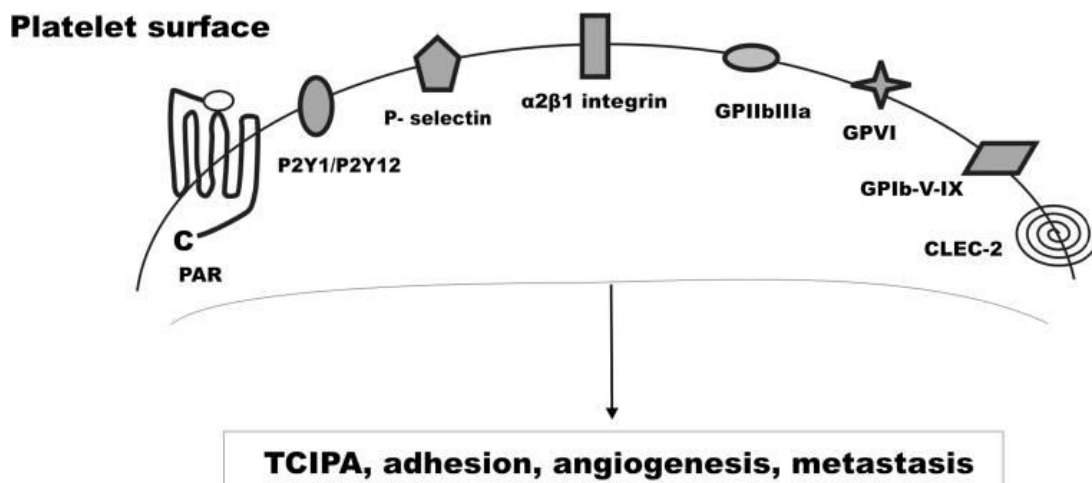
3.1.10 Αντιαμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και καρκινογένεση

Το αιμοπετάλιο είναι ένα ευαίσθητο κύτταρο με πολυδύναμη φύση. Όπως είναι γνωστό τα αιμοπετάλια είναι μικρά (2-3μm), απύρρηνα, δισκοειδή κύτταρα στο περιφερικό αίμα, προέρχονται από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών και ζουν στην κυκλοφορία για 5-10 ημέρες, οπότε αποσύρονται μέσω του σπλήνα. Η δομή τους, τους επιτρέπει την αλλαγή σχήματος, την προβολή ψευδοποδίων και την εξωκύττωση των αποθηκευμένων πρωτεϊνών από τα κοκκία τους κατά την ενεργοποίησή τους (137). Ο πολύτιμος ρόλος τους στην αιμόσταση είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι τα πολύπλοκα και πολυάριθμα αυτά κύτταρα διαθέτουν πληθώρα διαφορετικών μορίων στα κοκκία τους και εκφράζουν διαφορετικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους που συνεισφέρουν στη φλεγμονή, την εξέλιξη του καρκίνου και τη μετάσταση (138).

Η συμμετοχή του αιμοπεταλίου στην ογκογένεση είναι ένα τρέχον πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος αν και έχει αναδειχθεί από το παρελθόν. Ήδη από το 1865 ο Armand Trousseau διαπιστώνει ότι η μεταναστευτική φλεβοθρόμβωση μπορεί να υποκρύπτει μία λανθάνουσα αγγειακή κακοήθεια (137, 139), ενώ το 1968 οι Gasic et al παρατηρούν ότι η πρόκληση θρομβοπενίας αποτρέπει τις πνευμονικές μεταστάσεις σε ποντίκια με κακοήθη ασκίτη (140).

Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα αιμοπετάλια αποτελεί προϋπόθεση για την αιματογενή διασπορά του όγκου. Μετά την είσοδο τους στη συστηματική κυκλοφορία, τα καρκινικά κύτταρα ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια προκειμένου αυτά να δημιουργήσουν ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον. Τα αιμοπετάλια προστατεύουν τα καρκινικά κύτταρα από δυνάμεις απόσχισης και την επίθεση των κυττάρων φυσικών φονέων (NK-κύτταρα), μέσω των κυτταροκινών που εκκρίνουν στρατολογούν μυελικά κύτταρα και μεσολαβούν τη δημιουργία εμβόλων καρκινικών κυττάρων-αιμοπεταλίων στο αγγειακό τοίχωμα. Στη συνέχεια, αυξητικοί παράγοντες μεσολαβούμενοι από αιμοπετάλια προσδίδουν έναν μεσεγγυματικό φαινότυπο στα καρκινικά κύτταρα και έτσι το αγγειακό ενδοθήλιο είναι πλέον προσβάσιμο σε αυτά, με αποτέλεσμα τη διήθηση σε απομακρυσμένα όργανα. Επίσης, οι μεσολαβούμενοι από τα αιμοπετάλια αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στο ρόλο των αιμοπεταλίων στη μετάσταση, που μεσολαβείται από μόρια προσκόλλησης ή υποδοχείς, όπως η Ρ-σελεκτίνη, η ιντεγκρίνη $\alpha\text{IIb}\beta\text{III}$, ή από υποδοχείς ενεργοποιούμενους από τα αιμοπετάλια, όπως ο P_2Y_{12} και ο PAR-1 (protease-activated receptor-1), ή από αυξητικούς παράγοντες που προέρχονται από τα αιμοπετάλια (138). Πρόσφατα, μελετήθηκε ο ρόλος των υποδοχέων ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) και ειδικότερα της γλυκοπρωτεΐνης VI (GPVI), $\text{Fc}\gamma\text{RIIa}$ και του υποδοχέα τύπου- C-προσομοιάζοντος της λεκτίνης (CLEC-2) και αποκαλύφθηκαν νέοι μηχανισμοί με τους οποίους συμβάλλουν αυτοί οι υποδοχείς αιμοπεταλίων στη μεταστατική διασπορά και στις σχετιζόμενες με τον όγκο θρομβώσεις (138). Επίσης, αναγνωρίστηκε η ικανότητα των αιμοπεταλίων να συσσωρεύουν καρκινικά κύτταρα (TCIPA, Tumor Cell Induced Platelet Aggregation), καθώς τα καρκινικά κύτταρα παράγουν μόρια όπως TF, ADP, θρομβίνη, καθεψίνη- Β που συνδέονται στους υποδοχείς επιφανείας των αιμοπεταλίων και τα ενεργοποιούν κι εκείνα με τη σειρά τους δημιουργούν έναν μανδύα που περιβάλλει τα καρκινικά κύτταρα προστατεύοντας τα από τα αμυντικά συστήματα του οργανισμού (141).



Εικόνα 15. Υποδοχείς αιμοπεταλίων και μόρια που συνεισφέρουν στην καρκινική διασπορά.(142)

Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με κακοήθεια εμφανίζουν μία αύξηση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, γεγονός που όπως είναι γνωστό συμβάλλει στην πρόοδο και τη μετάσταση του όγκου (143).

Ισχυρές ενδείξεις υπάρχουν για την αντικαρκινική δράση του αναστολέα των COX-1 και -2, της ασπιρίνης, μέσω της διαταραχής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων αναστέλλοντας το σχηματισμό θρομβοξάνης και προσταγλανδινών (144). Η έκφραση των COX-1 και COX-2 εξαρτάται από τον τύπο των κυττάρων, έτσι ενδοθηλιακά και καρκινικά κύτταρα εκφράζουν την COX-2, ενώ τα αιμοπετάλια εκφράζουν την COX-1 (145). Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ασπιρίνης σε χαμηλές δόσεις αποδεικνύει τον κρίσιμο ρόλο της αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στις αντικαρκινικές επιδράσεις του φαρμάκου (146). Η ασπιρίνη αναστέλλει την παραγωγή των προστανοειδών μέσω της μη αναστρέψιμης ανστολής των COX-1 και COX-2 ακόμη και σε χαμηλές δόσεις των 100mg ανιχνεύεται στη συστηματική κυκλοφορία (περίπου 4Μμ) (146). Ωστόσο, η ασπιρίνη έχει έναν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής 20 λεπτών, όταν χορηγείται 1 φορά ημερησίως και γι' αυτό έχει μία προτίμηση για την αναστολή της COX-1 στα απύρνηνα αιμοπετάλια, καθιστώντας τα ανίκανα να συνθέσουν πρωτεΐνες de novo. Η μη αναστρέψιμη αναστολή της COX-1 των αιμοπεταλίων, που διαρκεί καθόλο το μεσοδιάστημα επαναχορήγησης του φαρμάκου, προκαλεί σχεδόν πλήρη (97%) αναστολή της σύνθεσης θρομβοξάνης A₂. Την παραπάνω ιδιότητα δεν την έχει κανένα άλλο ΜΣΑΦ (146). Από τα πειραματικά δεδομένα είναι δύσκολο να γίνει ξεκάθαρο ποιες επιδράσεις της ασπιρίνης αποδίδονται σε μία από τις δύο ισομορφές του ενζύμου της κυκλοξυγονάσης και ποιος είναι ο ακριβής μηχανισμός αντικαρκινικής της δράσης. Υπάρχει η υπόθεση ότι η αναστολή της COX-2 από την ασπιρίνη συμμετέχει στην αντικαρκινική της δράση μέσω της προ-αποπτωτικής και αντι-πολλαπλασιαστικής της επίδρασης, αλλά υπάρχει το παράδοξο φαινόμενο ότι η ασπιρίνη σε χαμηλές δόσεις επιτυγχάνει την αντικαρκινική της δράση, ενώ δεν παρατηρούνται οι παραπάνω δράσεις της. Έτσι, με βάση και τα παραπάνω δεδομένα για τη συμβολή των αιμοπεταλίων στην εξέλιξη και μετάσταση του όγκου, ακούγεται λογική η ύπαρξη ενός μηχανισμού αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης που σχετίζεται την αντιαιμοπεταλιακή της δράση, η οποία μεσολαβείται από την αναστολή της COX-1 (142). Τα αιμοπετάλια, όπως προαναφέραμε, συμβάλλουν στη μεταστατική διασπορά του όγκου μέσω άμεσων ή

έμμεσων αλληλεπιδράσεων με τα καρκινικά κύτταρα (142). Έτσι, αφού η ασπιρίνη μπορεί να επάγει την απόπτωση των αιμοπεταλίων μέσω της ενεργοποίησης της κασπάσης-3 (142), ο προληπτικός της ρόλος έναντι του καρκίνου μπορεί να εξηγηθεί με επιγενετικές αλλαγές που συμβαίνουν στα καρκινικά κύτταρα και επάγονται από τα αιμοπετάλια. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στο έντερο μπορεί να οδηγήσει σε τοπική φλεγμονή και κυτταρική μεταλλαγή (142). Ερευνητικά δεδομένα σε καρκινικές κυτταρικές σειρές *in vitro* αποδεικνύουν ότι η αντικαρκινική επίδραση της ασπιρίνης σχετίζεται με την επιρροή της στη σχέση αιμοπεταλίων καρκινικών κυττάρων. Η επώαση HT29 ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου παχέος εντέρου με αιμοπετάλια επάγει το μετασχηματισμό των καρκινικών κυττάρων από επιθηλιακά προσομοιάζοντα κύτταρα σε μεσεγχυματικά προσομοιάζοντα κύτταρα, το οποίο είναι απαραίτητο βήμα για τη διασπορά του καρκίνου (142). Η αυξημένη κινητικότητα των καρκινικών κυττάρων ήταν αποτέλεσμα της προς τα κάτω ρύθμιση της E-καντερίνης και της προς τα πάνω ρύθμισης του μεταγραφικού παράγοντα Twist. Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα ενίσχυσαν την ικανότητα των αιμοπεταλίων να συσσωρεύονται. Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφηκαν σε κυτταρικές σειρές καρκίνου ωοθηκών, SK-OV-3, όπου τα αιμοπετάλια αύξησαν τη διεισδυτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων, επάγοντας το μετασχηματισμό τους σε κύτταρα με μεσεγχυματικά χαρακτηριστικά (142), ωστόσο αυτή η ικανότητα μπορούσε να ανασταλθεί από την ασπιρίνη. Η έγχυση HT29 εκτεθειμένων σε αιμοπετάλια κυττάρων στη φλέβα της ουράς εξανθρωπισμένων, ανοσο-ανεπαρκών ποντικών είχε ως αποτέλεσμα την υψηλότερη επίπτωση πνευμονικών μεταστάσεων και αυτή η επίδραση συσχετίστηκε με αυξημένη σύνθεση θρομβοξάνηςA2, που παράγεται κυρίως από τα αιμοπετάλια. Ενώ, η χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης κατάφερε να εμποδίσει την υψηλή επίπτωση πνευμονικών μεταστάσεων από HT29 εκτεθειμένων σε αιμοπετάλια έναντι έγχυσης HT29 εκτεθειμένων σε αιμοπετάλια χωρίς θεραπεία με ασπιρίνη και αυτή η επίδραση συσχετίστηκε με μειωμένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (146). Η αναστολή της COX-1 των αιμοπεταλίων από την ασπιρίνη απέτρεψε τις αλλαγές *in vitro* και μείωσε το μεταστατικό ρυθμό *in vivo* (142).

3.2 Ο ρόλος της ασπιρίνης στον καρκίνο: Δεδομένα Κλινικών Μελετών

3.2.1 Ασπιρίνη και καρκίνος παχέος εντέρου: αποτελέσματα κλινικών ερευνών

Αρχικά, επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης εξήγαγαν αποτελέσματα για την χημειοπροστατευτική δράση της ασπιρίνης στον καρκίνο παχέος εντέρου. Σε μελέτες ασθενών- μαρτύρων και κοόρτης φάνηκε ότι η χρήση της ασπιρίνης συσχετίστηκε με περίπου 50% μείωση στην επίπτωση και τη θνησιμότητα του καρκίνου παχέος εντέρου, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες (144). Ωστόσο, αυτό το όφελος παρατηρήθηκε μετά από τουλάχιστον δεκαετή καθημερινή χρήση ασπιρίνης (147).

Οι Rothwell et al (147), σχεδίασαν μία μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών (που πληρούσαν τα κριτήρια: τουλάχιστον χίλιοι συμμετέχοντες και τουλάχιστον 2, 5 έτη χορήγησης ασπιρίνης) και ήταν αρχικά σχεδιασμένες για να μελετήσουν την επίδραση της ασπιρίνης στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, τόσο σε ασθενείς με χαμηλό (n=10.224), όσο και με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (n =3.809). Από τα δεδομένα αυτής της μετα-ανάλυσης εκτιμήθηκε η επίδραση της ασπιρίνης στον κίνδυνο του καρκίνου παχέος εντέρου για 20 έτη, κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας των μελετών. Το 2,8% (391/14.033)

εμφάνισε καρκίνο παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 18,3 ετών. Η χορήγηση ασπιρίνης μείωσε τον εικοσαετή κίνδυνο νόσησης και θνησιμότητας από καρκίνο παχέος εντέρου (hazard ratio [HR] επίπτωσης 0,76, 0,60-0,96, $p=0,02$ /HR θνησιμότητας 0,65, 0,48-0,88, $p=0,005$), αλλά όχι στον καρκίνο του ορθού (HR επίπτωσης 0,90, 0,63-1,30, $p=0,58$ / HR θνησιμότητας 0,80, 0,50-1,28, $p=0,35$). Επίσης, η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου στο εγγύς κόλον (HR επίπτωσης 0,45, 0,28-0,74, $p=0,001$ / HR θνησιμότητας 0,34, 0,18-0,66, $p=0,001$), αλλά όχι στο άπω τμήμα του κόλου (HR επίπτωσης 1,10, 0,73-1,64, $p=0,66$ /HR θνησιμότητας 1,21, 0,66-2,24, $p=0,54$ / για τη διαφορά επίπτωσης $p=0,04$, για τη διαφορά θνησιμότητας $p=0,01$). Το όφελος από την καθημερινή χορήγηση ασπιρίνης φαίνεται να αυξάνεται με τη διάρκεια της θεραπείας. Έτσι η χορήγηση ασπιρίνης για πέντε χρόνια ή περισσότερο μείωσε τον κίνδυνο του καρκίνου στο εγγύς κόλον κατά 70% (HR επίπτωσης 0,35, 0,20-0,63/ HR θνησιμότητας 0,24, 0,11-0,52, και στα δύο $p<0,0001$) και επίσης μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου του ορθού (HR επίπτωσης 0,58, 0,36-0,92, $p=0,02$ / HR θνησιμότητας 0,47, 0,26-0,87, $p=0,01$). Επίσης, δεν υπήρχε αύξηση στο όφελος με δόσεις ασπιρίνης μεγαλύτερες των 75mg ημερησίως, ενώ παρατηρήθηκε μία μείωση 1,76% (0,61-2,91; $p=0,001$) στον εικοσαετή κίνδυνο για θανατηφόρο καρκίνο παχέος εντέρου μετά από θεραπεία με 75-300 mg ημερησίως για πέντε έτη. Ωστόσο, ο κίνδυνος θανατηφόρου καρκίνου παχέος εντέρου ήταν υψηλότερος στη δόση ασπιρίνης 30 mg έναντι 283 mg ημερησίως σε μακροχρόνια παρακολούθηση (odds ratio 2,02, 0,70-6,05, $p=0,15$). Συμπερασματικά, η θεραπεία με ασπιρίνη σε δοσολογία τουλάχιστον 75mg ημερησίως μείωσε τον εικοσαετή κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου κατά 24% και τη σχετιζόμενη θνησιμότητα κατά 35%, με μεγαλύτερο όφελος όσο μεγαλύτερη ήταν η διάρκεια θεραπείας και καλύτερα αποτελέσματα στο εγγύς κόλον (148).

