

Jukka-Pekka Mecklin

Aspiriini suolistosyövän ehkäisyssä ja hoidossa

Näyttöä asetyylisalisyylihapon (ASA) syöpää ehkäisevästä tehosta on kertynyt viime vuosikymmenien aikana. Suomalaiset tutkijat havaitsivat jo 1970-luvulla, että reumapotilailla oli vähäisempi riski sairastua ja kuolla ruoansulatuskanavan syöpiin, ja havainnon ajateltiin liittyvän särkylääkkeiden käyttöön (1,2). Kokeellinen näyttö ASAn syövänehkäisytehosta on perustunut koe-eläintutkimuksiin ja kliininen näyttö kohorttitutkimuksiin tai satunnaistettujen tutkimusten jälkikäteen tehtyihin lisäanalyysiin, joissa tutkimuksen varsinainen päätemuuttuja on korvattu riskillä sairastua syöpään. ASAn tehoa on tutkittu myös suolistosyövän esiasteen, adenooman uusiutumisen ehkäisyyn satunnaistetuissa koeasetelmissä (3).

Vuonna 2011 kansainvälinen CAPP2-tutkimusryhmä julkaisi tulokset ASAn ehkäisevästä vaikutuksesta periytyvässä paksusuolisyyöpäoireyhtymässä eli Lynchin syndroomassa (LS). Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin 600 mg:n annoksen tehoa lumelääkkeeseen. Tutkimusinterventio kesti kaksi tai neljä vuotta, mutta ASAn suojaava vaikutus ilmeni vasta myöhemmin (4). LS-mutaation kantaja, jolla DNA-vaurioiden korjausgeeni on sammunut kaikissa elimistön soluissa, sairastuu hyvin suurella todennäköisyydellä (50–80 %) suolistosyöpään. Hänellä on myös suuri riski sairastua moniin muihin adenokarsinomiin (5). CAPP2-tutkimuksessa ASA vähensi paitsi suolistosyövän myös muiden syöpien riskiä yli 60 %:lla.

ASAn syövän syntyä ja syöpäkuolleisuutta pienentävästä vaikutuksesta on siis kertynyt

paljon eri tasoista näyttöä, eniten juuri suolistosyövästä. Miksei ASAn käyttöä sitten yleisesti suositella väestölle tai riskiryhmille? Kun kuuluisan Nurses' Health Studyn tulokset ASAn ja suolistosyöpäriskin välisestä yhteydestä julkaistiin vuonna 1995, *New England Journal of Medicine*in pääkirjoitus velvoitti meitä lääkäreitä määräämään syöpäriskissä oleville potilaillemme ASAA (6). Periytyvän suolistosyövän tutkijayhteisö ei pitänyt epäsuoraa näyttöä riittävänä, ja kehoitimme vielä silloin odottamaan tuloksia satunnaistetuista tutkimuksista (7). CAPP2-tutkimus, joka alkoi 1990-luvun lopulla, vahvisti kohorttitutkimuksen havainnon

henkilöillä, joilla oli periytyvä syöpäalttius. Käytön jarruna ovat kuitenkin edelleen ASAn mahdolliset vakavat haittavaikutukset. CAPP2-tutkimuksessa käytetyllä 600 mg:n annoksella ei tutkimusryhmässä esiintynyt ruoansulatuskanavan tai aivojen vuotokomplikaatioita enempää kuin lumelääkeryhmässä.

Todennäköisin selitys vähäisiin haittoihin on se, että tutkimukseen osallistuvat olivat terveitä nuoria tai keski-ikäisiä, joilla ei vielä ollut ikääntymisen ja kroonisten sairauksien myötä kehittyviä vuodon riskitekijöitä. Viime vuosina julkaistut kansainvälisten kardiovaskulaaritutkimusten jälkianalyysit ovat antaneet lisää epäsuoraa näyttöä siitä, että myös pieni ASA-annos (75–100 mg) vähentäisi syöpäriskiä (8,9).

Voidaanko ASAn käyttöä suositella väestölle tai pienemmän riskin ryhmille? Kansainvälinen monitieteellinen asiantuntijaryhmä arvioi viime vuonna ASAn käyttöön liittyvän hyödyn ja haitan suhdetta. Loppupäätelmä oli, että vii-

Suomalaiset tutkijat havaitsivat jo 1970-luvulla, että reumapotilailla oli vähäisempi riski sairastua ja kuolla ruoansulatuskanavan syöpiin.

den vuoden profylaktinen käyttö annoksella 75–325 mg 50 ja 65 ikävuoden välillä tuottaa selvän nettohyödyn, kun mittarina on kuolleisuus. Kymmenen vuoden käyttö lisää tätä nettohyötyä. Merkittävimmin kuolleisuuden pienemiseen vaikutti syövän ilmaantumisen laskennallinen vähenemä, mistä lähes puolet oli juuri suolistosyövän ehkäisyksi ansiota (10).

