

# Aspiriin ja vähk

Väino Sinisalu – Eesti Arst

Aspiriin (atsetüülsalitsüülhape) on mitme erineva toime tõttu üks enim kasutatud ravimitest maailmas. Tänapäeval on aspiriini kasutamine põletikuvastase ravimina ja valuvaigistina mõnevõrra vähenenud ning see on enam kasutusel antiagregandina. Viimastel kümnenditel on uuringutes ilmnenud aspiriini bioloogiline omadus pidurdada vähirakkude arengut, kasvu ja metastaatilist levikut. Kliinilised uuringud aspiriini kasutamise kohta kasvaja kemopreventsiooniks, raviks ja suremuse vähendamiseks on seni andnud vastakaid tulemusi. Eelmise aasta lõpul avaldati mitmed mahukad metaanalüüsid aspiriini tõhususe kohta pahaloomulise kasvaja ennetuses, ravis ja ravitulemuste parandamisel.

Taani riiklike andmebaaside põhjal tehtud uuringus analüüsiti vähki haigestumise riski seoses aspiriini pikaajalise tarvitamisega (1). Vaatluse all olid 1 909 531 isiku andmed aastast 1997 kuni aastani 2018. Uuritavad olid 40–70aastased. Selle aja vältel haigestus vaatlusaluses kohordis erineva paikmega vähki 422 708 isikut. Väikeses annuses (75–150 mg päevas) aspiriini tarvitamine ei mõjutanud üldiselt oluliselt vähki haigestumise riski sõltumata ravimi tarvitamise kestusest või järjepidevusest (ohusuhe HR 1,04). Samas ilmnes mõnede vähipaikmete (jämesool, pärasool, söögitoru, magu, maks, pankreas, pea-kael, melanoom, kilpnääre, leukeemia, peensool) puhul pikaajalise (5–10 aastat) väikeses annuses aspiriini kasutamise järel haigestumise riski mõningane vähenemine (HR vähenemine kuni 10%). Suures annuses (500 mg) pikemaajase kasutamise järel ilmnes üldine vähki haigestumise riski vähenemine (HR 0,89).

Ühendkuningriigi Cardiffi ülikoolis valminud metaanalüüsis võeti kokku seni avaldatud poolt- ja vastuandmed aspiriini kasutamise võimalustest vähiravis (2). Analüüsiti 118 vaatlusuuringu tulemusi, mis põhinesid ligi 1 miljoni vähahaige andmeil, keda oli ravitud väikeses doosis aspiriiniga (75–81 mg päevas).

## Aspiriini toime vähi arengule (2)

Aspiriini peamine mõju vähi arengule on seotud ensüüm tsüklooksügenaasi (COX) blokeeriva toimega. Viimane reguleerib vähi arenguks oluliste lipiidide – prostanoidide – sünteesi. Peale selle pidurdab aspiriin otseselt vähirakkude metabolismi ning vähi arenguga seotud põletiku kujunemist. Metaanalüüsi autorite hinnangul on baasuuringutest selgunud aspiriini erinevad vähi arengut pidurdavad mehhanismid, sealhulgas mõju DNA taastamisele ja epigeneetilistele vähiga seotud mehhanismidele. Nende andmete alusel on põhjendatud kasutada vähi ravis aspiriini täiendava võimalusena.

## Aspiriin vähi vaskulaarsete komplikatsioonide korral (2)

Aspiriini kasutatakse laialdaselt tromboembooliliste tüsistuste ennetuseks. Uuringutega on näidatud, et tromboemboolilised tüsistused on sagedasti vähahaigete surma vahetuks põhjuseks, eriti kemo-terapeutikumidega ravitutel. USA programmi SEER raames tehtud uuringus ilmnes, et vaskulaarsed komplikatsioonid olid surma põhjuseks vaadeldud 15 eri vähipaikmega patsientidest 11%-l. USA kliinilise onkoloogia selts soovitab rakendada ennetavat ravi antikoagulantide või antiagregantidega kõigile hospitaliseeritud vähahaigetele. Kuigi viimastel aastakümnetel on

kasutusele võetud mitmed uued antikogulandid ja antiagregandid, on aspiriin sel eesmärgil veel laialdaselt kasutusel.