Το επόμενο έτος, οι Rothwell et al (149) μελέτησαν την επίδραση της ασπιρίνης στη θνησιμότητα από όλα τα είδη καρκίνου, συμπεριλαμβάνοντας δεδομένα από 8 τυχαιοποιημένες μελέτες κι ένα συνολικό αριθμό 22.570 ασθενών, που ελάμβαναν ασπιρίνη καθημερινά για την πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η θεραπεία με ασπιρίνη σε δόση 75-1200 mg/ ημέρα συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου από κάθε τύπο καρκίνου κατά 21% και αυτό το όφελος παρατηρήθηκε μόνο μετά από πέντε χρόνια παρακολούθησης. Στις 6 από τις 8 μελέτες, οι ασθενείς που ήταν στο σκέλος που ελάμβανε ασπιρίνη εμφάνισαν μειωμένο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο παχέος εντέρου (HR 0,41, 95% CI 0,17-1,00, $P=0,05$), 5 χρόνια μετά την έναρξη της χορήγησης ασπιρίνης. Ωστόσο, στις 2 μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες με υγιή άτομα (150, 151), η ασπιρίνη (325 mg και 100 mg αντίστοιχα) δεν μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου στατιστικά σημαντικά. Η παραπάνω παρατήρηση πιθανά εξηγείται από το σχεδιασμό των μελετών, όπως ανεπαρκές διάστημα θεραπείας και παρακολούθησης, παρήμερο σχήμα χορήγησης, καθώς μικρότερη δόση ασπιρίνης (50 mg) φάνηκε να είναι αποτελεσματική στις μετα-αναλύσεις τους (147).

Σε μία συστηματική ανασκόπηση 29 μελετών παρατήρησης, όπου έγινε χορήγηση ασπιρίνης μετά τη διάγνωση καρκίνου παχέος εντέρου υπολογίστηκε μείωση στη θνησιμότητα από καρκίνο παχέος εντέρου κατά 28% (HR 0,72, 95% CI 0,64-0,80).

Στις 24 από αυτές τις μελέτες το όφελος στη θνησιμότητα από καρκίνο συσχετίζεται με την ασπιρίνη και στις 15 η συσχέτιση αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($P<0,05$) (152, 153). Σε 3 μελέτες (154-160) το μέτρο συσχέτισης ξεπερνούσε το 1,00 αλλά σε καμία από αυτές η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

21 από τις μελέτες, που ανασκόπησαν οι Elwood et al (152), αναφέρουν επίσης τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια. Στις 19 από αυτές, η μείωση στη θνησιμότητα από όλα τα αίτια συσχετίστηκε με την ασπιρίνη και σε 10 η μείωση αυτή ήταν στατιστικά

σημαντική. Ωστόσο, σε 2 μελέτες (157, 158) η συσχέτιση με την ασπιρίνη ήταν σε συμφωνία με μία αύξηση στους θανάτους όλων των αιτιών (HR 1.18 [1.12-1.23]) και στις δύο η συσχέτιση ήταν στατιστικά σημαντική ($P < 0.05$). Από δεδομένα 18 μελετών καρκίνου παχέος εντέρου και χορήγηση ασπιρίνης, καταγράφεται μείωση στη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες με HR 0,80 (95% CI 0,72-0,89, ετερογένεια $P < 0,0005$).

Επίσης, ενδείξεις μείωσης της μεταστατικής διασποράς στον καρκίνο παχέος εντέρου σχετιζόμενες με την ασπιρίνη προέρχονται από 3 μελέτες, 2 από τις οποίες υπολογίζουν ένα συνολικό odds ratio (OR) 0,91 (95% CI 0,65-1,26, $P = 0,569$) (159, 160). Σε μία άλλη μελέτη, η μείωση στις μεταστάσεις ορθού σε ασθενείς που λαμβάνουν ασπιρίνη αποτυπώθηκε ως HR 0,31 (95% CI 0,18-0,54).

Συνολικά, από αυτή τη μετα-ανάλυση των Elwood et al φάνηκε ότι η ασπιρίνη συσχετίζεται με μείωση κατά 25% (HR 0,75, 95%, CI 0,68-0,83) στη θνησιμότητα από καρκίνο παχέος εντέρου και πιθανή μείωση στην επίπτωση της μεταστατικής διασποράς (153).

Ενδείξεις για την επίδραση της ασπιρίνης στην πρόληψη του καρκίνου παχέος εντέρου εξάγονται κι από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές της ασπιρίνης στην πρόληψη αδενώματος. Τα αδενώματα του παχέος εντέρου είναι πρόδρομες βλάβες στην πλειοψηφία των περιπτώσεων καρκίνου παχέος εντέρου και μπορεί να αποτελέσουν ένα αντιπροσωπευτικό καταληκτικό σημείο στις μελέτες πρόληψης του καρκίνου παχέος εντέρου, καθώς η ανάπτυξη τους είναι πιο νωρίς στην πορεία της νόσου συγκριτικά με την εμφάνιση κακόηθους όγκου, που συνήθως απαιτεί 5-10 χρόνια. Από μία μετανάλυση 4 πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών, που εκτιμούσαν την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης σε πληθυσμό μετρίου κινδύνου, προκύπτει στατιστικά σημαντική μείωση κατά 21% στον κίνδυνο επανεμφάνισης κάθε τύπου αδενώματος (RR 0.79, 95%, CI 0.68-0.92, $P = 0.002$) και 7% μείωση στον απόλυτο κίνδυνο επανεμφάνισης αδενώματος (risk difference [RD], 0.07, 95%, CI 0.68-0.92, $P = 0.002$). Παρόμοιος κίνδυνος για την επανεμφάνιση αδενώματος (RR 0,80, 95%, CI 0,65-0,98, $P = 0,03$) προέκυψε όταν συγκρίθηκε η ασπιρίνη με placebo (151). Αποτελέσματα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η διαιτητική πρόσληψη φυλικού οξέος σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο κακοηθειών του παχέος εντέρου (161) και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το φυλικό προσφέρει αυτές τις χημειοπροστατευτικές δράσεις λόγω της μεθυλίωσης του DNA, που μπορεί να επιδρά στην έκφραση γονιδίων και να καθιστά το DNA πιο επιρρεπές σε βλάβες, καθώς η υπομεθυλίωση του DNA είναι από τις γρηγορότερες μοριακές ανωμαλίες που παρατηρούνται στα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου, ακόμη και στα αδενώματα (162). Έτσι λοιπόν σχεδιάστηκαν τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές μελέτες που σύγκριναν τη συγχορήγηση ασπιρίνης και φυλικού (0,5 mg / ημέρα) έναντι placebo και κατέληξαν ότι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά από την προσθήκη φυλικού στην επανεμφάνιση αδενώματος (RR,1.07, 95%, CI 0.85-1.34) (143), από την άλλη παρατηρήθηκε μία αύξηση στον καρκίνο του προστάτη στην ομάδα που έλαβε φυλικό (162), ενώ η χορήγηση ασπιρίνης (300 mg/ημέρα) χωρίς φυλικό φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης αδενώματος (RR 0.63, 95%, CI 0.43-0.91) και πιθανά σχετίζεται με την αποτροπή εμφάνισης προχωρημένων βλαβών (161). Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική μελέτη, 272 ασθενείς, με ιστορικό αδενώματος παχέος εντέρου, έλαβαν ασπιρίνη (160 ή 300 mg/ημέρα) ή placebo για 4 χρόνια και καταγράφηκε ο κίνδυνος υποτροπής στον έναν χρόνο και στα 4 χρόνια. Από τα αποτελέσματα φάνηκε μείωση στον κίνδυνο επανεμφάνισης ενός μόνο αδενώματος (asp 30% vs placebo (41%), RR 0.73, 95%, CI 0.52-1.04, $P = 0.08$) ενός αδενώματος διαμέτρου > 5 mm (asp 10.3% vs placebo (23.2%), RR 0.44,

95%, CI 0.24–0.82, P= 0.01) και διαμέτρου>10 mm (asp 0,8% vs placebo 6.2%, RR 0.13, 95%, CI 0.02–1.02, P= 0.05) μετά από ένα έτος (163). Ωστόσο, στα 4 έτη, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση είτε αδενώματος (asp 41% vs placebo 40%), είτε αδενωματώδους πολύποδα (asp 3.1% vs placebo 3.4%) (146). Αυτό το γεγονός αποδόθηκε από τους ερευνητές πρώτον στο μεγάλο ποσοστό αποχωρήσεων από τη μελέτη (32%), που προέρχονταν κυρίως από την ομάδα που ελάμβανε placebo και δεύτερον στη διαφορετική επίδραση της ασπιρίνης σε σχέση με τη διάρκεια θεραπείας και τη φυσική ιστορία του πολύποδα (164). Η ασυμφωνία αυτή πιθανά σχετίζεται με μία λιγότερο εμφανή και άμεση επίδραση της ασπιρίνης στους νέους πολύποδες, καθώς η επίδραση μεγάλης δόσης ασπιρίνης (300 mg/ημέρα) φαίνεται στο ένα έτος, αλλά η επίδραση χαμηλών δόσεων πιθανά χρειάζεται περισσότερα χρόνια, τουλάχιστον 10, όπως έχει δειχθεί από άλλες μελέτες (148, 165, 166).

Σε μία μελέτη για την επίδραση της χαμηλής δόσης ασπιρίνης (100mg/ημέρα για 2 έτη) στον καρκίνο παχέος εντέρου σε Ασιάτες με αφαιρεθέντα μονήρη ή πολλαπλά αδενώματα ή αδενοκαρκινώματα φάνηκε ότι η ομάδα που έλαβε ασπιρίνη είχε μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου (OR 0.60, 95%, CI 0.36-0.98) σε σύγκριση με την ομάδα που ελάμβανε placebo. Η ανάλυση των υπο-ομάδων έδειξε ότι η θετική αυτή επίδραση της ασπιρίνης ήταν πιο μεγάλη στους μη-καπνιστές (OR 0.37, CI 0.21-0.68, P < 0.05), ενώ στους καπνιστές η χρήση ασπιρίνης αύξησε τον κίνδυνο (OR 3.44, 95%, CI 1.12-10.64) (167).

Άτομα με μονογονιδιακή προδιάθεση για καρκίνο μπορούν να είναι ιδανική ομάδα για μελέτες για χημειο-προστατευτική αγωγή, καθώς η μεγάλη πιθανότητα για ανάπτυξη όγκων νωρίς παρέχει στατιστική δύναμη και η κοινή γενετική βάση μειώνει την ετερογένεια του δείγματος (168). Έτσι, η χημειο-προστατευτική δράση της ασπιρίνης μελετήθηκε και σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Σε μία τυχαίοποιημένη, placebo-ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, χορηγήθηκε ασπιρίνη (600 mg/ ημέρα για 1 έως 12 έτη) με ή χωρίς ανθεκτικό άμυλο (30 g/ ημέρα) σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση ηλικίας από 10 έως 20 ετών (CAPP1/ Colorectal Adenoma/Carcinoma Prevention Programme), δεν διαπιστώθηκε όφελος στο πρωτογενές καταληκτικό σημείο, που ήταν η μείωση του αριθμού των πολυπόδων στο ορθό και σιγμοειδές έντερο (RR 0.77, 95% , CI 0.54–1.10), αλλά σημειώθηκε σημαντική μείωση στο μέγεθος των πολυπόδων (μέσος όρος 3.8 mm έναντι 5.5 mm για τους ασθενείς που έλαβαν ασπιρίνη, P = 0.09 και 3.0 mm έναντι 6.0 mm για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 1 έτος, P = 0.02) (169). Τα αποτελέσματα, ωστόσο, της μελέτης αυτής έδωσαν το έναυσμα για άλλες με πρωτογενές καταληκτικό σημείο την πρόληψη καρκίνου παχέος εντέρου, κάτι που δεν είχε γίνει μέχρι τότε. Στην CAPP2, μία διπλή-τυφλή τυχαίοποιημένη μελέτη, σχεδιασμένη με τη λογική που προαναφέραμε, συμμετείχαν 43 διεθνή κέντρα παγκοσμίως και 861 πάσχοντες από σύνδρομο Lynch, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν ασπιρίνη (600mg /ημέρα) ή placebo. Από τα αποτελέσματα της CAPP2, λοιπόν φάνηκε ότι η ασπιρίνη συσχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση στο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου (RR 0.87, 95% , CI 0.39–1.96, P = 0.74) μετά από 2,5 έτη παρακολούθησης (170, 171). Από την παραπάνω μελέτη υπήρχαν ενδείξεις ότι η ασπιρίνη καθυστερεί την εμφάνιση νέων καρκίνων όταν χορηγείται σε μεγαλύτερη διάρκεια (19). Έτσι, μετά τα 2 έτη παρέμβασης στους συμμετέχοντες της CAPP2 ακολούθησαν αναλύσεις από την παρακολούθηση στους 55,7 μήνες κατά μέσο όρο(1-128 μήνες) (168). Η ανάλυση με πρόθεση θεραπείας της CAPP2 του χρόνου ως τον πρώτο καρκίνο παχέος εντέρου έδειξε ένα hazard ratio (HR) 0.63(95% CI 0.35-1.13, P=0.12) και για αυτούς που συνέχισαν τη θεραπεία για 2 έτη (258

ασπιρίνη, 250 placebo) HR=0.41 (95% CI 0.19-0.86, P=0.002) (Intention-to-treat analysis of time to first colorectal cancer showed a hazard ratio (HR) of 0.63 (95% CI 0.35–1.13, p=0.12), συμπεραίνοντας ότι τα 600mg ασπιρίνης ημερησίως για τουλάχιστον 25 μήνες μείωσε την επίπτωση καρκίνου μετά από 55,7 μήνες σε φορείς κληρονομικού καρκίνου παχέος εντέρου (168). Η παρακολούθηση των συμμετεχόντων της CAPP2 συνεχίστηκε για τουλάχιστον 10 χρόνια και για τους συμμετέχοντες από Αγγλία, Φιλανδία και Ουαλία για 20 χρόνια με πρωτογενές καταληκτικό σημείο και πάλι την ανάπτυξη καρκίνου παχέος εντέρου. 427 (50%) συμμετέχοντες έλαβαν ασπιρίνη και 434 (50%) έλαβαν placebo, ενώ καρκίνο παχέος εντέρου ανέπτυξαν το 9% αυτών που έλαβαν ασπιρίνη σε σχέση με το 13% αυτών που έλαβαν placebo ((HR 0.65, 95% CI 0.43-0.97, P=0.035), δείχνοντας ότι η ασπιρίνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου παχέος εντέρου σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch (172).

