

ПРИМЕНА НЕСТЕРОИДНИХ АНТИИНФЛАМАТОРНИХ ЛЕКОВА У ХЕМОПРЕВЕНЦИЈИ КАРЦИНОМА КОЛОНА

Александра Милић¹, Ивана Дамњановић²

¹Sandoz Pharmaceuticals, Београд

²Медицински факултет, Универзитет у Нишу

USE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMATORY DRUGS FOR CHEMOPREVENTION OF COLON CANCER

Aleksandra Milić¹, Ivana Damnjanović²

¹Sandoz Pharmaceuticals, Belgrade

² Faculty of Medicine, University of Niš

Примљен/Received: 3.8.2012.

Прихваћен/Accepted: 26.9.2012.

САЖЕТАК

Колоректални карцином је по учесталости на трећем месту међу малигним туморима особа оба пола у високо развијеним земљама. То је преобладајућа болест старијих људи, и јавља се углавном после 60. године живота. Иако је етиологија карцинома колоне непозната, претпоставља се да настаје као последица комплексне и недовољно разјашњене интеракције генетских фактора и чинилаца спољашње средине.

Основни елемент у етиологији колоректалног карцинома је процес генетских промена у епителним ћелијама мукозе колоне. Сматра се да специфични епидемиолошки фактори као што су стрес, хипоксија, редукован унос глукозе и других нутрицијата, фамилијарна предиспозиција за мутагене ефекте, месо у исхрани, жучне киселине, смањен унос минерала и витамина као и промена pH фецеса доводе до започињања процеса канцерогенезе у мукози дебелог црева.

Хемопрвенција карцинома се дефинише као употреба хемијског агенса са циљем да блокира, спречи или одложи развој или напредак карцинома. Сматра се да је хемо-

првенција једна од главних компоненти контроле карцинома, а многобројна истраживања указују на потенцијалну улогу нестероидних антиинфламаторних лекова у хемопрвенцији карцинома колоне.

Кључне речи: колоректални карцином, хемопрвенција, нестероидни антиинфламаторни лекови

ABSTRACT

Colorectal cancer is in the third most frequent cancer among malignant tumors of both sexes in developed countries. It is predominantly a disease of older persons and occurs mostly after the age of 60. Although the etiology of colon cancer is unknown, it is assumed to arise as a result of unclear and complex interactions between genetic and environmental factors.

The main element in the etiology of colorectal cancer is the process of genetic changes in epithelial cells of colon mucosa. It is believed that specific epidemiological factors such as stress, hypoxia, reduced intake of glucose and other nutrients, a hereditary predisposition to mutagenic effects, the meat in the diet, bile acids,

Контакт: Александра Милић

Sandoz Pharmaceuticals Београд, Кнегиње Зорке 2, 11000 Београд, Србија
e-mail: aleksandra.milic@sandoz.com

reduced intake of minerals and vitamins as well as changes in pH of feces lead to initiation of the process of carcinogenesis in mucosa of the colon.

Cancer chemoprevention is defined as the use of chemical agents in order to block, prevent or delay the reversal development or progress of cancer. It is believed that chemoprevention is a key component of cancer control, and numerous studies indicate potential role of NSAIDs in chemoprevention of colon cancer.

Key Words: colorectal cancer, chemoprevention, nonsteroidal antiinflammatory drugs

УВОД

Последњих година посебна пажња се обраћа на потенцијалне хемопротективне особине нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ). Ефективна превентивна стратегија за карцином колона може се предвидети на основу епидемиолошких, клиничких и лабораторијских истраживања, која се заснивају на блиској вези између употребе НСАИЛ и карцинома колона¹.

Истраживања које је спровео Reddy са сарадницима² показују да НСАИЛ као што су индометацин, пироксикам, сулиндак, аспирин, ибупрофен и кетопрофен инхибирају хемијски индукован колон карцином колона. Ове студије показују да употреба НСАИЛ у току иницијације и постиницијалних етапа, смањују инциденцу и разноврсност карцинома колона.