**Aspiriin ja vähi metastaatiline levik (2).** Vähi metastaaside levik määrab suures osas haiguse kliinilised avaldused ja patsientidel esinevad vaevused. Uuringud kinnitavad trombotsüütide olulist osa vähirakkude levikul organismis. Kuigi süstemaatilisi uuringuid ja metaanalüüse aspiriini mõju kohta vähi metastaatilisele levikule on vähe, on mitmetes vaatlusuuringutes leitud aspiriini pidurdav mõju metastaaside levikule (eri allikate andmete järgi metastaseerumise suhteline risk RR 0,48–0,75). Esitatud uuringute andmeil tuleks aspiriinraviga alustada võimalikult vara pärast pahaloomulise kasvaja diagnoosi kinnitamist.

## Aspiriin ja suremus vähki (2).

Erineva paikmega ligi 1 miljoni vähahaige andmeid koondanud 118 vaatlusuuringu järeldusena oli väikeses doosis (75–81 mg päevas) aspiriini kasutanud patsientide rühmas suremus vähki ja üldsuremus 21% võrra madalam kui aspiriini mittekasutanute seas. Mao-, pära-, maksa-, sapipõie-, põie-, kopsu-, pea-kaela-, endomeetriumi- ja ovaariumivähki käsitleva 23 publikatsiooni andmete metaanalüüsil ilmnes, et aspiriini tarvitanud patsientide seas oli suremus ligi 30% madalam.

Vastupidi vaatlusuuringute rohkusele on juhuslikustatud uuringuid aspiriini mõju kohta vähisuremusele vähe. Nelja juhuslikustatud uuringu põhjal, mis hõlmasid kokku 722 vähipatsienti, oli aspiriini kasutanud patsientide rühmas vähki suremus 9% võrra madalam. Viimasel ajal on käigus mitmed juhuslikustatud uuringud, mis käsitlevad

aspiriini ja vähki suremuse seoseid erinevate vähipaikmete korral. Erinevate statistiliste analüüside kohaselt võib aspiriinravi pikendada vähihaige elulemust 3 kuu kuni 3 aasta võrra. Ühendkuningriigis tehtud uuringus 44 000 jämesoolevähiga haige elulemuse kohta ilmnese, et aspiriini kasutamine pikendab näiteks 70aastase selle paikmega haige mehe elu umbes 5 aasta võrra ja sama haigusega naise elu 4 aasta võrra. Austraalia ja USA teadlaste koostöös valminud juhuslikustatud uuringus ASPREE, kus analüüsiti aspiriini mõju (annuses 100 mg päevas) 19 114 üle 70aastase isiku suremusele, ilmnese, et platseeboga võrreldes oli aspiriini tarvitanud isikutel suurem üldsuremuse risk (riskisuhe vastavalt 1,01 ja 1,14). Vähi suri 3,1% aspiriinirühma ja 2,3% platseeborühma patsientidest (3).

## Aspiriin ja hemorraagiliste tüsistuste risk

**Aspiriin ja verumine seedetraktist (2).** Avaldatud 11 uuringu metaanalüüsil, kuhu oli kaasatud 121 094 patsiendi andmed, esines aspiriini kasutamisega seotud tõsiseid verumisi seedetraktist 8 juhtu 1000 aspiriini kasutanu kohta, platseebot kasutanute seas 5 juhtu 1000 uuritu kohta. Surmaga lõppenud suuri seedetrakti verejookse esines 4%-l aspiriini kasutanutest ja 8%-l platseebot kasutanutest. Sealjuures esines 50%-l juhtudel nii aspiriini kui ka platseebogrupis seedetrakti verejookse patsientidel, kel oli mao peptiline haavand, põletikuline kahjustus või muu seedetrakti haigusseisund. Seega esines kindlalt aspiriini kasutamisega seotud seedetrakti verejookse metaanalüüsi andmeil sagedusega 3,7/10 000, riskisuhe 0,77 (platseeborühmas 4,7/10 000, riskisuhe 1,43). Sarnaseid tulemusi on saadud ka teistes uuringutes. Seega ei suurenda aspiriini kasutamine seedetrakti verejookside riski oluliselt.