Πίνακας 1: Κλινικές μελέτες της ασπιρίνης στον καρκίνο παχέος εντέρου

| ΜΕΛΕΤΗ | ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΘΕΡΑΠΕΙΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ | ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ |
|---------------------|--|---|--|---|
| Rothwell et al 2011 | Μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών | Τουλάχιστον 2,5 έτη χορήγησης καθημερινής χορήγησης ασπιρίνης για πρωτογενή ή δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και 20ετης παρακολούθηση | 14.033 | Καρκίνος παχέος εντέρου: HR επίπτωσης: 0,76, 0,60-0,96,p=0,02 HR θνησιμότητας:0,65, 0,48-0,88,p=0,005 Καρκίνος του ορθού: HR επίπτωσης: 0,90, 0,63-1,30,p=0,58 HR θνησιμότητας: 0,80, 0,50-1,28,p=0,35 Καρκίνος εγγύς κόλου: HR επίπτωσης: 0,45, 0,28-0,74,p=0,001 HR θνησιμότητας: 0,34, 0,18-0,66,p=0,001 Καρκίνος άπω τμήματος κόλου: HR επίπτωσης: 1,10, 0,73-1,64,p=0,66 HR θνησιμότητας: 1,21, 0,66-2,24, p=0,54 |
| Rothwell et al 2012 | Μετα-ανάλυση 8 τυχαιοποιημένων μελετών (BDAT, UK-TIA, ETDRS, SAPAT, TPT, JPAD, POPADAD, AAA) | Παρέμβαση για τουλάχιστον 4 έτη (75-1200 mg/ ημέρα) και 20ετης παρακολούθηση | 25.570 | 5 χρόνια μετά την έναρξη της χορήγησης ασπιρίνης: HR 0,41, 95% CI 0,17-1,00, P =0,05 |
| Elwood et al 2016 | Μετα-ανάλυση 42 μελετών παρατήρησης και παρέμβασης | Ασθενείς έλαβαν ασπιρίνη κατά τη διάγνωση του καρκίνου παχέος εντέρου ή από πριν και παρακολούθηση από 1,7 έως 20 έτη | μη διαθέσιμα ακριβή στοιχεία, >100.000 | μείωση της θνησιμότητας: HR 0,75, 95%, CI 0,68-0,83 μείωση μεταστατικής διασποράς: OR: 0,91 (95% CI 0,65-1,26,P=0,569) μείωση μεταστάσεων ορθού: HR 0,31 (95% CI 0,18-0,54) |

| | | | | |
|-------|--|---|-------|---|
| AFPPS | Τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών-μαρτύρων | Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατα αφαιρεθέντος αδενώματος έλαβαν ασπιρίνη (81mg ή 325mg ημερησίως) ή φυλικό οξύ (1mg ημερησίως) ή placebo για 2,7 έτη | 1.021 | κάθε αδένωμα: RR: 0.81 (0.69–0.96)CI 95%, ασπιρίνη 81mg έναντι placebo RR: 0.96 (0.81–1.13)CI 95%, ασπιρίνη 325 mg έναντι placebo RR: 1.04(0.90–1.20)CI 95%,φυλικό οξύ έναντι placebo προχωρημένη βλάβη: RR: 0.59 (0.38–0.92)CI 95%, ασπιρίνη 81mg έναντι placebo RR: 0.83 (0.55–1.23)CI 95%, ασπιρίνη 325 mg έναντι placebo RR: 1.32 (0.90–1.92)CI 95%, φυλικό οξύ έναντι placebo |
| CAPS | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Ασθενείς με ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου ή ορθού που ελάμβαναν placebo ή ασπιρίνη 325mg ημερησίως για 2,6 έτη | 517 | κίνδυνος νέου αδενώματος: RR: 0.65(0.46–0.91), CI 95% |
| APACC | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Ασθενείς με ιστορικό αδενώματος έλαβαν ασπιρίνη 160 ή 300mg ημερησίως για 1 και 4 έτη | 238 | RR: 0.73 (0.52–1.04)CI 95% και για τις 2 δόσεις μετά από 1 έτος RR: 0.96(0.75–1.22)CI 95%,και για τις 2 δόσεις μετά από 4 έτη |
| ukCAP | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Ασθενείς με ιστορικό πρόσφατα (\leq 6μήνες) αφαιρεθέντος αδενώματος έλαβαν ασπιρίνη 300mg ημερησίως + placebo ή ασπιρίνη 300mg ημερησίως+φυλικό οξύ (1mg ημερησίως) ή placebo+φυλικό οξύ ή διπλό placebo για 2,6 έτη | 206 | κάθε αδένωμα: RR: 0.79(0.63–0.99) CI 95%, ασπιρίνη έναντι placebo RR: 1.07 (0.85–1.34) CI 95%, φυλικό οξύ έναντι placebo προχωρημένη βλάβη: RR: 0.63(0.43–0.91) CI 95%, ασπιρίνη έναντι placebo RR: 0.98(0.68–1.40) CI 95%,φυλικό οξύ έναντι placebo |

| | | | | |
|--------|-------------------------------------|--|-----|---|
| J-CAPP | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Ασθενείς με ιστορικό σποραδικού καρκίνου παχέος εντέρου έλαβαν ασπιρίνη (100mg ημερησίως) ή placebo για 2 έτη | 311 | κάθε αδένωμα: OR 0.60, 95%, CI 0.36-0.98, για το σύνολο των συμμετεχόντων OR 0.37, CI 0.21-0.68, P < 0.05, για τους μη-καπνιστές OR 3.44, 95%, CI 1.12-10.64, για τους καπνιστές |
| CAPP2 | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Άτομα με σύνδρομο Lynch έλαβαν ασπιρίνη (600mg) ή ασπιρίνη-placebo ή ανθεκτικό άμυλο (30g ημερησίως) ή ανθεκτικό άμυλο-placebo για 4 έτη | 861 | HR: 0.63 (0.35–1.13) CI 95%, για όλο το διάστημα μετά την τυχαιοποίηση (ασπιρίνη έναντι placebo) HR: 0.41(0.19–0.86) CI 95%, για >2 έτη θεραπείας (ασπιρίνη έναντι placebo) |
| CAPP1 | Τυχαιοποιημένη, διπλή, τυφλή μελέτη | Ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (10-21 ετών) έλαβαν ασπιρίνη (600mg) + placebo ή ανθεκτικό άμυλο (30g ημερησίως) + placebo ή διπλό placebo για 17 έτη | | RR: 0.77 (0.54–1.10) CI 95%, ασπιρίνη έναντι placebo RR: 1.05(0.73–1.49), CI 95%,ανθεκτικό άμυλο έναντι placebo |

3.2.2 Ασπιρίνη και καρκίνος μαστού: αποτελέσματα κλινικών ερευνών

Ένας ικανός αριθμός μελετών παρατήρησης ερεύνησε την επίδραση της ασπιρίνης στον καρκίνο του μαστού την προηγούμενη 30ετία με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μία μετα-ανάλυση 33 ερευνών έδειξε ότι η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου μαστού (OR 0.86, 95% CI 0.81–0.92) στο σύνολο των μελετών, ωστόσο το αποτέλεσμα δεν ήταν το ίδιο στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (OR 0.98, 95% CI 0.87–1.09) (173).

Μία μετα-ανάλυση, που περιελάμβανε 17 μελέτες κοόρτης, 15 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 1.350.913 συμμετέχοντες συνολικά, ερεύνησε τη σχέση ανάμεσα στην ασπιρίνη και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και έδειξε μία θετική συσχέτιση (RR 0.90 95% CI 0.85–0.95) (174). Περαιτέρω ανάλυση που αφορούσε τη σταδιοποίηση του καρκίνου έδειξε ότι η ασπιρίνη συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου του *in situ* καρκίνου του μαστού (RR 0.79, 95% CI 0.71–0.88, $P < 0.01$). Αν και υπήρχε υπερέκφραση της COX2 τόσο στα *in situ* όσο και στα διηθητικά καρκινώματα, μεγαλύτερη συχνότητα έκφρασης της COX2 παρατηρήθηκε στους *in situ* όγκους, γεγονός που μπορεί να εξηγεί αυτή τη θετική επίδραση της ασπιρίνης στα *in situ* καρκινώματα, καθώς η ανασταλτική δράση της ασπιρίνης στην COX2 αποτελεί έναν από τους κύριους μηχανισμούς της χημειο-προστατευτικής της δράσης (175). Στην ανάλυση που αφορούσε κατηγοριοποίηση ανάλογα με την παρουσία οιστρογονικών (ER+) ή προγεστερονικών υποδοχέων (PR+) στον όγκο, φάνηκε ότι η ομάδα που ελάμβανε ασπιρίνη είχε μειωμένο κίνδυνο τόσο για τους όγκους με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (RR 0.90, 95% CI 0.81–0.99), όσο και για τους όγκους με θετικούς προγεστερονικούς υποδοχείς (RR 0.87, 95% CI 0.77–0.98)

Επίσης, φάνηκε ότι οι μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχαν όφελος από τη χορήγηση ασπιρίνης (RR 0.86, 95% CI 0.80–0.93, $P < 0.01$) (174). Δεδομένα από 14 μελέτες έδειξαν ότι η δόση της ασπιρίνης είχε μία γραμμική συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος καρκίνου μειώθηκε κατά 2% για κάθε επιπλέον έτος χορήγησης ασπιρίνης (RR 0.98, 95% CI 0.97–1.00, $P = 0.02$) και 4% για κάθε αύξηση δόσης ανά 3 δισκία/ εβδομάδα (RR 0.96, 95% CI 0.92–0.99, $P = 0.02$) (174).

Παρότι αναγνωρίστηκαν κάποια σφάλματα από τους ερευνητές, όπως η ετερογένεια των μελετών ή το μικρό δείγμα στις αναλύσεις υπο-ομάδων, συμπεραίνουμε ότι η ασπιρίνη μπορεί να μην επηρεάζει τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αλλά μειώνει τον κίνδυνο των *in situ* όγκων καθώς και αυτών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, αλλά και του καρκίνου σε μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής επίδρασης της, της μακροχρόνιας χορήγησης ή υψηλής συχνότητας που απαιτείται η χρήση της ασπιρίνης δεν συστήνεται για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού (174).

Πίνακας 2: Κλινικές μελέτες της ασπιρίνης στον καρκίνο μαστού

| ΜΕΛΕΤΗ | ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΘΕΡΑΠΕΙΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ | ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ |
|---------------------|--|---|-----------------------|--|
| Zhong S et al, 2015 | Μετα-ανάλυση 17 μελετών κοόρτης και 15 ασθενών-μαρτύρων (μελέτες από το 1977-2015) | Ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη εκτιμήθηκαν ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού | 1.350.913 | καρκίνος μαστού (συνολικά): RR 0.90 95% CI 0.85–0.95 για in situ καρκίνο μαστού: RR 0.79, 95% CI 0.71–0.88, P < 0.01 για ER+ όγκους: RR 0.90, 95% CI 0.81–0.99 για PR+ όγκους όγκους: RR 0.87, 95% CI 0.77–0.98 για μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες: RR 0.86, 95% CI 0.80–0.93, P < 0.01 για κάθε επιπλέον έτος ασπιρίνης: RR 0.98, 95% CI 0.97–1.00, P= 0.02 για κάθε αύξηση δόσης ανά 3 δ/εβδ: RR 0.96, 95% CI 0.92–0.99, P=0.02 |

3.2.3 Ασπιρίνη και καρκίνος προστάτη: αποτελέσματα κλινικών ερευνών

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ο πιο συχνός καρκίνος στους άνδρες και αποτελεί την 9^η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως (176). 1 στους 9 άνδρες θα διαγνωστεί με καρκίνο του προστάτη κατά τη διάρκεια της ζωής του και 6 στους 10 θα διαγνωστούν μετά την ηλικία των 65, ενώ η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου εκτιμά περίπου 191.930 νέες περιπτώσεις και 33.330 θανάτους από καρκίνο του προστάτη στις Η.Π.Α. για το 2020 (177). Οι παράγοντες κινδύνου για την πρόοδο και τη θνητότητα από καρκίνο του προστάτη, που έχουν αναδειχθεί από επιδημιολογικές έρευνες, είναι ο συνδυασμός του δυτικού τρόπου ζωής και η περιορισμένη πρόσβαση σε αποτελεσματική θεραπεία (178, 179).

Εκτεταμένη επιδημιολογική έρευνα έχει γίνει για τη πιθανή χημειο-προστατευτική δράση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) στον καρκίνο του προστάτη, αλλά με αντιφατικά αποτελέσματα. Τα ΜΣΑΦ, ήδη από τη δεκαετία του 1980, είχε καταγράψει να συσχετίζονται αντίστροφα με τον κίνδυνο κακοήθειας, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του προστάτη (180). Έχουν υπάρξει μελέτες, όπως δείχνει μία πρόσφατη μετα-ανάλυση υπέρ της προστατευτικής επίδρασης της ασπιρίνης στον καρκίνο του προστάτη (OR 0.92; 95% CI 0.87-0.97), κυρίως σε προχωρημένο στάδιο (OR 0.81; 95% CI 0.73-0.89) (181, 182) και μετά από μακροχρόνια χορήγηση (183), αλλά και άλλες που δείχνουν ότι δεν έχει καμία επίδραση στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη (184, 185).

Το 2019 δημοσιεύτηκε μία μεγάλη μετα-ανάλυση 14 μελετών με 110.000 συμμετέχοντες που σκοπό είχε να ερευνήσει τη σχέση μεταξύ ασπιρίνης και καρκίνου του προστάτη (186). Από αυτή λοιπόν τη μετα-ανάλυση δεν φάνηκε συσχέτιση μεταξύ της θεραπείας με την υψηλότερη δόση ασπιρίνης και της θνητότητας από καρκίνο του προστάτη (λήψη ασπιρίνης πριν τη διάγνωση: OR 0.96, 95% CI 0.87-1.07, λήψη ασπιρίνης μετά τη διάγνωση: OR 0.92, 95% CI 0.77-1.10), ή της θνητότητας από όλα τα αίτια (λήψη ασπιρίνης πριν τη διάγνωση: OR: 0.96, 95% CI:

0.88-1.04, λήψη ασπιρίνης μετά τη διάγνωση: OR 0.95, 95% CI: 0.73-1.23). Επίσης, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης στη συχνότητα προ-διαγνωστικής και μετα-διαγνωστικής χορήγησης ασπιρίνης και της θνητότητας από καρκίνο του προστάτη. Ωστόσο, βρέθηκε ότι η μικρότερη διάρκεια χορήγησης ασπιρίνης μετά τη διάγνωση (λιγότερο από 2,5 έτη) συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από προστάτη (στο 1, 5 έτος: OR 1.36, 95% CI 1.19-1.55, στα 2 έτη: OR 1.13, 95% CI 0.99-1.29, και στα 3 έτη: OR 1.04, 95% CI 0.90-1.21). Όντως, η πρόωρη διακοπή της ασπιρίνης μπορεί να συνδέεται με πρόοδο νόσου, ενώ η αντι-ανδρογονική θεραπεία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων (187, 188). Άνδρες που ενδιαφέρονται για την υγεία τους με καλύτερη πρόγνωση μπορεί να παίρνουν ασπιρίνη νωρίτερα και για μεγαλύτερο διάστημα για πρωτογενή πρόληψη. Ωστόσο, ασθενείς με χρόνια καρδιαγγειακή νόσο ήταν πιθανότερο να λαμβάνουν ασπιρίνη σε πιο μακροχρόνια βάση. Οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης ή ίσης των 68 ετών είχαν μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση, η οποία όμως μένει να επιβεβαιωθεί κι από άλλες μελέτες, καθώς ο αριθμός των μελετών ήταν 4 (186). Η θεραπεία με ασπιρίνη έχει δείξει καλά αποτελέσματα στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου προστάτη σε φορείς μεταλλάξεων του BRCA (OR 0.091, 95% CI 0.011-0.467, P=0.003) (171). Ορμώμενοι από τις κλινικές μελέτες της ασπιρίνης στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στις οποίες η χημειο-προστατευτική επίδραση της ασπιρίνης χρειαζόταν περίπου 5-10 έτη για να εδραιωθεί (147, 190), οι Sauer et al προχώρησαν σε μία συστηματική ανασκόπηση 18 μελετών (11 ασθενών-μαρτύρων και 7 κοόρτης) στις οποίες ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ελάμβαναν οποιαδήποτε δόση ασπιρίνης για 3 χρόνια ή περισσότερο. Στις μελέτες κοόρτης, η χρήση της ασπιρίνης για τουλάχιστον 3 έτη συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση καρκίνου προστάτη (OR 0.88, 95% CI 0.80-0.97), ενώ στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν υπήρχε θετική συσχέτιση (OR 0.92, 95% CI 0.68-1.23). Επίσης, προστατευτική επίδραση της ασπιρίνης στην υπο-ομάδα ασθενών με επιθετικό (OR 0.75, 95% CI 0.61-0.97) ή προχωρημένο (OR 0.82, 95% CI 0.71-0.94) καρκίνο του προστάτη. Έτσι, λοιπόν φαίνεται η μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης να έχει ένα όφελος στην επίπτωση καρκίνου του προστάτη (191).