Вишестепена природа карциногенезе оправдава вишеструке могућности за примену ових агенаса, који ће деловати специфичним механизмима на процесе иницијације, промоције и прогресије карцинома колона³.

Ензим циклооксигеназа (СОХ) се испољава у две изоформе као СОХ-1 и СОХ-2, док је СОХ-3 описана као измењена варијанта СОХ-1. Изоформа СОХ1 је конститутивна форма, ствара се у физиолошким условима и налази се у свим ћелијама у организму, изузев у еритроцитима. Инхибиција ове изоформе доводи до испољавања нежељених дејстава НСАИЛ⁴. Узрок ових појава је смањење синтезе просагландина (PG) који делују заштитно на слузокожу желуца, плућа, бубреге, као и повећање локалне синтезе простагландина међу којима је PGI₂ који делује вазодилаторно и антиагрегационо. Концентрације СОХ-1 изоензима у организму су стабилне, али је могућ мањи пораст

од 2-3 пута, као одговор на стимулацију хормонима или фактором раста^{5,6}.

Ензим СОХ-1 је сачињен од три независне јединице: дела сличног епидермалном фактору раста, дела који се везује за мембрану и ензимски активног дела који има два суседна, али издвојена места: за пероксидазну и СОХ активност. Три дела хеликсне структуре формирају улазни канал који води ка местима активности, тако да њихов улазак у мембрану дозвољава арахидонској киселини да дође у контакт са активним местима⁷.

Изоформа СОХ-2 је индуцибилна форма. Синтезише се под дејством инфламаторних чинилаца и стимулише синтезу проинфламаторних PG. Изоформа СОХ-2 има и друге улоге, изузев у инфламацији. Конститутивна СОХ-2 се налази у мозгу, има улогу у хемодинамици бубрега, као и у развоју малигних процеса, јер постоји њена експресија у тумору дојке и колона. НСАИЛ делују само на део инфламаторног одговора и имунске реакције у којој главну улогу има стварање СОХ-2. СОХ-3 се налази у можданој кори и срцу. Открићем СОХ 3 изоформе објашњава се фармаколошка активност парацетамола и других аналго-антипиретика који су слабији инхибитори СОХ1 или СОХ-2 изоформе⁸. СОХ-2 изоформа је кодирана различитим геном у односу на СОХ-1. У секвенци СОХ-2 аминокиселина има само 60% хомологије са секвенцом конститутивног ензима. Тежина мРНК за СОХ-2 је приближно 4,5 килобаза, док је за СОХ-1 та цифра 2,8 килобаза. И поред ових разлика, обе изоформе имају молекуларну тежину од 70 KD и слична места активности за везивање арахидонске киселине или НСАИЛ-а, иако су места активности за СОХ-2 већа него код СОХ-1 и могу као таква да делују на већи број структура као супстрата⁹.

Нестероидни антиинфламаторни лекови представљају велику групу лекова који се карактеришу антиинфламаторним, аналгетским и антипиретским деловањем а код неких и антиагрегационим деловањем. Ови лекови су у клиничкој употреби читав век а њихов механизам деловања је годинама проучаван.

Основни механизам деловања нестероидних антиинфламаторних лекова заснива се на инхибицији циклооксигеназе, а тиме и синтезе простагноида који укључују простагландине (PGI₂, PGE₂, PGD₂, PGF₂) и тромбоксане (TXA₂), који су кључни медијатори у процесу инфламације, бола и повишене тем-

пературе¹⁰. COX-1 изоензим је битан за синтезу простагландина у желуцу, бубрезима и тромбоцитима, док COX-2 изоформа учествује у синтези простагландина, медијатора запаљења. Код неселективних инхибитора циклооксигеназа терапијски ефекат наступа као последица инхибиције COX-2 док су нежељена дејства последица инхибиције COX-1 изоензима. Због специфичности инхибиције COX нестероидни антиинфламаторни лекови подељени су на селективне и неселективне.

ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ

Превенција карцинома колона захтева развој биомаркера који могу учествовати у брзој евалуацији потенцијалних хемопревентивних агенаса и њихове клиничке ефикасности. Карактеристика таквог биомаркера требала би да буде уска повезаност са узрочним путем карциногенезе¹¹.

Током истраживања карцинома колона Bannet и сар.¹² дошли су до закључка да је синтеза простагландина повећана у малигном ткиву, у поређењу са нормалном мукозом, а поготову се то огледа у повећању нивоа простагландина Е серије.

Употреба NSAID као потенцијалног хемопротективног агенса у третману колоректалних карцинома започиње увођењем сулиндака код пацијената са фамилијарном аденоматозном полипозом. Wadell и Loughry¹³ показали су да третман сулиндаком у трајању од једне године може смањити мултипликацију и индуковати регресију полипа код пацијената са фамилијарном аденоматозном полипозом.

Истраживања на овом пољу су настављена кроз испитивања могућих хемопротективних концентрација NSAID, док су најчешће употребљавани лекови били ацетилсалицилна киселина, ибупрофен, индометцин и пироксикам¹⁴.

Thun и сар.¹⁵ спровели су истраживање у коме су пратили употребу аспирина код пацијената оболелих од карцинома колона. Резултати овог истраживања показују да употреба аспирина редукује релативни ризик од смрти због карцинома за око 40%, уколико се аспирин користи више од шеснаест пута месечно у току једне године. Ефективну хемопревентивну дозу аспирина приказали су и Baron сар.¹⁶ који показују да је само доза аспирина која се креће у интервалу 81-325 mg доводила до редукације аденома.

Benamouzing и сар.¹⁷ пратили су 272 пацијента са историјом колоректалних аденома који су употребљавали дневно 160 mg или 300 mg лизин-ацетилсалицилата у односу на плацебо у току 4 године. Ово истраживање је показало да су обе дозе лизин-ацетилсалицилата ефикасне у редукацији полипа за 27% у току једногодишње употребе.

Ефикасност селективне COX-2 инхибиције у хемопревенцији спорадичних колоректалних карцинома почиње да буде у центру пажње многобројних онколошких истраживања са циљем да се упореди ефикасност у односу на остале NSAID¹⁸.

Steinbach G. и сар. су дошли се до закључка да је популација пацијената са фамилијарном аденоматозном полипозом осетљивија на селективне COX -2 инхибиторе. Тако започиње употреба коксиба у хемопревенцији колон карцинома¹⁹.

Спроведена су три проспективна, рандомизирана, плацебо-контролисана испитивања чији се дизајн односио на детерминисање улоге различитих коксиба у превенцији колоректалних аденома. APROV-е испитивање обухватало је 2587 пацијената који су користили плацебо или 25 mg рофекоксиба дневно²⁰. APC испитивање је имало за циљ да упореди ефикасност две различите дозе целококсиба (200 mg у односу на плацебо), док је главни циљ Pre SAP²¹ испитивања био да се упореди ефикасност примене 400 mg целококсиба у односу на плацебо. У сва три испитивања забележено је значајно смањење броја аденома у групи пацијената који су користили коксибе. Резултати ових испитивања упућују на то да је целококсиб имао повољнији кардиоваскуларни профил у односу на друге коксибе у оквиру CLASS, VIGOR и TARGET испитивања. Важно је напоменути да иако је целококсиб ефикасан у хемопревенцији колоректалних аденома, не може се рутински препоручивати за ову индикацију због потенцијалних кардиоваскуларних нежељених ефеката, што потврђује чињеница да су APROV и APC испитивања прекинута после осамнаест месеци, пошто су се кардиоваскуларни нежељени ефекти увећали у групи испитаника који су примали коксибе²².

Забележено је значајно повећање инциденце кардиоваскуларних поремећаја код пацијената који су у циљу хемопревенције карцинома колона употребљавали коксибе. Mambdani и сар. су у свом истраживању²³ указали да целококсиб има бољи безбедо-

носни профил у односу на рофекоксиб у погледу повећаног ризика од срчаних обољења.

