

Chemoprewencja raka jelita grubego – rola mesalazyny

Colorectal cancer chemoprevention – the role of mesalazine

Małgorzata Degowska, Grażyna Rydzewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie

Przegląd Gastroenterologiczny 2008; 3 (5): 247–254

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, nieswoiste zapalne choroby jelit, chemoprewencja, 5-ASA, mesalazyna.

Key words: colorectal cancer, inflammatory bowel disease, chemoprevention, 5-ASA, mesalazine.

Adres do korespondencji: lek. Małgorzata Degowska, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie, ul. Wotowska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 40, e-mail: m.degowska@cskmswia.pl

Streszczenie

Rak jelita grubego jest nowotworem o wysokiej śmiertelności, co wiąże się z późnym rozpoznaniem wielu jego przypadków. Śmiertelność chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit (NZChJ) i rozpoznaniem rakiem jelita grubego jest wyższa niż śmiertelność w przypadku raka sporadycznego. U osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i chorobą Leśniowskiego-Crohna ryzyko rozwoju raka koreluje z czasem trwania choroby i zasięgiem zmian zapalnych. Działanie ukierunkowane na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności koncentruje się przede wszystkim na badaniach profilaktycznych, wśród których najbardziej efektywna jest kolonoskopia z polipektomią i nadzór endoskopowy u chorych na NZChJ. Badania epidemiologiczne dowodzą, że regularne przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych zmniejsza ryzyko rozwoju polipów jelita grubego i zachorowania na raka jelita grubego, natomiast u osób z NZChJ przewlekłe leczenie preparatami 5-ASA obniża ryzyko przemiany nowotworowej. W niniejszym artykule przedstawiono dane na temat wybranych substancji możliwych do zastosowania w chemoprewencji sporadycznego raka jelita grubego i rolę mesalazyny w chemoprewencji raka u chorych na NZChJ.

Wprowadzenie

Rak jelita grubego (RJG) jest – po raku sutka i płuc – jednym z nowotworów najczęściej występujących zarówno u kobiet, jak i mężczyzn. Światowe statystyki i prognozy dotyczące tego problemu są alarmujące. W Stanach Zjednoczonych w 2007 r. zanotowano 150 tys. nowych zachorowań i 52 tys. zgonów z powodu raka okrężnicy i odbytnicy. W Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 2004 r. na RJG zachorowało 7049 mężczyzn i 6132 kobiety, standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka okrężnicy wyniósł u mężczyzn 15,2/100 tys. i 9,9/100 tys. u kobiet, w przypadku raka odbytnicy odpo-

Abstract

Colorectal cancer is a disease with a high incidence and mortality due to the late diagnosis. The mortality in patients diagnosed with colorectal cancer in the setting of inflammatory bowel disease (IBD) is higher than for sporadic colorectal cancer. The risk for colorectal cancer in IBD is related to the duration and anatomic extent of the disease. Attention is therefore focused on prevention in some patients. Endoscopic polypectomy has been shown to reduce the incidence of sporadic cancer. There is also indirect evidence to suggest that surveillance colonoscopy is beneficial for patients with IBD. Epidemiological studies have shown that individuals reporting a regular intake of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs have a reduced risk of developing colorectal polyps and cancer. Similarly, in patients with IBD maintenance mesalazine reduces the risk of neoplastic progression. In this article, we review the evidence regarding selected agents for chemopreventive strategies in sporadic colorectal cancer, and the value of chemoprevention of colorectal cancer with 5-ASA in IBD.

wiednio 10,8/100 tys. oraz 5,6/100 tys. W tym samym roku na RJG zmarło 4961 mężczyzn i 4377 kobiet. To ogromne wyzwanie dla diagnostyki, terapii, a przede wszystkim profilaktyki, tym bardziej że prognozy mówią o podwojeniu liczby zachorowań na nowotwory złośliwe w ciągu następnych 20 lat. Udokumentowane znaczenie w zmniejszeniu zachorowalności i umieralności na RJG mają badania przesiewowe. W opublikowanej w 2006 r. pracy podsumowującej wyniki kolonoskopii przesiewowych w Polsce w grupie 50 148 osób wykazano, że zaawansowaną neoplazję wykryto u 5,9% osób między 50. a 66. rokiem życia i u 3,4% osób między 40. a 49. rokiem życia [1],

co jest kolejnym dowodem skuteczności badań przesiewowych w przypadku RJG. Usuwanie polipów w czasie kolonoskopii istotnie zmniejsza ryzyko raka [2] i okazuje się niezwykle ważnym elementem profilaktyki tego nowotworu. Konwersja gruczolak – rak dotyczy rocznie ok. 0,25% polipów, dla polipów o średnicy powyżej 1 cm – 3%, w przypadku polipów kosmkowych – 17%, natomiast dla polipów z ciężką dysplazją – 37% [3]. Proces onkogenezy trwa zwykle 10–15 lat. Wydaje się, że ten przedział czasowy mógłby być wykorzystany do dodatkowego działania profilaktycznego, jakim jest chemoprewencja. W niniejszym artykule przedstawiono aktualne poglądy na temat chemoprewencji RJG, w tym roli kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA) w chemoprewencji RJG u chorych na NZChJ.