Πίνακας 3: Κλινικές μελέτες της ασπιρίνης στον καρκίνο προστάτη

| ΜΕΛΕΤΗ | ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΘΕΡΑΠΕΙΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ | ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ |
|-------------------|--------------------------|--|-----------------------|--|
| Vidal et al, 2015 | Μετα-ανάλυση της REDUCE* | Ασθενείς με χαμηλό ή υψηλό βαθμό κακοήθειας καρκίνο προστάτη που υποβλήθηκαν σε βιοψία από τη REDUCE και ελάμβαναν ασπιρίνη ή ΜΣΑΦ | 6.390 | καρκίνος προστάτη (συνολικά): OR 0.81, P 0.015 σε χαμηλής κακοήθειας: OR 0.90, P 0.15, σε υψηλής κακοήθειας: OR 0.80, P 0.040 |

| | | | | |
|-------------------------|--|--|---|---|
| Liu et al, 2014 | Μετα- ανάλυση 19 μελετών κοόρτης και 20 ασθενών- μαρτύρων | Ασθενείς που ελάμβαναν ασπιρίνη μελετήθηκε αν σχετίζεται η χορήγηση της με τη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου προστάτη και με τη μείωση της θνησιμότητας από τον συγκεκριμένο καρκίνο. | 108.136 | επίπτωση: OR 0.92, 95% CI 0.87 to 0.97, για το σύνολο OR 0.81, 95% CI 0.73 to 0.89, για τον προχωρημένο καρκίνο θνησιμότητα: HR 0.86, 95% CI 0.78 to 0.96, για το σύνολο OR 0.81, 95% CI 0.71 to 0.92, για τον προχωρημένο καρκίνο OR 0.88, 95% CI 0.79 to 0.99, για λήψη > 4 έτη |
| Skriver et al, 2016 | Μελέτη ασθενών- μαρτύρων από τα δεδομένα του συστήματος υγείας της Δανίας | Ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο προστάτη έναντι μαρτύρων, ελάμβαναν χαμηλή δόση ασπιρίνης και παρακολούθηθηκαν για τη μείωση κινδύνου για 10 έτη. | 35600 ασθενείς, 177. 992 μάρτυρες | OR 0.94 (95 % CI 0.91-0.97 λήψη ≥ 5 έτη: OR 0.89; 95 % CI 0.82-0.97 λήψη ≥ 10 έτη: OR 0.86; 95 % CI 0.70-1.06 ΜΣΑΦ(εκτός ασπιρίνης): OR 1.13; 95 % CI 1.10-1.15 |
| Lai Lai Fan et al, 2019 | Μετα- ανάλυση 14 μελετών κοόρτης και ασθενών- μαρτύρων | Ασθενείς με καρκίνο προστάτη ηλικίας 55-72 ετών που ελάμβαναν ασπιρίνη. Συσχετίστηκε η χορήγηση ασπιρίνης πριν ή μετά τη διάγνωση με τη θνησιμότητα από καρκίνο προστάτη. Παρακολούθηση για 3,25 -9,3 έτη | 110.000 | λήψη ασπιρίνης πριν τη διάγνωση: OR 0.96, 95% CI 0.87-1.07, λήψη ασπιρίνης μετά τη διάγνωση: OR 0.92, 95% CI 0.77-1.10 θνητότητας από όλα τα αίτια (λήψη ασπιρίνης πριν τη διάγνωση: OR: 0.96, 95% CI: 0.88-1.04, λήψη ασπιρίνης μετά τη διάγνωση: OR 0.95, 95% CI: 0.73-1.23 λιγότερο από 2,5 έτη) συσχετίστηκε με μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου από προστάτη (στο 1, 5 έτος: OR 1.36, 95% CI 1.19-1.55, στα 2 έτη: OR 1.13, 95% CI 0.99-1.29, και στα 3 έτη: OR 1.04, 95% CI 0.90-1.21 |
| Cossack et al, 2013 | Μελέτη ασθενών- μαρτύρων | Φορείς της μετάλλαξης με ή χωρίς καρκίνο προστάτη που ελάμβαναν ασπιρίνη ημερησίως σε οποιαδήποτε δόση για ≥ 5 έτη μελετήθηκαν για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου. | 74 (42 BRCA φορείς και 24 με καρκίνο προστάτη) | OR 0.091, 95% CI 0.011-0.467, P=0.003 |

| | | | | |
|-------------|---|--|-----------------------|---|
| Sauer et al | Συστηματική ανασκόπηση 18 μελετών (11 ασθενών-μαρτύρων και 7 κούρτης) | Ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ελάμβαναν οποιαδήποτε δόση ασπιρίνης για ≥ 3 έτη | μη διαθέσιμα στοιχεία | μελέτες κούρτης: OR 0.88, 95% CI 0.80-0.97 μελέτες ασθενών- μαρτύρων : OR 0.92, 95% CI 0.68–1.23 επιθετικός καρκίνος προστάτη: OR 0.75, 95% CI 0.61-0.97 προχωρημένος καρκίνος προστάτη: OR 0.82, 95% CI 0.71-0.94 |
|-------------|---|--|-----------------------|---|

*REDUCE: Πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, ασθενών-μαρτύρων μελέτη με 8.122 ασθενείς (50-75 ετών) με αυξημένο PSA και αρνητική βιοψία προστάτη, που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες που ελάμβαναν δουταστερίδη 0,5mg ημερησίως) ή placebo για 4 έτη. Από αυτούς το 21% ελάμβαναν ασπιρίνη.

3.2.4 Χημειο-προστατευτική δράση της ασπιρίνης σε όλους τους τύπους καρκίνου

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως στη μελέτη των Rothwell et al. η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο κατά 20% στις καρδιαγγειακές μελέτες, εξαιτίας μίας μείωσης 34% στους θανάτους από καρκίνο μετά από 5 έτη χορήγησης ασπιρίνης ακόμη και στη χαμηλή δόση των 75 mg ημερησίως (147). Μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν σε 3 από αυτές τις μελέτες, φάνηκε ότι ο 20-ετής κίνδυνος θανάτου από καρκίνο παρέμενε κατά 20% χαμηλότερος στην ομάδα που λάμβανε ασπιρίνη και ότι το όφελος αυτό αυξανόταν με την παράταση της θεραπείας. Η λανθάνουσα περίοδος πριν την επίδραση στους θανάτους ήταν περίπου 5 χρόνια για τον καρκίνο οισοφάγου, παγκρέατος, εγκεφάλου και πνεύμονα, ενώ ήταν πιο καθυστερημένη για τον καρκίνο στομάχου, εντέρου και προστάτη. Αυτές ήταν οι πρώτες ενδείξεις ότι η ασπιρίνη έχει θέση στην πρόληψη και άλλων τύπων καρκίνου εκτός του παχέος εντέρου που συμφωνούν με προηγούμενες που ερεύνησαν την επίδραση της στον καρκίνο εγκεφάλου (192, 193). Η χρήση της ασπιρίνης σε μελέτες πρωτογενούς πρόληψης καρδιαγγειακού κινδύνου μείωσε τους θανάτους από καρκίνο (562 έναντι 664 θάνατοι, OR 0.85, 95% CI 0.76-0.96, P=0.008, 34 μελέτες, 69.224 συμμετέχοντες), και συγκεκριμένα από τα 5 έτη θεραπείας και μετά (OR 0.63, 95% CI 0.49-0.82, P=0.0005), με αποτέλεσμα λιγότερους μη αγγειακούς θανάτους συνολικά (OR 0.88, 95% CI 0.78-0.96, p=0.003; 51 μελέτες, 77,549 συμμετέχοντες) (149). Η παραπάνω εκτίμηση για τη λανθάνουσα περίοδο 5 ετών πριν την επίδραση της ασπιρίνης στο θάνατο εξαιτίας του καρκίνου δεν αποκλείει ένα κλινικά σημαντικό όφελος στον καρκίνο σ' αυτό το μεσοδιάστημα (19). Οι Rothwell et al. μελέτησαν τους θανάτους από καρκίνο σε όλες τις μελέτες που χορηγήθηκε ασπιρίνη κατά της ομάδας ελέγχου και την πορεία του χρόνου των επιδράσεων της χαμηλής δόσης της ασπιρίνης στην επίπτωση του καρκίνου σε έρευνες πρωτογενούς πρόληψης (149). Από δεδομένα 6 τυχαιοποιημένων μελετών καθημερινής, χαμηλής δόσης ασπιρίνης για πρωτογενή πρόληψη αγγειακών συμβάντων (35,535 συμμετέχοντες), φάνηκε ότι η ασπιρίνη μείωσε την επίπτωση του καρκίνου μετά τα 3 έτη (OR 0.76, 95% CI 0.66-0.88, p=0.0003), τόσο σε άνδρες (OR 0.77, 95% CI 0.63-0.93, p=0.008), όσο και σε γυναίκες (OR 0.75, 95% CI 0.59-0.94, p=0.01), όπως και σε καπνιστές και μη-καπνιστές. Οι επιδράσεις της ασπιρίνης στα σημαντικά αποτελέσματα (κίνδυνος μεγάλων αγγειακών συμβαμάτων και κίνδυνος μείζονας εξωκράνιας αιμορραγίας) εξελίσσονται με τη διάρκεια της θεραπείας, κι ενώ η μείωση του κινδύνου για αγγειακά συμβάντα στην ομάδα της ασπιρίνης αρχικά αντισταθμίστηκε από μία αύξηση του κινδύνου για μείζονα αιμορραγία, η επίδραση της ασπιρίνης και στις δύο αυτές εκβάσεις ελαττώθηκε στην μακροχρόνια παρακολούθηση και υπερίσχυσε ο μειωμένος κίνδυνος καρκίνου μετά τα 3 έτη

(απόλυτη μείωση 3.13, 95% CI 1.44-4.82 για 1000 ασθενείς ανά έτος και θνητότητα από μείζονα εξωκράνια αιμοραγία (asp: 8/203 vs control :15/132, OR 0.32, 95% CI 0.12-0.83, P=0.009) (149).

Επίσης, οι Rothwell et al. λαμβάνοντας υπόψη την παρατήρηση ότι η ασπιρίνη σε μακροχρόνια καθημερινή χορήγηση μειώνει την επίπτωση κάποιων αδενοκαρκινωμάτων, ενώ η μείωση στους θανάτους επιτυγχάνεται σε μικρότερο χρονικό διάστημα, υπέθεσαν ότι η ασπιρίνη επιδρά στις μεταστάσεις. Έτσι, προχώρησαν σε μία μετα-ανάλυση 5 μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών, με 17.285 συμμετέχοντες συνολικά, που άνηκαν στην ομάδα μαρτύρων ή λάμβαναν ασπιρίνη (≥ 75 mg/ ημέρα) για την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Η χρήση λοιπόν της ασπιρίνης, μετά από 6,5 έτη παρακολούθησης κατά μέσο όρο, μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου με απομακρυσμένες μεταστάσεις σε όλους τους καρκίνους (HR 0.64, 95% CI 0.48-0.84, P=0.001) και κυρίως στα αδενοκαρκινώματα (HR 0.54, 95% CI 0.38-0.77, P=0.0007), εξαιτίας κυρίως μείωσης της αναλογίας των μεταστατικών αδενοκαρκινωμάτων έναντι αυτών που είχαν τοπική νόσο (OR 0.52, 95% CI 0.35 - 0.75, P=0.0006). Επίσης, η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο αδενοκαρκινώματος με μετάσταση κατά την αρχική διάγνωση (HR 0.69, 95% CI 0.50-0.95, P=0.02), τον κίνδυνο μετάστασης σε ασθενείς χωρίς αρχικές μεταστάσεις (HR 0.45, 95% CI 0.28-0.72, P=0.0009), ειδικά σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο (HR 0.26, 95% CI 0.11-0.57, P=0.0008) και τους θανάτους από καρκίνο σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα (HR 0.65, 95% CI 0.53-0.82, P=0.0002). Η ασπιρίνη, λοιπόν, συνεισφέρει στην πρόληψη απομακρυσμένων μεταστάσεων και μ' αυτόν τον τρόπο συμβάλλει στη μείωση των θανάτων από καρκίνο (194).

Επίσης, η χημειοπροστατευτική επίδραση της ασπιρίνης φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στα αδενοκαρκινώματα (HR 0.66, CI 0.56-0.77, P<0.0001), κατά κύριο λόγο του παχέος εντέρου, έπειτα του μαστού και προστάτη, αλλά και του πνεύμονα (147-149, 194). Στην πρόληψη του καρκίνου τα καλύτερα αποτελέσματα η ασπιρίνη τα έχει στον ορθοκολικό καρκίνο και στον καρκίνο του οισοφάγου, ενώ μικρότερα οφέλη έχουν παρατηρηθεί σε άλλους κοινούς τύπους καρκίνου (όλοι οι συμπαγείς όγκοι, HR 0.80, CI 0.72-0.88, P<0.0001, καρκίνοι γαστρεντερικού, HR 0.65, CI 0.54-0.78, P <0.0001) και το όφελος αυξανόταν με την αύξηση της διάρκειας θεραπείας (≥ 7.5 χρόνια: όλοι οι συμπαγείς όγκοι, HR 0.69, CI 0.54-0.88, P=0.003, καρκίνοι γαστρεντερικού, HR 0.41, CI 0.26-0.66, P=0.0001) (147).

Μία μεγάλη, τυχαιοποιημένη μελέτη, placebo-ελεγχόμενη, γνωστή ως ASPREE, συμπεριέλαβε 19.114 άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, στους μισούς από τους οποίους χορηγήθηκε ασπιρίνη σε χαμηλή δόση (100 mg/ ημέρα) για 4,7 έτη κατά μέσο όρο. Η θνητότητα από όλα τα αίτια στην ομάδα της ασπιρίνης ήταν υψηλότερη (HR 1.14, 95% CI 1.01-1.29), και αυτό απόδόθηκε στην υψηλότερη θνητότητα από καρκίνο στην ομάδα αυτή (HR 1.31, 95% CI 1.10-1.56). Το αποτέλεσμα αυτό συγκρούεται με την πλειοψηφία προηγούμενων μελετών και ίσως οφείλεται στον περιορισμένο χρόνο θεραπείας (4,7 έτη), καθώς δεν θεωρείται αρκετό για να ασκήσει η ασπιρίνη την αντικαρκινική της επίδραση (195).

3.2. 5 Ασπιρίνη στον καρκίνο: ποια είναι η κατάλληλη δόση

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον καθορισμό της πιο αποτελεσματικής δόσης της ασπιρίνης ως καρκινο-προστατευτικό φάρμακο, αρκετές από τις οποίες αφορούν τον καρκίνο παχέος εντέρου. Σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι η ασπιρίνη όταν χορηγείται σε δόση μικρότερη των 100 mg ημερησίως, μειώνει την επίπτωση και τη θνησιμότητα από ορθο-κολικό καρκίνο (148, 165, 189). Μία μείωση κινδύνου ορθο-

κολικού καρκίνου 27% μετά από θεραπεία με χαμηλή δόση ασπιρίνης παρατήρησαν οι Bosetti et al. (196). Επίσης, η χαμηλή δόση ασπιρίνης συστήνεται για την πρωτογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του ορθοκολικού καρκίνου από τον U.S. Preventive Services Task Force (197). Η παραπάνω σύσταση αφορά ασθενείς ηλικίας από 50 έως 59 ετών, με 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο μεγαλύτερο ή ίσο του 10%, μειωμένο αιμορραγικό κίνδυνο και να λαμβάνουν ασπιρίνη σε χαμηλή δόση καθημερινά για τουλάχιστον 10 έτη. Ωστόσο, οι Rothwell et al. έδειξαν ότι η ίδια δόση ασπιρίνης μπορεί να μην έχει αντίστοιχη προστατευτική δράση σε όλους τους ασθενείς και θα πρέπει να προσαρμόζεται στην ηλικία και το σωματικό βάρος του κάθε ασθενή (198).

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δείξει κι έρευνες σε άλλα είδη καρκίνου. Σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ασπιρίνη μείωσε την ολική θνητότητα και τη θνητότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο (199). Η συνηθισμένη χρήση της ασπιρίνης έχει συσχετιστεί με 39% μείωση του καρκίνου του μαστού και η συσχέτιση αυτή δεν επηρεάζεται από τον οικογενή κίνδυνο, ακόμη κι αν οι ασθενείς είναι φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2, από την κατάσταση των οιστρογονικών υποδοχέων και την ηλικία των ασθενών (200). Ο κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών μειώνεται κατά 20-34% σε γυναίκες που λαμβάνουν χαμηλή δόση ασπιρίνης καθημερινά (<100 mg/ ημέρα) (201). Όπως έχει αναφερθεί κι παραπάνω, υπάρχουν δεδομένα ότι η ασπιρίνη σε δόση 75 mg/day είναι το ίδιο αποτελεσματική όσο και σε μεγαλύτερες δόσεις (129, 130, 176). Σε μία ανασκόπηση δύο μελετών κοόρτης σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που λάμβαναν είτε κανονική δόση ασπιρίνης είτε όχι (≥ 2 standard δόσεις [325 mg] την εβδομάδα) φάνηκε ότι το όφελος συσχετιζόταν με τη δόση (1,5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.87, 95% CI 0.51-1.48/ 1,5-5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.49, 95% CI 0.28-0.96 / 5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.49, 95% CI 0.28-0.96) και τη διάρκεια, με όφελος πάνω από 5 έτη (HR 0.41, 95% CI 0.21-0.77) χορήγησης της 1,5 standard δόσεις/εβδομάδα ασπιρίνης (202). Μεγάλες προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι η ασπιρίνη σε οποιαδήποτε δόση μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γαστρικού μη-καρδιακού αδενοκαρκινώματος (HR 0.64, 95% CI 0.47-0.86) (203). Στον καρκίνο του προστάτη η ασπιρίνη σε δόση 325 mg/ ημέρα παρ' ημέρα συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου θανάτου από τον καρκίνο (HR 0.68, 95% CI 0.52-0.89) (204).