Yhdysvaltojen preventiosta vastaava vi-ranomaisen julkaisi 2015 lausunnon, jonka mukaan pieniannoksisen ASAn käytöstä kat-sotaan olevan B-kategorian näyttöä tietty-jen kroonisten tautien ja syövän ehkäisyssä 50–59-vuotiailla henkilöillä, joilla on todettu yli kymmenen prosentin kardiovaskulaarisen haattatapahtuman riski (11). Tällainen suo-situs on vaikeasti käytäntöön sovellettavissa. Vaikuttaa siltä, että pieniannoksisen ASAn käyttöä syövän ehkäisyyn voi suositella ainakin Lynchin oireyhtymän geenivirheen perineille. Suomessa valtakunnallinen LS-rekisteri vastaa näiden mutaationkantajien informoinnista, ja merkittävä osa tästä kohderyhmästä pyritään ottamaan mukaan CAPP3-tutkimukseen, jossa verrataan kolmen ASA-annoksen (100, 300 ja 600 mg) syöpää ehkäisevää tehoa.

Mielenkiintoinen havainto esitettiin hiljat-tain ASAn vaikutuksesta syöpäpotilaan hoi-dossa: sen yhdistäminen suolistosyöpäpoti-laan muuhun hoitoon paransi ennustetta (12). Maailmalla on jo meneillään satunnaistettuja tutkimuksia, joilla selvitetään ASAn tehoa usei-den syöpätyyppien hoidossa.

Näyttää siltä, että menee vielä pitkään en-nen kuin näyttö riittää ASAn käyttösuositusten laajentamiseen kardiovaskulaari-indikaatioista yleiseen syövän ehkäisyyn. Mutta tutkimus voi paljastaa yllättäviä asioita. CAPP2-tutkimuksen jälkianalysissä todettiin ylipainon lisäävän syöpäriskiä myös periytyvässä syöpäoireyhtymäs-sä, mutta yllättäen ASA-ryhmässä tätä lisäriskiä ei ilmennyt (13). ■

JUKKA-PEKKA MECKLIN, kirurgian professori, osastonylilääkäri
Keski-Suomen keskussairaala
ja Itä-Suomen yliopisto

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Jane ja Aatos Erkon Säätiö, Syöpäsäätiö, Valtion tutki-musrahoitus), johtokunnan tms. jäsenyys (Lynchin syndrooma -rekisterin vastuulääkäri, Syöpäsäätiön hallitus)

KIRJALLISUUTTA

1. Isomäki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. *J Chron Dis* 1978;31:691–6.
2. Laakso M, Mutru O, Isomäki H, ym. Cancer mortality in patient with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:522–6.
3. Benamouzig R, Uzzan B, Deyra J, ym. Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomized trial. *Gut* 2012;61:255–61.
4. Burn J, Gerdes A-M, Macrae F, ym. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from CAPP2 randomized controlled trial. *Lancet* 2011;378:2081–7.
5. Seppälä T, Pylvänäinen K, Renkonen-Sinisalo L, ym. Lynchin oireyhtymän diagnostiikka ja hoito. *Duodecim* 2016; 132:233–40.
6. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ ym. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New Engl J Med* 1995; 333:609–14.
7. Nieminen O, Mecklin J-P. Asetyylisali-syylihappo ja syövän ehkäisy. *Duodecim* 1999;115:849–53.
8. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, ym. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010;376:1741–50.
9. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, ym. 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 randomized controlled trials. *Lancet* 2012;379:1602–12.
10. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, ym. Estima-tes of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol* 2015;26:47–57.
11. Chan AT, Ladabaum U. Where do we stand with aspirin for the prevention of colorectal cancer? The USPSTF recommenda-tions. *Gastroenterology* 2016;150:14–8.
12. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, ym. Effect of daily aspirin on risk of cancer metas-tasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012;379:1591–601.
13. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, ym. Obesity, aspirin and risk of colorectal cancer in carriers of hereditary colo-rectal cancer: A prospective investiga-tion in the CAPP2 study. *J Clin Oncol* 2015;33:3591–7.