ЗАКЉУЧАК

Понекад сама терапија гастроинтестиналних карцинома није потпуно ефикасна па би хемопревенција могла да буде једна од главних компоненти контроле карцинома.

НСАИЛ представљају потенцијалне лекове за хемопревенцију карцинома колоне, поготово у раним неопластичним фазама, са циљем да супримирају прогресију тумора изазвану инфламаторним одговором огранизма. Основни механизам којим НСАИЛ инхибирају прогресију карцинома огледа се кроз модулацију циклооксигеназе 1 и 2, како би се редуковали производи еикосаноида који учествују у ћелијској пролиферацији и расту тумора.

ЛИТЕРАТУРА

- Bandaru S. The Fourth DeWitt S. Goodman lecture. Novel approaches to the prevention of con cancer by nutritional manipulation and chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 239-47.
- Reddy BS, Maruyama H, Kelloff G. Dose related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a non steroidal anti-inflammatory drug, during diferent stages of rat colon tumor devolepment. *Cancer Res* 1987; 47: 5340-6.
- Rao CV, Rivenson A, Simi B, et al. Chemoprevention of colon carcinogenesis by sulindac a non steroidal anti-inflammatory agent. *Cancer Res* 1995; 55: 1464-72.
- Chattopadhyay M, Velazquez CA, Pruski A, et al. Comparison between 3-Nitrooxyphenyl acetylsalicylate (NO-ASA) and O2-(acetylsalicyloxymethyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)diazen-1-ium-1,2-diolate (NONO-ASA) as safe anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, antioxidant prodrugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 335: 443-50.
- Haddad A, Flint-Ashtamker G, Minzel W, Sood R, Rimon G, Barki-Harrington L. Prostaglandin EP1 receptor down-regulates expression of cyclooxygenase-2 by facilitating its proteasomal degradation. *J Biol Chem* 2012; 287: 17214-23.
- Gupta K, Selinsky BS, Kaub CJ, Katz AK, Loll PJ. The 2.0 Å resolution crystal structure of prostaglandin H2 synthase-1: structural insights into an unusual peroxidase. *J Mol Biol* 2004; 335: 503-18.
- Caramia G. Essential fatty acids and lipid mediators. *Endocannabinoids. Pediatr Med Chir* 2012; 34: 65-72.
- Meade EA, Smith EL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268: 6610-4.
- Perić A, Toskić-Radojičić M. Analiza upotrebe i ispoljavanja neželjenih dejstava nesteroidnih anti-inflamatornih lekova: pilot studija. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63: 271-7.
- Samaha HS, Kelloff GJ, Vernon Steele V, Rao CV, Reddy BS. Modulation of apoptosis by sulindac, curcumin, phenylethyl-3-methylcaffeate, and 6-phenylhexyl isothiocyanate: apoptotic Index as a biomarker in colon cancer chemoprevention and promotion. *Cancer Res* 1997; 57: 1301-5.
- Fujino H, Toyomura K, Chen XB, Regan JW, Murayama T. Prostaglandin E \square regulates cellular migration via induction of vascular endothelial growth factor receptor-1 in HCA-7 human colon cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 379-87.
- Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983; 24: 83-7.
- Brown JR, DuBois RN. COX-2: A Molecular Target for Colorectal Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2840-55.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-50.
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348: 891-9.
- Benamouzing R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 328-36.
- Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2007; 342: 1946-52.
- Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006; 131: 1674-82.
- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873-84.
- Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Five-year efficacy and safety analysis of the Adenoma Prevention with Celecoxib Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2: 310-21.
- Guadagni F, Ferroni P, Palmirotta R, Del Monte G, Formica V, Roselli M. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Cancer Prevention and Therapy. *Anticancer Res* 2007; 27: 3147-62.
- Mamdani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: A population-based cohort study. *Lancet* 2004; 363: 1751- 6.