3.2.6 Ασπιρίνη στον καρκίνο: η ισορροπία μεταξύ κινδύνου και οφέλους

Η χαμηλή-δόση ασπιρίνης που λαμβάνεται για μία περίοδο πάνω από 5 έτη από ασθενείς με καρδιαγγειακό θάνατο προλαμβάνει περίπου 12-40 εμφράγματα μυοκαρδίου ανά 1000 ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία, με υπολογιζόμενο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο 10% σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (205), Από την άλλη η θεραπεία με ασπιρίνη συνδέεται με αύξηση του κινδύνου για αιμορραγίες γαστρεντερικού 2-4 φορές ανά 1000 ασθενείς που θεραπεύονται (206). Ωστόσο, ο κίνδυνος αιμορραγίας σχετίζεται και με έναν αριθμό παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία, το φύλο, προηγούμενο ιστορικό πεπτικού έλκους, κι γ' αυτόν τον λόγο κάθε περίπτωση πρέπει να εξετασθεί καθώς τα οφέλη από τη χρήση της ασπιρίνης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μπορεί να αντισταθμίσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Η χρήση της ασπιρίνης έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου ενδοκράνιας αιμορραγίας (RR 1.43, 95% CI 0.85–2.42 ή 1-2 ενδοκράνιας αιμορραγίες /10.000 ασθενο-έτη), κι αν και ο κίνδυνος αυτός είναι μικρότερος από τον αντίστοιχο της γαστρεντερικής αιμορραγίας (207, 208). Οι σοβαρές συνέπειες της ενδοκράνιας

αιμορραγίας μας αναγκάζουν να λάβουμε σοβαρά υπόψη αυτόν τον κίνδυνο. Δεδομένου του κινδύνου της αιμορραγίας, ο ρόλος της ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου είναι αμφιλεγόμενος και ίσως είναι πιο ωφέλιμος σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου (209). Ωστόσο, ψάχνοντας τη λεπτή ισορροπία κινδύνου-οφέλους πρέπει να συμπεριλάβουμε τα δεδομένα από τις πρόσφατες μελέτες, που μιλούν για το όφελος από τη χρήση της ασπιρίνης στην πρόληψη θανάτου από καρκίνο, ακόμη και του γαστρεντερικού (148), στην πρόληψη απομακρυσμένων μεταστάσεων (194) και τη μη περαιτέρω αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικής αιμορραγίας μετά από μακροχρόνια χορήγηση (210). Αν αναλογιστούμε μόνο τους κινδύνους και τα οφέλη της ασπιρίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα, τότε η αύξηση στις μείζονες αιμορραγίες μπορεί μόνο μερικώς να αντισταθμιστεί. Αν όμως σκεφτούμε ότι η ασπιρίνη προκαλεί μία μείωση 10% στην επίπτωση των κακοηθειών συνολικά, τότε η χρήση της μπορεί να είναι ευνοϊκή για ένα μεγαλύτερο κομμάτι πληθυσμού (138).

Πίνακας 3: Κλινικές μελέτες της ασπιρίνης σε όλους τους τύπους καρκίνου, δόση, διάρκεια και κίνδυνος από τη θεραπεία με ασπιρίνη

| ΜΕΛΕΤΗ | ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ | ΘΕΡΑΠΕΙΑ | ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ | ΚΛΙΝΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ |
|----------------------|--|---|-----------------------|---|
| Rothwell et al, 2012 | Μετα-ανάλυση 51 τυχαιοποιημένων μελετών ασθενών-μαρτύρων | Εκτίμηση της επίπτωσης στον κίνδυνο καρκίνου μετά από τουλάχιστον 3 έτη καθημερινής, χαμηλής δόσης ασπιρίνης για την πρόληψη αγγειακών συμβάντων | 35.535 | OR 0.76, 95% CI 0.66-0.88, p=0.0003 άνδρες: OR 0.77, 95% CI 0.63-0.93, p=0.008 γυναίκες: OR 0.75, 95% CI 0.59-0.94, p=0.01 θνητότητα από μείζονα εξωκράνια αιμορραγία: OR 0.32, 95% CI 0.12-0.83, P=0.009 |
| Rothwell et al, 2012 | Μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών | Εκτίμηση της επίδρασης της καθημερινής, χαμηλής δόσης (75 mg) ασπιρίνης για την πρόληψη αγγειακών συμβάντων στη μεταστατική διασπορά του καρκίνου μετά από 6,5 έτη. | 17.285 | όλοι τύποι καρκίνου: HR 0.64, 95% CI 0.48-0.84, P=0.001 αδενοκαρκινώματα: HR 0.54, 95% CI 0.38-0.77, P=0.0007 αδενοκαρκίωμα με μετάσταση στην αρχική διάγνωση: HR 0.69, 95% CI 0.50-0.95, P=0.02 χωρίς αρχικές μεταστάσεις: HR 0.45, 95% CI 0.28-0.72, P=0.0009 θνησιμότητα από καρκίνο στα αδενοκαρκινώματα: HR 0.65, 95% CI 0.53-0.82, P=0.0002 |
| ASPREE | Τυχαιοποιημένη, ασθενών-μαρτύρων μελέτη | Χορήγηση ασπιρίνης σε χαμηλή δόση (100 mg/ ημέρα) για 4,7 έτη έναντι placebo | 19.114 (> 65 ετών) | θνητότητα από όλα τα αίτια: HR 1.14, 95% CI 1.01-1.29 θνητότητα από καρκίνο: HR 1.31, 95% CI 1.10-1.56 |
| Simon et al, 2018 | Μετα-ανάλυση 2 προοπτικών μελετών κοόρτης | Ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που λάμβαναν είτε κανονική δόση ασπιρίνης είτε όχι (≥ 2 standard δόσεις [325 mg] την εβδομάδα) με | 13.371 | 1,5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.87, 95% CI 0.51-1.48 1,5-5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.49, 95% CI 0.28-0.96 5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.49, 95% CI 0.28-0.96 για ≥ 5 έτη χορήγησης της 1,5 standard δόσεις/εβδομάδα: HR 0.41, 95% CI 0.21-0.77 |

| | | | | |
|----------------------|--|---|-----------------------|---|
| | | παρακολούθηση για 26 έτη. | | |
| Abnet et al, 2009 | προοπτική μελέτη κοορτης | Ασθενείς με γαστρικό ή οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα ανέφεραν οι ίδιοι δεδομένα για τη λήψη ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ και παρακολούθηθηκαν για 7 έτη. | 311.115 | γαστρικό μη καρδιακό αδενοκαρκίνωμα: HR 0.64, 95% CI 0.47-0.86 γαστρικό καρδιακό αδενοκαρκίνωμα: HR 0.86, 95% CI 0.61-1.20 οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα: HR 1.00, 95% CI 0.73-1.37 |
| Mc Quaid et al, 2006 | Μετα-ανάλυση 22 μελετών ασπιρίνης έναντι placebo | Ασθενείς που ελάμβαναν χαμηλή δόση(75-325mg) ασπιρίνης για πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου και εκτιμήθηκαν για τον κίνδυνο μείζονας αιμορραγίας | μη διαθέσιμα στοιχεία | μείζων αιμορραγία: RR=1.71; 95% CI, 1.41-2.08 μείζων γαστρεντερική αιμορραγία: RR=2.07; 95% CI, 1.61-2.66 ενδοκράνια αιμορραγία: RR=1.65; 95% CI, 1.06-5.99 |

3.2.7 Βιοδείκτες για τη δράση της ασπιρίνης στην πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου

Με σκοπό να διασφαλιστεί μία θετική ισορροπία μεταξύ κινδύνου και οφέλους από τη χρήση της ασπιρίνης χρειάζεται περαιτέρω έρευνα και βιοδείκτες που να αποδεικνύουν την αντικαρκινική δράση της ασπιρίνης (211).

Η απάντηση του καρκίνου στην ασπιρίνη φαίνεται να εξαρτάται από την κατάσταση της οικογένειας ογκο-γονιδίων BRAF, που έχουν σημαντικό ρόλο στη RAS-σηματοδοτική οδό. Τα άτομα με wild-type BRAF (χωρίς μεταλλάξεις του BRAF) κακοήθειες που λαμβάνουν κανονική δόση ασπιρίνης, ανταποκρίνονται καλύτερα στη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ορθο-κολικού καρκίνου (HR 0.73, 95% CI 0.64-0.83) σε σύγκριση με τα άτομα που φέρουν τους μεταλλαγμένους τύπους BRAF (HR 1.03, 95% CI 0.76 -1.38) και η διαφορά αυτή αυξάνεται με την αύξηση της δόσης της ασπιρίνης σε >14 δόσεις την εβδομάδα (HR 0.43, 95% CI 0.25-0.75, P=0.005) (212). Μετά τη διάγνωση καρκίνου παχέος εντέρου, η συνολική επιβίωση βελτιώθηκε στους ασθενείς με wild-type BRAF με τη χορήγηση ασπιρίνης (RR 0.60, 95% CI 0.44-0.83) (213).

Ένας άλλος βιοδείκτης που έχει προταθεί ως προγνωστικός δείκτης για την επικουρική χρήση της ασπιρίνης στον καρκίνο παχέος εντέρου είναι οι μεταλλάξεις του PIK3CA (214). Η χορήγηση ασπιρίνης σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου, που φέρουν μεταλλάξεις του PIK3CA έχει συσχετιστεί με μακρύτερη συνολική επιβίωση (HR 0.54, 95% CI 0.31-0.94, P=0.01) και με μεγαλύτερη επιβίωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο (HR 0.18, 95%, CI 0.06-0.61, P<0.001), ενώ στους wild-type PIK3CA ασθενείς δεν παρατηρήθηκε αυτή η συσχέτιση (συνολική επιβίωση: HR 0.94, 95% CI 0.75-1.17, P=0.96 / επιβίωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο: HR 0.96,

95% CI 0.69-1.32, P=0.76) (214). Η χρήση της ασπιρίνης σε συνδυασμό με αναστολείς της PI3K έχει προταθεί ως θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού (215), καθώς τόσο η παρουσία μεταλλάξεων των PIK3CA και KRAS έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων του μαστού απέναντι στην ασπιρίνη (216). Ένα άλλο μόριο που έχει μελετηθεί ως βιοδείκτης στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η 15- υδροξυ-προσταγλανδίνης-αφυδρογονάση (15-PGDH), ένας ανταγωνιστής της συνθετάσης των προσταγλανδινών 2 ή αλλιώς της γνωστής μας κυκλοξυγονάσης 2 (217). Αφού οι ερευνητές μελέτησαν την έκφραση του mRNA της 15-PGDH σε υγιή εντερικό βλεννογόνο από 270 ασθενείς με αφαιρεθέντες ορθο-κολικούς καρκίνους, βρήκαν ότι το η χρήση ασπιρίνης σε χαμηλή καθημερινή δόση συσχετιζόταν με χαμηλότερη επίπτωση καρκίνου και υψηλότερα επίπεδα έκφρασης της 15-PGDH, καταλήγοντας ότι τα επίπεδα της 15-PGDH σε υγιή εντερικό βλεννογόνο μπορεί να προβλέψουν μεγαλύτερο όφελος από την προληπτική χρήση ασπιρίνης (218).

Συσχέτιση έχει βρεθεί επίσης μεταξύ της χρήσης της ασπιρίνης και της επιβίωσης ασθενών με ορθο-κολικό καρκίνο, που έχουν όγκους με χαμηλά επίπεδα CD274. Ο CD274 ή συνδέτης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1) είναι ένα ανοσορρυθμιστικό μόριο που απενεργοποιεί τα T-λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού που «επιτίθενται» στα καρκινικά κύτταρα και με βάση τα παραπάνω δεδομένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης (219).

Όσον αφορά την έρευνα για μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που μπορεί να συσχετίζονται με διαφορετική δράση της ασπιρίνης έχουν βρεθεί ότι η χρήση της ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ορθο-κολικού καρκίνου και αυτή η συσχέτιση επηρεάζεται από αλλαγές του SNP rs2965667 στο χρωμόσωμα 12 και του SNP rs16973225 στο χρωμόσωμα 15 (220).

4. Συζήτηση

Η ασπιρίνη, ένα παλιό φάρμακο που κυκλοφορεί από το 1904, είναι μέχρι και σήμερα το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο με πλειοτροπικές δράσεις. Η κύρια χρήση της ασπιρίνης είναι ως αντιπυρετική και αναλγητική αγωγή, αλλά τελευταία χρόνια κατέχει σπουδαία θέση τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η ευρεία χρήση της και η εκτεταμένη έρευνα της καρδιαγγειακής νόσου τις τελευταίες δεκαετίες έγιναν η αφορμή για να αναδειχθεί ο ρόλος της στην πρόληψη και θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, και ειδικά του καρκίνου παχέος εντέρου (138). Στην παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση πρόσφατων κλινικών μελετών που αποδεικνύουν τη συσχέτιση ή μη της ασπιρίνης με τη μείωση της επίπτωσης και θνητότητας από διάφορους τύπους καρκίνου και τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το επιτυγχάνει.

Κύριο ρόλο στο μηχανισμό αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης φαίνεται να παίζει η αντιαιμοπεταλιακή της δράση. Τα αιμοπετάλια έχουν συνδεθεί με τη μεταστατική διασπορά του όγκου, αλλά φαίνεται να παίζουν ρόλο και στον αρχικό σχηματισμό του όγκου μέσω μορίων που εκκρίνουν, όπως αυξητικοί, αγγειογενετικοί παράγοντες, λιπιδικοί μεσολαβητές. Η ασπιρίνη χορηγούμενη σε χαμηλή δόση κάθε 24ωρο προκαλεί πλήρη και μόνιμη αναστολή της κυκλοξυγονάσης-1 στα αιμοπετάλια, ενώ περιορισμένη και αναστρέψιμη αναστολή της κυκλοξυγονάσης-2 και της κυκλοξυγονάσης-1 στα εμπύρηννα κύτταρα.. Η υπερέκφραση της

κυκλοξυγονάσης-2 σε πολλούς καρκινικούς ιστούς και ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην καρκινογένεση οδήγησε στην υπόθεση ότι η ασπιρίνη ασκεί τη χημειοπροστατευτική της δράση με μηχανισμούς εξαρτώμενους από την κυκλοξυγονάση. Επίσης, έχουν μελετηθεί κι άλλοι μηχανισμοί πέραν των εξαρτώμενων από την κυκλοξυγονάση, που αναστέλλουν μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NFκB, και σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως της εξωκυττάριας-σηματοδοτικής- ρυθμιστικής κινάσης (ERK), της Wnt/β-κατενίνης ή του AMPK/mTOR, που ρυθμίζουν την παραγωγή πολλών πρωτεϊνών, υπεύθυνων για τον πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση. Άλλοι μηχανισμοί είναι μέσω ρύθμισης της γλυκόλυσης στα κύτταρα που αποτελεί κύρια πηγή ενέργειας για τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου ή μέσω ενίσχυσης του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί έχουν συνδεθεί με την αντινεοπλασματική επίδραση της ασπιρίνης, αλλά μένει να επιβεβαιωθούν *in vivo* στις συνήθεις δόσεις ασπιρίνης.

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες είναι πολλά και χρήζουν ιδιαίτερης αξιολόγησης γιατί είναι αυτά που θα κατοχυρώσουν τη χρήση της ασπιρίνης στην κλινική πράξη.

Οι περισσότερες ενδείξεις δείχνουν ότι η προφυλακτική χρήση της ασπιρίνης στη συνήθη δόση (75-325 mg/ημέρα) για τουλάχιστον 5 χρόνια έχει όφελος στον καρκίνο του παχέος εντέρου, με σημαντική μείωση στην επίπτωση, στη θνητότητα, (147, 148, 152, 153), αλλά και στη μεταστατική διασπορά της νόσου (153).

Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, η ασπιρίνη δεν συστήνεται για την πρόληψη, καθώς φαίνεται να μην επηρεάζει τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο των *in situ* όγκων καθώς και αυτών με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς, αλλά και του καρκίνου σε μετ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (174-175).

Σε κάποιους άλλους τύπους καρκίνου τα δεδομένα των κλινικών μελετών παραμένουν αντιφατικά, κυρίως γιατί υπάρχει μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τον ορισμό της δοσολογίας, της συχνότητας και του τρόπου που συλλέγονται τα δεδομένα αυτά (αναφορά από τον ασθενή ή καθορισμός από το γιατρό). Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει όφελος μετά τα 5 έτη χορήγησης της ασπιρίνης και είναι μεγαλύτερο στον επιθετικό ή προχωρημένο καρκίνο του προστάτη (191).

Πολύς λόγος στη βιβλιογραφία γίνεται για τον ορισμό της κατάλληλης δόσης στην οποία η ασπιρίνη επιτυγχάνει τη χημειο-προστατευτική δράση της ενάντια στον καρκίνο. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν ότι η χαμηλή δόση ασπιρίνης, 75-100 mg/ ημέρα, που χορηγείται επίσης για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, είναι αρκετή για να μειώσει την επίπτωση και θνητότητα από διάφορα είδη καρκίνου, όπως παχέος εντέρου, μαστού, ωθηκίων, στομάχου (148, 165, 189, 196, 197). Από την άλλη υπάρχουν κάποια είδη καρκίνου, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή ο καρκίνος του προστάτη, που απαιτούν υψηλότερες δόσεις ασπιρίνης για να επιτευχθεί όφελος (202, 204).

Η χρήση της ασπιρίνης, παρά τις γνωστές ευεργετικές της επιδράσεις, ενέχει και κάποιους κινδύνους, με σημαντικότερους τον κίνδυνο μείζονος γαστρεντερικής αιμορραγίας και ενδοκράνιας αιμορραγίας (206-208). Δεδομένου ότι η χρήση της ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο κακοήθειας και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, το όφελος αυτό μπορεί να αντισταθμίσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς και όχι σε όλους τους τύπους καρκίνου (138). Έτσι, λοιπόν είναι σκόπιμο να ζυγίζουμε κάθε φορά τα οφέλη και τους κινδύνους από τη χρήση της ασπιρίνης σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα.

Τα τελευταία χρόνια αρκετές έρευνες εστιάζουν στην επίδραση της ασπιρίνης σε ειδικές «μοριακές» κατηγορίες ασθενών, με αποτέλεσμα να εξάγονται συμπεράσματα

για καρκινικούς βιοδείκτες χρήσιμους για την εκτίμηση των τύπων καρκίνων που θα έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην ασπιρίνη. Τέτοιοι βιοδείκτες μπορεί να είναι PIK3CA, 15-PGDH και CD274 στον καρκίνο παχέος εντέρου και οι PIK3CA και KRAS στον καρκίνο του μαστού. Η ανακάλυψη και αξιολόγηση βιοδεικτών μέσα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες βρίσκεται ακόμη σε αρχικό στάδιο και αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο έρευνας, καθώς θα συμβάλλει περαιτέρω στην αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών της αντικαρκινικής δράσης της ασπιρίνης και στη στοχευμένη θεραπεία ασθενών που θα έχουν το μεγαλύτερο όφελος με τη μεγαλύτερη ασφάλεια.

5. Βιβλιογραφία

- (1). Shara, M., Stohs, S.J., 2015. Efficacy and safety of white willow bark (*salix alba*) extracts. *Phytother Res.* 29, 1112–111.
- (2). Lichterman, B.L., 2004. Aspirin: the story of a wonder drug. *BMJ Br. Med. J. (Clin. Res.Ed.)* 329 1408-1408.
- (3). Volmink, J., 2008. The willow as a Hottentot (Khoikhoi) remedy for rheumatic fever. *J. R.Soc. Med.* 101, 321–323.
- (4). Gibson, P.C., 1949. Aspirin in the treatment of vascular diseases. *Lancet* 2, 1172–1174.
- (5). Vane, J.R., 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 231, 232–235.
- (6). Jolanta Hybiaka, Izabela Broniarek, Gerard Kiryczyński, Laura.D. Los, Jakub Rosik, Filip Machaj, Hubert Sławiński, Kornelia Jankowska, Elżbieta Urańska, Aspirin and its pleiotropic application, *European Journal of Pharmacology* 866 (2020) 172762.
- (7). A. Undas, K.E. Brummel-Ziedins, K.G. Mann Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: beyond strictly antiplatelet actions *Blood*, 109 (2007), pp. 2285-2292.
- (8). A. López Farré, C. Caramelo, A. Esteban, M.L. Alberola, I. Millás, M. Montón, S. Casado Effects of aspirin on platelet-neutrophil interactions *Circulation*, 91 (1995), 2080-2088.
- (9). GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016 Oct; 388 (10053):1659-1724.
- (10). Stewart BW, Wild CP, editors. *World cancer report 2014* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
- (11). Fowler, P.W., Coveney, P.V., 2006. A computational protocol for the integration of the monotopic protein prostaglandin H2 synthase into a phospholipid bilayer. *Biophys. J.* 91, 401-410.
- (12). O. Andrew, D.J.F. Maree Aspirin and coronary artery disease *Thromb. Haemost.*, 92 (2004). pp. 1175-1181.
- (13). B.F. McAdam, F. Catella Lawson, I.A. Mardini, S. Kapoor, J.A. Lawson, G.A. FitzGerald Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96 (1999), pp. 272-277.
- (14). M. Lecomte, O. Laneuville, C. Ji, D.L. DeWitt, W.L. Smith Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin *J. Biol. Chem.*, 269 (1994), pp. 13207-13215.
- (15). J.R. Vane, Y.S. Bakhle, R.M. Botting Cyclooxygenases 1 and 2 *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 38 (1998), pp. 97-120.
- (16). C. Patrono, J. Morais, C. Baigent, J.P. Collet, D. Fitzgerald, S. Halvorsen, B. Rocca, A. Siegbahn, R.F. Storey, G. Vilahur Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis *J. Am. Coll. Cardiol.*, 70 (2017), pp. 1760-1776.

- (17). Chandrasekharan, N., Simmons, D.L. The cyclooxygenases. *Genome Biol* 2004 5, 241.
- (18). FitzGerald, Garret & Patrono, Carlo. (2001). The COXIBS, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *The New England journal of medicine*. 345. 433-42.
- (19). Melania Dovizio, Stefania Tacconelli, Carlos Sostres, Emanuela Ricciotti, Paola Patrignani, Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent. *Pharmaceuticals* 2012, 5, 1346-1371.
- (20). Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol*. 2006;119(3):229-240.
- (21). Hwa J, Martin K (2017). "Chapter 18: The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds". In Katzung BG (ed.). *Basic & Clinical Pharmacology* (14 ed.). New York, NY: McGraw-Hill Education.
- (22). Sharma M, Sasikumar M, Karloopia SD, Shahi BN (April 2001). "Prostaglandins in Congenital Heart Disease". *Medical Journal, Armed Forces India*. 57 (2): 134–8.
- (23). Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E2 synthesis and secretion: the role of PGE2 synthases. *Clin Immunol*. 2006;119(3):229-240.
- (24). Sasaki Y, Ochiai T, Takamura M, Kondo Y, Yokomoya C, Hara S, Role of prostacyclin synthase in carcinogenesis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2017 Nov. 133Q49-52.
- (25). Pettipher R, Hansel TT (2008). "Antagonists of the prostaglandin D2 receptor CRTH2". *Drug News & Perspectives*. 21 (6): 317–22.
- (26). Samuelsson B, Goldyne M, Granström E, Hamberg M, Hammarström S, Malmsten C (1978). "Prostaglandins and thromboxanes". *Annual Review of Biochemistry*. 47: 997–1029.
- (27). Tohgi, H; S Konno; K Tamura; B Kimura; K Kawano (1992). "Effects of low-to-high doses of aspirin on platelet aggregability and metabolites of thromboxane A2 and prostacyclin". *Stroke*. 23 (10): 1400–1403.
- (28). Maja Tomić Ana Micov Uroš Pecikoza Radica Stepanović-Petrović, Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Potential Benefits of NSAIDs Modified-Release Preparations Microsized and Nanosized Carriers for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Formulation Challenges and Potential Benefits 2017, Pages 1-29.
- (29). Ishikawa H, Nakamura T, Kawano A, Gondo N, Sakai T. Chemoprevention of colorectal cancer in Japan: a brief introduction to current clinical trials. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:77-81.
- (30). www.asco.org/endorsements/HereditaryCRC-https://www.cancer.net/cancer-types/lynch-syndrome, Retrieved 8 July 2020
- (31). Spruance SL, Reid JE, Grace M, Samore M. Hazard ratio in clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(8):2787-2792.
- (32). Dekking, F.M. (Frederik Michel), 1946- (2005). A modern introduction to probability and statistics : understanding why and how. Springer. ISBN 1-85233-896-2
- (33). Hollis, Sally; Campbell, Fiona (September 1999). "What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials". *BMJ*. 319 (7211): 670–674.
- (34). Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers?. *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466.
- (35). Hala Fawzy Mohamed Kamel, Cancer Biomarkers, Role of Biomarkers in Medicine 2015, DOI: 10.5772/62421

- (36). Alfonso, G Ai, R C Spitale and G J Bhat, Molecular targets of aspirin and cancer prevention, *British Journal of Cancer* (2014) 111, 61–67.
- (37). Roth, G.J., Stanford, N., Majerus, P.W., 1975. Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72, 3073–3076.
- (38). Shiff SJ, Shivaprasad P, Santini DL (2003) Cyclooxygenase inhibitors: drugs for cancer prevention. *Curr Opin Pharmacol* 3(4): 352–361.
- (39). Shiff SJ, Koutsos MI, Qiao L, Rigas B (1996) Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibit the proliferation of colon adenocarcinoma cells: effects on cell cycle and apoptosis. *Exp Cell Res* 222(1): 179–188.
- (40). Gupta RA, DuBois RN (1998) Aspirin, NSAIDS, and colon cancer prevention: mechanisms? *Gastroenterology* 114(5): 1095–1098.
- (41). Sawaoka H, Tsuji S, Tsujii M, Gunawan ES, Sasaki Y, Kawano S, Hori M(1999) Cyclooxygenase inhibitors suppress angiogenesis and reduce tumor growth in vivo. *Lab Invest* 79(12): 1469–1477.
- (42). Abdelrahim M, Safe S (2005) Cyclooxygenase-2 inhibitors decrease vascular endothelial growth factor expression in colon cancer cells by enhanced degradation of Sp1 and Sp4 proteins. *Mol Pharmacol* 68(2):317–329.
- (43). Piazza, G. A., Rahm, A. L. K., Krutzsch, M., Sperl, G., Paranka, N. S., Gross, P. H., Brendel, K., Burt, R. W., Alberts, D. S., Pamukcu, R. & Ahnen, D. J. (1995) NSAIDs: Old Drugs Reveal New Anticancer Targets *Cancer Res.* 55, 3110–3116. 8.
- (44). Lu, X., Xie, W., Reed, D., Bradshaw, W. S. & Simmons, D. L. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 7961–7965.
- (45). Shiff, S. J., Qiao, L., Tsai, L. L. & Rigas, B. (1995) Sulindac sulphide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells *J. Clin. Invest.* 96, 491–503.
- (46). Eberhart, C. E., Coffey, R. J., Radhika, A., Giardiello, F. M., Ferrenbach, S. & DuBois, R. N. (1994) Up-regulation of Cyclooxygenase 2 Gene Expression in Human Colorectal Adenomas and Adenocarcinomas *Gastroenterology* 107, 1183–1188.
- (47). Sano, H., Kawahito, Y., Wilder, R. L., Hashiramoto, A., Mukai, S., Asai, K., Kimura, S., Kato H., Kondo, M. & Hla, T. (1995) Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in Human Colorectal Cancer, *Cancer Res.* 55, 3785–3789.
- (48). Kutchera, W., Jones, D. A., Matsunami, N., Groden, J., McIntyre, T. M., Zimmerman, G. A., White, R. L. & Prescott, S. M. (1996) Prostaglandin H synthase 2 is expressed abnormally in human colon cancer: evidence for a transcriptional effect. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 4816–4820
- (49). Tsujii, M. & Dubois, R. N. (1995) Alterations in Cellular Adhesion and Apoptosis in Epithelial Cells Overexpressing Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2 *Cell* 83, 493–501
- (50). Jayadev S, Hayter H L, Andrieu N, Gamard C J, Liu B, Balu R, Hayakawa M, Ito F, Hanun Y A. Phospholipase A2 Is Necessary for Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Ceramide Generation in L929 Cells *J Biol Chem.* 1997;272:17196–17203.
- (51). Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW (1998) Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 95(2): 681–686.
- (52). Duggan, D. E., Hooke, K. F. & Hwang, S. S. (1980) Kinetics of the tissue distributions of sulindac and metabolites. Relevance to sites and rates of bioactivation. *Drug Metab. Dispos.* 8, 241–246.
- (53). Morin, P. J., Vogelstein, B. & Kinzler, K. W. (1996) Apoptosis and APC in colorectal tumorigenesis *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 7950–7954.

- (54). Dietrich, W. F., Lander, E. S., Smith, J. S., Moser, A. R., Gould, K. A., Luongo, C., Borenstein, N. & Dove, W. (1993) Genetic Identification of Mom-1, a Major Modifier Locus Affecting Min-induced Intestinal Neoplasia in the Mouse Cell 75, 631–639.
- (55). MacPhee, M., Chepenik, K., Liddell, R., Nelson, K., Siracusa, L. & Buchberg, A. (1995) The secretory phospholipase A2 gene is a candidate for the Mom 1 locus, a major modifier of Apc –min induced intestinal neoplasia, Cell 81, 957–966.
- (56). Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Speizer, F. E. (1990) N. Engl. J. Med. 323, 1664–1672. 42. Giovannucci, E. & Willett, W. C. (1994) Dietary factors and risk of colon cancer, Ann. Med. 26, 443–452.
- (57). Giovannucci E, Willett W C. Ann Med. 1994 Dietary Factors and Risk of Colon Cancer; 26:443–452.
- (58). Reddy B S. Chemoprevention of colon cancer by dietary fatty acids, Cancer Metastasis Rev. 1994; 13:285–302.
- (59). Tsujii, M., Kawano, S. & DuBois, R. N. (1997) Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 3336–3340.
- (60). Thun, M. J., Namboodiri, M. M. & Heath, C. W. (1991) Aspirin Use and Reduced Risk of Fatal Colon Cancer N. Engl. J. Med. 325, 1593–1596.
- (61). Xu X-M, Sansores-Garcia L, Chen X-M, Matijevic-Aleksic N, Du M, Wu KK(1999) Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. Proc Natl Acad Sci 96(9): 5292–5297.
- (62). Kopp, E. & Ghosh, S. (1994) Inhibition of NF-kappa B by Sodium Salicylate and Aspirin Science 265, 956–959.
- (63). Dong, Z., Huang, C., Brown, R. E. & Ma, W.-Y. (1997) Inhibition of activator protein 1 activity and neoplastic transformation by aspirin J. Biol. Chem. 272, 9962–9970.
- (64). Franz, B. & O'Neill, E. A. (1995) The Effect of Sodium Salicylate and Aspirin on NF-κB Science 270, 2017–2018
- (65). Yin, M. J., Yamamoto, Y. & Gaynor, R. B. (1998) The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. Nature (London) 396, 77–80.
- (66). Yamamoto, K., Arakawa, T, Ueda, N. & Yamamoto, S. (1995) Transcriptional Roles of Nuclear Factor κB and Nuclear Factor-Interleukin-6 in the Tumor Necrosis Factor α-Dependent Induction of Cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 Cells J. Biol. Chem. 270, 31315–31320.
- (67). Gay LJ, Felding-Habermann B (2011) Contribution of platelets to tumour metastasis. Nat Rev Cancer 11(2): 123–134.
- (68). Ferrandez A, Piazuelo E, Castells A (2012) Aspirin and the prevention of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 26(2): 185–195.
- (69). Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN(1994) Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology 107(4):1183–1188.
- (70). Williams CS, Smalley W, DuBois RN (1997) Aspirin use and potential mechanisms for colorectal cancer prevention. J Clinical Invest 100(6): 1325–1329.
- (71). Sciulli M, Filabozzi P, Tacconelli S, Padovano R, Ricciotti E, Capone M, Grana M, Carnevale V, Patrignani P (2005) Platelet activation in patients with colorectal cancer. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 72(2): 79–83.