**Aspiriin ja intrakraniaalse verumise risk (2).** Võrreldes seedetrakti verejooksuga on intrakraniaalne verejooks sagedamini fataalne ja sellega kaasnevad rasked ajukahjustused. Hinnanguliselt kaasneb aspiriini kasutamise korral intrakraniaalne verumine ühel või kahel juhul 10 000 aspiriini kasutaja kohta. Peamine intrakraniaalse verumise põhjus on arteriaalne hüpertensioon. Topeltpimedada juhuslikustatud uuringu andmeil, millesse oli kaasatud 18 000 kõrgeenenud vererõhuga patsienti, ei esinenud ühtegi aspiriini tarvitamisega seotud intratserebraalse verumise juhtu.

## Aspiriin ja kolorektaalvähi

Mitmed retrospektiivsed uuringud on kinnitanud, et pikaajalises väikeses doosis aspiriini kasutamisel väheneb jämesoole polüüpide ja kolorektaalvähi (KRV) arenemise risk (4). USAs soovitatakse KRV esmaseks ennetuseks kasutada väikeses annuses aspiriini kõigil 50–59 aasta vanustel isikutel, kel on enam kui 10% kardiovaskulaarne risk järgneva 10 aasta jooksul. Pikaajaline aspiriini kasutamine vähendab mitmete uuringute andmeil KRV retsidiveerumise riski pärast tuumori eemaldamist ning pikendab elulemust, eriti PIK3CA geeni mutatsiooniga KRV-patsientidel (3).

2023. aasta oktoobris peetud Euroopa meditsiinilise onkoloogia seltsi (ESMO) aastakoosolekul Barcelonas esitati Austraalia ja Uus-Meremaa teadlaste uurimisprojekti ASCOLT tulemused (5). Vaatluse all oli 1550 KRV-patsienti, kel pärast tuumori eemaldamist tehti standardseid adjuvantravi kuurid. Seejärel neist 791 juhuslikustati aspiriinirühma (kasutasid aspiriini 200 mg päevas) ja 759 patsienti moodustasid platseeborühma. Patsiente jälgiti 5 aasta vältel. Haigusvaba 5 aasta elulemus registreeriti

77%-l aspiriini- ja 75%-l platseeborühma patsientidest. Uuringust järeldus, et täiendav adjuvantravi aspiriiniga ei mõjuta KRV-patsientide operatsiooni- ja standardse adjuvantravi järgset 5 aasta elulemust.

## Kokkuvõtteks

Seniste uuringute põhjal on aspiriini tarvitamine ka vähi korral suhteliselt ohutu, fataalseid veritsusi ja veritsusega seotud tüsistusi esineb suhteliselt harva. Samas vähendab aspiriini kasutamine tromboembooliliste tüsistuste riski ja seda soovitatakse mõnedes maades kasutada ka vähihaigetel. Vastuolulised on seniste uuringute andmed aspiriini mõju kohta vähi arengule, selle metastaatilisele levikule ja suremusele vähi. Vaatlusuuringutel ja juhupõhistel uuringutel baseeruvate uuringute tulemused aspiriini toime kohta pidurdada vähi teket ja arenemist ning pikendada elulemust ei ole juhuslikustatud topeltpimedates uuringutes leidnud piisavat, tõenduspõhist kinnitust. Ilmselt on vähi haigestumine, selle kulg, seni tuntud raviviisidele alluvus ja elulemuse pikkus tulenevalt vähi paikmest ja patsiendist erinev ning universaalseid efektiivseid käsitlusviise vähe.

Järjekordselt on leidnud kinnitust moodsa meditsiini isa Sir William Osleri pea 2 sajandit tagasi öeldud tõdemus (2) „Medicine is a science of uncertainty and an art of probability“ (meditsiin on mitmeti tõlgendatav teadus ja tõenäosuse kunst).

## REFEREERITUD

1. Skriver C, Maltesen T, Dehrendorf C, et al. Long-term aspirin use and cancer risk: a 20-year cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2023:djad231.
2. Elwood P, Morgan G, Watkins J, et al. Aspirin and cancer treatment: systematic reviews and meta-analyses of evidence: for and against. *Br J Cancer* 2024;130:3–8.
3. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519–28.
4. Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? *Cancer Biol Ther* 2022;23:446–61.
5. Chia JWK, Segelov E, Deng Y, et al. LBA29 Aspirin after standard adjuvant therapy for colorectal cancers (ASCOLT): An international, phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Oncol* 2023;34(supplement 2):S1269.