- (72). Claria J, Serhan CN (1995) Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci* 92(21): 9475–9479.
- (73). Dixon DA, Blanco FF, Bruno A, Patrignani P (2013) Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 191: 7–37.
- (74). Giardiello FM, Casero Jr RA, Hamilton SR, Hyland LM, Trimpath JD, Geiman DE, Judge KR, Hubbard W, Offerhaus GJA, Yang VW (2004) Prostanoids, ornithine decarboxylase, and polyamines in primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 126(2): 425–431.
- (75). Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S (2012) Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 367(17): 1596–1606.
- (76). McCarty MF, Block KI (2006) Preadministration of high-dose salicylates, suppressors of NF- κ B activation, may increase the chemosensitivity of many cancers: an example of proapoptotic signal modulation therapy. *Integr Cancer Ther* 5(3): 252–268.
- (77). Bharat B., Aggarwal and Bokyoung Sung (2011) NF- κ B in Cancer: A Matter of Life and Death. *Cancer Discovery*; 1(6); 469–71.
- (78). Aggarwal BB. Nuclear factor- κ B: the enemy within. *Cancer Cell* 2004;6:203–8.
- (79). Takada, Y.; Singh, S.; Aggarwal, B.B. Identification of a p65 peptide that selectively inhibits NF κ B activation induced by various inflammatory stimuli and its role in down-regulation of NF- κ B mediated gene expression and upregulation of apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 15096–15104.
- (80). Chen, Z.; Hagler, J.; Palombella, V.J.; Melandri, F.; Scherer, D.; Ballard, D.; Maniatis, T. Signal-induced site-specific phosphorylation targets I κ B α to the ubiquitin-proteasome pathway. *Genes Dev.* 1995, 9, 1586–1597.
- (81). Shao, J.; Fujiwara, T.; Kadowaki, Y.; Fukazawa, T.; Waku, T.; Itoshima, T.; Yamatsuji, T.; Nishizaki, M.; Roth, J.A.; Tanaka, N. Overexpression of the wild-type p53 gene inhibits NF κ B activity and synergizes with aspirin to induce apoptosis in human colon cancer cells. *Oncogene* 2000, 19, 726–736.
- (82). Grilli, M.; Pizzi, M.; Memo, M.; Spano, P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF- κ B activation. *Science* 1996, 274, 1383–1385.
- (83). Yamamoto Y, Yin MJ, Lin KM, Gaynor RB. Sulindac inhibits activation of the NF- κ B pathway. *J Biol Chem.* 1999; 274:27307-27314.
- (84). Berman KS, Verma UN, Harburg G, Minna JD, Cobb MH, Gaynor RB. Sulindac enhances tumor necrosis factor- α mediated apoptosis of lung cancer cell lines by inhibition of nuclear factor- κ B. *Clin Cancer Res.* 2002;8:354-360. 78.
- (85). McDade TP, Perugini RA, Vittimberga FJ Jr, Carrigan RC, Callery MP. Salicylates inhibit NF- κ B activation and enhance TNF- α -induced apoptosis in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res.* 1999;83:56-61.
- (86). Portis T, Harding JC, Ratner L. The contribution of NF- κ B activity to spontaneous proliferation and resistance to apoptosis in human T-cell leukemia virus type 1 Tax-induced tumors. *Blood.* 2001;98:1200-1208.
- (87). Shimamura T, Hsu TC, Colburn NH, Bejcek BE. Activation of NF- κ B is required for PDGF-B chain to transform NIH3T3 cells. *Exp Cell Res.* 2002;274:157-167.

- (88). Abiru S, Nakao K, Ichikawa T, et al. Aspirin and NS-398 inhibit hepatocyte growth factor-induced invasiveness of human hepatoma cells. *Hepatology*. 2002;35:1117-1124.
- (89). Lloyd FP Jr, Slivova V, Valachovicova T, Sliva D. Aspirin inhibits highly invasive prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2003;23:1277-1283.
- (90). Kutuk O, Basaga H. Aspirin inhibits TNFalpha- and IL-1- induced NF-kappaB activation and sensitizes HeLa cells to apoptosis. *Cytokine*. 2004;25:229-237.
- (91). Sclabas GM, Uwagawa T, Schmidt C, et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer*. 2005;103:2485-2490.
- (92). Din FV, Dunlop MG, Stark LA. Evidence for colorectal cancer cell specificity of aspirin effects on NF kappa B signalling and apoptosis. *Br J Cancer*. 2004;91:381-388.
- (93). Din FV, Stark LA, Dunlop MG. Aspirin-induced nuclear translocation of NFkappaB and apoptosis in colorectal cancer is independent of p53 status and DNA mismatch repair proficiency. *Br J Cancer*. 2005;92:1137-1143
- (94). Stark LA, Reid K, Sansom OJ, Din FV, Guichard S, Mayer I, Jodrell DI, Clarke AR, Dunlop MG (2007) Aspirin activates the NF-kappaB signalling pathway and induces apoptosis in intestinal neoplasia in two in vivo models of human colorectal cancer. *Carcinogenesis* 28(5): 968–976.
- (95). Seger, R.; Krebs, E.G. The MAPK signaling cascade. *FASEB J*. 1995, 9, 726–735. 99.
- (96). Torii S, Yamamoto T, Tsuchiya Y, Nishida E. ERK MAP kinase in G cell cycle progression and cancer. *Cancer Sci*. 2006;97(8):697-702.
- (97). Rajalingam K, Schreck R, Rapp UR, Albert S. Ras oncogenes and their downstream targets. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1177–1195.
- (98). Stokoe D, Macdonald SG, Cadwallader K, Symons M, Hancock JF. Activation of Raf as a result of recruitment to the plasma membrane. *Science*. 1994;264(5164): 1463–1467.
- (99). Scott T. Eblen Extracellular Regulated Kinases: Signaling from Ras to ERK Substrates to Control Biological Outcomes *Adv Cancer Res*. 2018; 138: 99–142.
- (100). G. Aaron Hobbs, Channing J. Der,* and Kent L. Rossman RAS isoforms and mutations in cancer at a glance *J Cell Sci*; 129(7): 1287–1292.
- (101). J Breivik, GI Meling, A Spurkland, TO Rognum, G Gaudernack, K-ras mutation in colorectal cancer: relations to patient age, sex and tumour location, *British Journal of Cancer*. 1994; 69: 367–371.
- (102). Bryant KL, Mancias JD, Kimmelman AC, Der CJ. KRAS: feeding pancreatic cancer proliferation. *Trends Biochem Sci*. 2014;39(2):91–100.
- (103). D. Suzuki, H. Iwasaki, H. J. Ong, N. Imai, H. Sakurai, T. Nakao, N. Aoi, H. Baba, S. Bishop, Y. Ichikawa, M. Ishihara, Y. Kondo, T. Kubo, K. Kurita, T. Motobayashi, T. Nakamura, T. Okumura, T. K. Onishi, S. Ota, M. K. Suzuki S. Takeuchi, Y. Togano, Y. Yanagisawa, Lifetime measurements of excited states in ¹⁷C: Possible interplay between collectivity and halo effects, *Physics Letters B*, Vol 666, Issue 3, 21 August 2008, 222-227.
- (104). Teh SH, Hill AK, Foley DA, McDermott EW, O'Higgins NJ, Young LS. COX inhibitors modulate bFGF-induced cell survival in MCF-7 breast cancer cells. *J Cell Biochem*. 2004;91(4):796-807.
- (105). Pan MR, Chang HC, Hung WC (2008) Non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress the ERK signaling pathway via block of Ras/c-Raf interaction and activation of MAP kinase phosphatases. *Cell Signal* 20(6): 1134–1141.

- (106). Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, Arai I, Higuchi S, Otomo S. NS-398, a new anti-inflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. *Prostaglandins*. 1994;47(1):55-59.
- (107). Zimmermann S, Moelling K. Phosphorylation and regulation of Raf by Akt (protein kinase B). *Science*. 1999;286(5445):1741-1744.
- (108). Ory S, Zhou M, Conrads PC, Veenstra DT, Morrison DK, Protein Phosphatase 2A Positively Regulates Ras Signaling by Dephosphorylating KSR1 and Raf-1 on Critical 14-3-3 Binding Sites, *Current Biology* 2003, vol 13, 1356-1364.
- (109). Baljuls A, Schmitz W, Mueller T, et al. Positive regulation of A-RAF by phosphorylation of isoform-specific hinge segment and identification of novel phosphorylation sites. *J Biol Chem*. 2008;283(40):27239-27254.
- (110). Herrmann C, Block C, Geisen C, et al. Sulindac sulfide inhibits Ras signaling. *Oncogene*. 1998;17(14):1769-1776.
- (111). Farooq A, Zhou MM. Structure and regulation of MAPK phosphatases. *Cell Signal*. 2004;16(7):769-779.
- (112). Denkert C, Schmitt WD, Berger S, et al. Expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) in primary human ovarian carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;102(5):507-513.
- (113). Tsujita E, Taketomi A, Gion T, Kuroda Y, Endo K, Watanabe A, Nakashima H, Aishima S, -i, Kohnoe S, Maehara Y: Suppressed MKP-1 Is an Independent Predictor of Outcome in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 2005;69:342-347.
- (114). Vicent S, Garayoa M, López-Picazo JM, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is overexpressed in non-small cell lung cancer and is an independent predictor of outcome in patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(11):3639-3649.
- (115). Μελέτη του συμπλόκου αποικοδόμησης της β-κατενίνης σε σποραδικά και κληρονομικά διηθητικά καρκινώματα μαστού Study of β-catenin destruction complex in sporadic and hereditary invasive breast carcinomas διδακτορική διατριβή, Ειρήνη Α. Θεοχάρη, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Αθήνα 2012
- (116). Miller, J.R.; Hocking, A.M.; Brown, J.D.; Moon, R.T. Mechanism and function of signal transduction by the Wnt/beta-catenin and Wnt/Ca²⁺ pathways. *Oncogene* 1999, 18, 7860–7872.
- (117). Polakis, P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim. Biophys. Acta* 1997, 1332, F127–147.
- (118). Mann, D.J.; Child, E.S.; Swanton, C.; Laman, H.; Jones, N. Modulation of p27(Kip1) levels by the cyclin encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *EMBO J*. 1999, 18, 654–663.
- (119). Bos CL, Kodach LL, van den Brink GR, Diks SH, van Santen MM, Richel DJ, Peppelenbosch MP, Hardwick JC (2006) Effect of aspirin on the Wnt/b-catenin pathway is mediated via protein phosphatase 2A. *Oncogene* 25(49): 6447–6456.
- (120). Pathi S, Jutooru I, Chadalapaka G, Nair V, Lee SO, Safe S (2012) Aspirin inhibits colon cancer cell and tumor growth and downregulates specificity protein (Sp) transcription factors. *PloS one* 7(10): e48208).
- (121). Hardie, D.G. AMP-activated protein kinase: an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*. 2011, 25, 1895–908.
- (122). Luo, Z.; Zang, M.; Guo, W. AMPK as a metabolic tumor suppressor: control of metabolism and cell growth. *Future Oncol*. 2010, 6, 457–470.
- (123). Wullschleger, S.; Loewith, R.; Hall, M.N. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell*. 2006, 124, 471–484.
- (124). Din, F.V.; Valanciute, A.; Houde, V.P.; Zibrova, D.; Green, K.A.; Sakamoto, K.; Alessi, D.R.; Dunlop, M.G. Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-

- activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells. *Gastroenterology*.2012, *142*, 1504–15.e3.
- (125). Hawley, S.A.; Fullerton, M.D.; Ross, F.A.; Schertzer, J.D.; Chevtzoff, C.; Walker, K.J.; Pegg, M.W.; Zibrova, D.; Green, K.A.; Mustard, K.J.; Kemp, B.E.; Sakamoto, K.; Steinberg, G.R.; Hardie, D.G. The ancient drug salicylate directly activates AMP-activated protein kinase. *Science*. 2012, *336*, 918–922.
- (126). Spitz GA, Furtado CM, Sola-Penna M, Zancan P (2009) Acetylsalicylic acid and salicylic acid decrease tumor cell viability and glucose metabolism modulating 6-phosphofructo-1-kinase structure and activity. *Biochem Pharmacol* 77(1): 46–53.
- (127). Leonards JR (1962) Presence of acetylsalicylic acid in plasma following oral ingestion of aspirin. *Proc Soc Exp Biol Med* 110(2): 304–308.
- (128). Hawkins D, Pinckard RN, Farr RS (1968) Acetylation of human serum albumin by acetylsalicylic acid. *Science* 160(3829): 780–781.
- (129). Bjornsson T, Schneider D, Berger H (1989) Aspirin acetylates fibrinogen and enhances fibrinolysis. Fibrinolytic effect is independent of changes in plasminogen activator levels. *J Pharmacol Exp Ther* 250(1): 154–161.
- (130). Pinckard RN, Hawkins D, Farr RS (1968) In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by aspirin. *Nature* 219(5149): 68–69.
- (131). Lai TS, Davies C, Greenberg CS (2010) Human tissue transglutaminase is inhibited by pharmacologic and chemical acetylation. *Protein Sci* 19(2): 229–235.
- (132). Rainsford K, Schweitzer A, Brdne K (1983) Distribution of the acetyl compared with the salicyl moiety of acetylsalicylic acid: Acetylation of macromolecules in organs wherein side-effects are manifest. *Biochem Pharmacol* 32(7): 1301–1308.
- (133). Alfonso LF, Srivenugopal KS, Arumugam TV, Abbruscato TJ, Weidanz JA, Bhat GJ (2009a) Aspirin inhibits camptothecin-induced p21CIP1 levels and potentiates apoptosis in human breast cancer cells. *Int J Oncol* 34(3): 597–608.
- (134). Bateman LA, Zaro BW, Miller SM, Pratt MR (2013) An alkyne–aspirin chemical reporter for the detection of aspirin-dependent protein modification in living cells. *J Am Chem Soc* 135(39): 14568–14573.
- (135). Marmorstein R (2001) Structure and function of histone acetyltransferases. *Cell Mol Life Sci* 58(5-6): 693–703.//Marmorstein R, Roth SY (2001) Histone acetyltransferases: function, structure, and catalysis. *Curr Opin Genet Dev* 11(2): 155–161.)
- (136). Xu W, Li Y, Liu C, Zhao S (2013) Protein lysine acetylation guards metabolic homeostasis to fight against cancer. *Oncogene* 33(18): 2279–2285.
- (137). Menter, D. G., Tucker, S. C., Kopetz, S., Sood, A. K., Crissman, J. D., & Honn, K. V. (2014). Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer metastasis reviews*, 33(1), 231–269.
- (138). Schlesinger, M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. *J Hematol Oncol* 2018, **11**, 125.
- (139). Trousseau. Phlegmasia alba dolens. *Clin Medicale L’Hotel-Dieu Paris*. 2nd ed. Paris: JB Bailliere & Fils; 1865. p. 654–712.
- (140). Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, Johnson T, Murphy S. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer*. 1973;11:704–18.
- (141). Medina C, Harmon S, Inkielewicz I, et al. Differential inhibition of tumour cell-induced platelet aggregation by the nicotinate aspirin prodrug (ST0702) and aspirin. *Br J Pharmacol*. 2012;166(3):938-949.

- (142). Wojtukiewicz, M. Z., Hempel, D., Sierko, E., Tucker, S. C., & Honn, K. V. (2017). Antiplatelet agents for cancer treatment: a real perspective or just an echo from the past?. *Cancer metastasis reviews*, 36(2), 305–329.
- (143). Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2011;11 (2):123–134.
- (144). Thun, M.J.; Jacobs, E.J.; Patrono, C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat. Rev. Clin.Oncol*. 2012, 9, 259–267.
- (145). Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582–588
- (146). Bruno A, Dovizio M, Tacconelli S, Contursi A, Ballerini P, Patrignani P. Antithrombotic Agents and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2018 Jul 31;10(8):253.
- (147). Rothwell, P.M.; Fowkes, F.G.; Belch, J.F.; Ogawa, H.; Warlow, C.P.; Meade, T.W. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011, 377, 31–41.
- (148). Rothwell, P.M.; Wilson, M.; Elwin, C.E.; Norrving, B.; Algra, A.; Warlow, C.P.; Meade, T.W. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010, 376, 1741–1750.
- (149). Rothwell, P.M.; Price, J.F.; Fowkes, F.G.; Zanchetti, A.; Roncaglioni, M.C.; Tognoni, G.; Lee, R.; Belch, J.F.; Wilson, M.; Mehta, Z.; Meade, T.W. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet* 2012, 379, 1602–1612.
- (150). Cook, N.R.; Lee, I.M.; Gaziano, J.M.; Gordon, D.; Ridker, P.M.; Manson, J.E.; Hennekens, C.H.; Buring, J.E. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women’s Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005, 294, 47–55.
- (151). Cole, B.F.; Logan, R.F.; Halabi, S.; Benamouzig, R.; Sandler, R.S.; Grainge, M.J.; Chaussade, S.; Baron, J.A. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J. Natl. Cancer Inst*. 2009, 101, 256–266.
- (152). Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, Galante J, Weightman AL, Morris D, et al. (2016) Aspirin in the treatment of cancer: reductions in metastatic spread and in mortality: a systematic review and metaanalyses of published studies. *PLoS One* 11: e0152402
- (153). Elwood PC, Pickering JE, Morgan G, et al. Systematic review update of observational studies further supports aspirin role in cancer treatment: Time to share evidence and decision-making with patients?. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203957. Published 2018 Sep 25.,doi:10.1371/journal.pone.0203957
- (154). Shimoike N, Fujikawa T, Yoshimoto Y, Tanaka A. (2016) Does antiplatelet therapy affect short-term and long-term outcomes of patients undergoing surgery for colorectal cancer? Surgical radicality versus perioperative antiplatelet-related morbidity risks. *Journal of Gastroenterol and Hepatol Res* 5: 1962±1969.
- (155). Veitonmaki T, Murtola TJ, Talala K, Taari K, Tammela T, Auvinen A. (2016) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer death in the Finnish Prostate Cancer Screening Trial. *PLoS One* 11: e0153413.
- (156). Ratnasinghe LD, Graubard BI, Kahle L, Tangrea JA, Taylor PR, Hawk E. (2004) Aspirin use and mortality from cancer in a prospective cohort study. *Anticancer Res* 24: 3177±3184.

- (157). Ventura L, Miccinesi G, Barchielli A, Manneschi G, Puliti D, Mantellini P, et al. (2016) Does low-dose aspirin use for cardiovascular disease prevention reduce colorectal cancer deaths? A comparison of two cohorts in the Florence district, Italy. In: *Eur J Cancer Prev* 2016/11/16 ed; 2016.
- (158). Murphy C, Turner N, Wong HL, Sinnathamby M, Tie J, Lee B, et al. (2017) Examining the impact of regular aspirin use and PIK3CA mutations on survival in stage 2 colon cancer. *Intern Med J* 47: 88±98.
- (159). Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. (1998) Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 82: 2326±2333.
- (160). Sansbury LB, Millikan RC, Schroeder JC, Moorman PG, North KE, Sandler RS. (2005) Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of colon cancer in a population-based, case-control study of African Americans and Whites. *Amer J Epidemiol* 162: 548±558.
- (161). Logan R.F., Grainge M.J., Shepherd V.C., Armitage N.C., Muir K.R. ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 2008;134:29–38.
- (162). Cole B.F., Baron J.A., Sandler R.S., Haile R.W., Ahnen D.J., Bresalier R.S., McKeown-Eyssen G., Summers R.W., Rothstein R.I., Burke C.A., Snover D.C., Church T.R., Allen J.I., Robertson D.J., Beck G.J., Bond J.H., Byers T., Mandel J.S., Mott L.A., Pearson L.H., Barry E.L., Rees J.R., Marcon N., Saibil F., Ueland P.M., Greenberg E.R. Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2007;297:2351–2359.
- (163). Benamouzig R., Deyra J., Martin A., Girard B., Jullian E., Piednoir B., Couturier D., Coste T., Little J., Chaussade S. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*. 2003;125:328–336.
- (164). Benamouzig R., Uzzan B., Deyra J., Martin A., Girard B., Little J., Chaussade S. Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Study Group (APACC). Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. *Gut*. 2012;61:255–261.
- (165). Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008;134:21e8.
- (166). Flossmann E, Rothwell PM; on behalf of the British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603e13.
- (167). Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, et al. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. *Gut*. 2014;63(11):1755-1759.
- (168). Burn, J.; Gerdes, A.M.; Macrae, F.; Mecklin, J.P.; Moeslein, G.; Olschwang, S.; Eccles, D.; Evans, D.G.; Maher, E.R.; Bertario, L.; *et al.* CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 378, 2081–2087.
- (169). Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(5):655-665.
- (170). Burn, J.; Bishop, D.T.; Mecklin, J.P.; Macrae, F.; Möslein, G.; Olschwang, S.; Bisgaard, M.L.; Ramesar, R.; Eccles, D.; Maher, E.R.; *et al.* CAPP2 Investigators.

Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 2567–2578.

(171). Cooper, K.; Squires, H.; Carroll, C.; Papaioannou, D.; Booth, A.; Logan, R.F.; Maguire, C.; Hind, D.; Tappenden, P. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010, 14, 1–206.

(172). John Burn, Harsh Sheth*, Faye Elliott*, Lynn Reed, Finlay Macrae, Jukka-Pekka Mecklin, Gabriela Mslein, Fiona E McRonald, Lucio Bertario, D Gareth Evans, Anne-Marie Gerdes, Judy W C Ho, Annika Lindblom, Patrick J Morrison, Jem Rashbass, Raj Ramesar, Toni Sepp, Huw J W Thomas, Kirsi Pylvöndinen, Gillian M Borthwick, John C Mathers, D Timothy Bishop, on behalf of the CAPP2 Investigators Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *Lancet* 2020; 395: 1855–63.

(173). Luo T, Yan HM, He P, Luo Y, Yang YF, Zheng H. Aspirin use and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131: 581–7.

(174). Zhong S, Chen L, Zhang X, Yu D, Tang J, Zhao J. Aspirin use and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(11):1645-1655.

(175). Howe LR. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9:210.

(176). C. Fitzmaurice, C. Allen, R. M. Barber et al., “Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study,” *JAMA Oncology*, vol. 2017, no. 3, pp. 524–548, 1990.

(177). Key Statistics for Prostate Cancer, American Cancer Society, January 2020

(178). M. M. Center, A. Jemal, J. Lortet-Tieulent et al., “International variation in prostate cancer incidence and mortality rates,” *European Urology* 2012, vol. 61, no. 6, 1079–1092.

(179). F. Bray and L. A. Kiemeny, “Epidemiology of prostate cancer in europe: patterns, trends and determinants,” in *Management of Prostate Cancer 2017*, 1–27.

(180). Paganini-Hill, A., et al., 1989. Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *BMJ* 299 (6710), 1247–1250.) (Cuzick, J., et al., 2014. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 15 (11), e484–92.

(181). Liu, Y., et al., 2014. Effect of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs on prostate cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 12, 55.

(182). Vidal, A.C., et al., 2015. Aspirin, NSAIDs, and risk of prostate cancer: results from the REDUCE study. *Clin. Cancer Res.* 21 (4), 756–762.

(183). Skriver, C., et al., 2016. Low-dose aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer risk: a nationwide study. *Cancer Causes Control* 27 (9), 1067–1079.

(184). Veitonmaki, T., et al., 2014. Prostate cancer risk and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br. J. Cancer* 111 (7), 1421–1431.

(185). Veitonmaki, T., et al., 2015. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer survival in the Finnish prostate cancer screening trial. *Prostate* 75 (13), 1394–1402.).

- (186). Lai lai Fan , Cheng Peng Xie, Yi Ming Wu , Xi jie Gu, Ying he Chen , and Yi jun Wang Aspirin Exposure and Mortality Risk among Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2019, 1-15.
- (187). A. Laurent, Y. Hui, B. Serge et al., “Androgen-deprivation therapy and the risk of stroke in patients with prostate cancer,” *European Urology* 2011, vol. 60, pp. 1244–1250.
- (188). V. H. Mieke, G. Hans, H. Lars et al., “Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden,” *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, vol. 28, p. 3448.
- (189). Cossack M, Ghaffary C, Watson P, Snyder C, Lynch H. Aspirin use is associated with lower prostate cancer risk in male carriers of BRCA mutations. *J Genet Couns.* 2014;23(2):187-191.
- (190). Cook, N.R., et al., Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013, 159 (2), 77–85.
- (191). Sauer CM, Myran DT, Costentin CE, et al. Effect of long term aspirin use on the incidence of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;132:66-75.
- (192). Amin, R.; Kamitani, H.; Sultana, H.; Taniura, S.; Islam, A.; Sho, A.; Ishibashi, M.; Eling, T.E.; Watanabe, T. Aspirin and indomethacin exhibit anti-proliferative effects and induce apoptosis in T98G human glioblastoma cells. *Neurol. Res.* 2003, 25, 370–376.
- (193). Sivak-Sears, N.R.; Schwartzbaum, J.A.; Miike, R.; Moghadassi, M.; Wrensch, M. Case-control study of use of non steroidal anti-inflammatory drugs and glioblastoma multiforme. *Am. J. Epidemiol.* 2004, 159, 1131–1139.
- (194). Rothwell, P.M.; Wilson, M.; Price, J.F.; Belch, J.F.; Meade, T.W.; Mehta, Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012, 379, 1591–1601.
- (195). McNeil, John J., Nelson, Mark R., et al for the ASPREE Investigator Group Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly *New England Journal of Medicine* 2018, 379(16): 1519-1528.
- (196). C. Bosetti, V. Rosato, S. Gallus, J. Cuzick, C. La Vecchia Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011 *Ann. Oncol.*, 23 (2012), pp. 1403-1415.
- (197). K. Bibbins-Domingo, U.S.P.S.T. Force Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services task Force recommendation statement aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC *Ann. Intern. Med.*, 164 (2016), pp. 836-845.
- (198). P.M. Rothwell, N.R. Cook, J.M. Gaziano, J.F. Price, J.F.F. Belch, M.C. Roncaglioni T. Morimoto, Z. Mehta Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials *The Lancet*, 392 (2018), pp. 387-399.
- (199). D.M. Fraser, F.M. Sullivan, A.M. Thompson, C. McCowan Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study *Br. J. Canc.*, 111 (2014), p. 623.
- (200). N. Khalaf, C. Yuan, T. Hamada, Y. Cao, A. Babic, V. Morales-Oyarvide, P. Kraft, K. Ng, E. Giovannucci, S. Ogino, M. Stampfer, B.B. Cochrane, J. E. Manson, C.B. Clish, A.T. Chan, C.S. Fuchs, B.M. Wolpin Regular use of aspirin or non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs is not associated with risk of incident pancreatic cancer in two large cohort studies *Gastroenterology*, 154 (2018), pp. 1380-1390.

- (201).B. Trabert, R.B. Ness, W.H. LoCiganic, M.A. Murphy, E.L. Goode, E.M. Poole, L.A. Brinton, P.M. Webb, C.M. Nagle, S.J. Jordan, Australian Ovarian Cancer Study Groupt.A.C.S., H.A. Risch, M.A. Rossing, J.A. Doherty, M.T. Goodman, G. Lurie, S. K. Kjær, E. Hogdall, A. Jensen, D.W. Cramer, K.L. Terry, A. Vitonis, E.V. Bandera, S. Olson, M.G. King, U. Chandran, H. Anton-Culver, A. Ziogas, U. Menon, S.A. Gayther, S.J. Ramus, A. Gentry Maharaj, A.H. Wu, C.L. Pearce, M.C. Pike, A. Berchuck, J.M. Schildkraut, N. Wentzensen, o.b.o.t.O.C.A. Consortium Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium J. Natl. Cancer Inst. 2014, 106.
- (202).T.G. Simon, Y. Ma, J.F. Ludvigsson, D.Q. Chong, E.L. Giovannucci, C.S. Fuchs, J.A. Meyerhardt, K.E. Corey, R.T. Chung, X. Zhang, A.T. Chan Association between aspirin use and risk of hepatocellular CarcinomaAssociation between aspirin use and risk of hepatocellular CarcinomaAssociation between aspirin use and risk of hepatocellular carcinoma JAMA Oncol., 4 (2018), pp. 1683-1690.
- (203). C.C. Abnet, N.D. Freedman, F. Kamangar, M.F. Leitzmann, A.R. Hollenbeck, A. Schatzkin Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis Br. J. Canc., 100 (2009), pp. 551-557.
- (204). Downer MK, Allard CB, Preston MA, et al. Regular Aspirin Use and the Risk of Lethal Prostate Cancer in the Physicians' Health Study. *Eur Urol.* 2017;72(5):821-827.
- (205). Hayden, M.; Pignone, M.; Phillips, C.; Mulrow, C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2002, 136, 161–172.
- (206). Hayden, M.; Pignone, M.; Phillips, C.; Mulrow, C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2002, 136, 161–172.
- (207). McQuaid, K.R.; Laine, L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of lowdoseaspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am. J. Med.* 2006, 119, 624–638.
- (208). Gorelick, P.B.; Weisman, S.M. Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use: an update. *Stroke.* 2005, 36, 1801–1807.
- (209).C. Brotons, R. Benamouzig, K.J. Filipiak, V. Limmroth, C. Borghi A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 15 (2015), pp. 113-133.) (U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Routine aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs for the primary prevention of colorectal cancer. *Ann. Intern. Med.* 2007, 146, 361–364.
- (210). Huang, E.S.; Strate, L.L.; Ho, W.W.; Lee, S.S.; Chan, A.T. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am. J. Med.* 2011, 124, 426–433.
- (211). C. Coyle, F.H. Cafferty, R.E. Langley Aspirin and colorectal cancer prevention and treatment: is it for everyone? *Curr. Colorectal Cancer Rep.*, 12 (2016), pp. 27-34.
- (212). R. Nishihara, P. Lochhead, A. Kuchiba, S. Jung, M. Yamauchi, X. Liao, Y. Imamura, Z.R. Qian, T. Morikawa, M. Wang, D. Spiegelman, E. Cho, E. Giovannucci, C.S. Fuchs, A.T. Chan, S. Ogino Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status aspirin use and colorectal cancer BRAF mutation statusJ. Am. Med. Assoc., 309 (2013), pp. 2563-2571.
- (213).M.A. Frouws, M.S. Reimers, M. Swets, E. Bastiaannet, B. Prinse, R. van Eijk, V.E.P.P. Lemmens, M.P.P. van Herk-Sukel, T. vanWezel, P.J.K. Kuppen,

- H. Morreau, C.J.H. van de Velde, G.-J. Liefers The influence of BRAF and KRAS mutation status on the association between aspirin use and survival after colon cancer diagnosis *PLoS One*, 12 (2017) e0170775-e0170775
- (214). X. Liao, P. Lochhead, R. Nishihara, T. Morikawa, A. Kuchiba, M. Yamauchi, Y. Imamura, Z.R. Qian, Y. Baba, K. Shima, R. Sun, K. Nosho, J.A. Meyerhardt, E. Giovannucci, C.S. Fuchs, A.T. Chan, S. Ogino Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival *N. Engl. J. Med.*, 367 (2012), pp. 1596-1606.
- (215). W.S. Henry, T. Laszewski, T. Tsang, F. Beca, A.H. Beck, S.S. McAllister, A. Toker Aspirin suppresses growth in PI3K-mutant breast cancer by activating AMPK and inhibiting mTORC1 signaling *Cancer Res.*, 77 (2017), pp. 790-801.
- (216).S.B. Turturro, M.S. Najor, C.E. Ruby, M.A. Cobleigh, A.M. Abukhdeir Mutations in PIK3CA sensitize breast cancer cells to physiologic levels of aspirin *Breast Canc. Res. Treat.*, 156 (2016), pp. 33-43.
- (217). H. Tai, M. Tong, Y. Ding 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) and lung cancer Prostaglandins Other Lipid Mediat., 83 (2007), pp. 203-208.
- (218). S.P. Fink, M. Yamauchi, R. Nishihara, S. Jung, A. Kuchiba, K. Wu, E. Cho, E. Giovannucci, C.S. Fuchs, S. Ogino, S.D. Markowitz, A.T. Chan Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) *Sci. Transl. Med.*, 6 (2014) 233re232-233re232.
- (219). T. Hamada, Y. Cao, Z.R. Qian, Y. Masugi, J.A. Nowak, J. Yang, M. Song, K. Mima, K. Kosumi, L. Liu, Y. Shi, A. Da Silva, M. Gu, W. Li, N. Keum, X. Zhang, K. Wu, J.A. Meyerhardt, E.L. Giovannucci, M. Giannakis, S.J. Rodig, G.J. Freeman, D. Nevo, M. Wang, A.T. Chan, C.S. Fuchs, R. Nishihara, S. Ogino Aspirin use and colorectal cancer survival according to tumor CD274 (programmed cell death 1 ligand 1) expression status *J. Clin. Oncol. : Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 35 (2017), pp. 1836-1844
- (220). H. Nan, C.M. Hutter, Y. Lin et al Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic Variants NSAID-colorectal cancer association by genetic variant NSAID-colorectal cancer association by genetic variant *J. Am. Med. Assoc.*, 313 (2015), pp. 1133-1142.