Definicja

Chemoprewencja to zastosowanie leków i naturalnych związków w celu zapobiegania rozwojowi nowotworów łagodnych i złośliwych [4]. W prowadzonych od prawie 30 lat badaniach wykryto ponad 200 potencjalnie aktywnych składników [5]. Ich kliniczne znaczenie jest ciągle badane lub weryfikowane.

Kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wyniki licznych badań epidemiologicznych i klinicznych przeprowadzone u ludzi w latach 80. i 90. ubiegłego wieku wykazały, że kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid* – ASA) i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ) mają działanie przeciwnowotworowe. Po raz pierwszy odwrotną zależność między przyjmowaniem ASA a ryzykiem zachorowania na RJG zaobserwowano w badaniu kliniczno-kontrolnym, którego wyniki opublikowano w 1988 r. [6]. Kune i wsp., porównując 715 pacjentów z RJG z 727 osobami z grupy kontrolnej pod względem przewlekłych chorób, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, przebytych operacji i przyjmowanych leków, stwierdzili, że chorzy na raka znacznie rzadziej stosowali ASA. W prospektywnym ankietowym badaniu pielęgniarek (*Nurses' Health Study*) 82 911 kobiet dostarczyło informacje na temat przyjmowania ASA od początku 1980 r. Po 8 latach obserwacji rozpoznano 331 nowych zachorowań na raka okrężnicy i odbytnicy. Znaczące korzyści płynące z regularnego stosowania ASA zaobserwowano po 20 latach przyjmowania leku. Efekt zależał od dawki, a ryzyko było najniższe u kobiet stosujących 4–6 tabletek ASA na tydzień [7].

Przyjmowanie ASA w dawce 100 mg co 2. dzień nie zmniejsza ryzyka zachorowania na RJG i raka piersi. Może w pewien sposób wpływać na redukcję ryzyka zachorowania na raka płuc [8]. Kontrowersje dotyczące

dawki ASA i czasu jej stosowania rozstrzygają badania i metaanalizy z ostatniego roku. Flossmann i wsp. [9] w metaanalizie 2 badań z randomizacją i przeglądzie systematycznym badań obserwacyjnych udokumentowali, że przyjmowanie kwasu aminosalicylowego przez ponad 5 lat zmniejsza ryzyko zachorowania na RJG i odnosi się głównie do dawki ≥ 300 mg/dobę. W równoległym opublikowanym przeglądzie systematycznym Dubè i wsp. [10] stwierdzili, że regularne przyjmowanie ASA w dawkach większych niż *kardioprotekcyjne* przez ponad 10 lat redukuje częstość występowania gruczolaków i RJG, co potwierdza obserwacje autorów brytyjskich.

Badania dotyczące nieaspirynowych NSLPZ i inhibitorów cyklooksygenazy 1 i 2 dowodzą, że cała grupa tych leków wykazuje działanie chemoprewencyjne w odniesieniu do gruczolaków i RJG [11]. Zarówno ASA, NSLPZ, jak i koksycyby obarczone są znanymi działaniami niepożądanymi. Stosowanie ASA zwiększa ryzyko krwotocznego udaru mózgu i krwawienia do przewodu pokarmowego, koksycyby natomiast podwyższają ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych [12].

Dwa badania kliniczne – APPROVe (*Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx*) i APC (*Adenoma Prevention with Celecoxib*) – z zastosowaniem rofekoksybu i celekoksycybu w zapobieganiu gruczolakom zostały przerwane. Wykazano w tych badaniach, że spośród 2586 pacjentów w grupie 1287 osób otrzymujących rofekoksyb względne ryzyko incydentów zakrzepowych (sercowo-naczyniowych) wyniosło 1,92 (poziom istotności 95%) [13]. W badaniu z celekoksycybem ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych zależne było od dawki, tj. w grupie *placebo* wyniosło 1%, w grupie przyjmującej 200 mg celekoksycybu 2,3%, a w grupie leczonej dawką 400 mg – 4,4% (badaniem objęto 2035 pacjentów) [14]. Opublikowanie tych danych było podstawą do wycofania z rynku preparatu *Vioxx*, natomiast w przypadku celekoksycybu zmieniono wskazania do jego zastosowania. W kolejnym wieloośrodkowym badaniu z randomizacją dotyczącym celekoksycybu dawka 400 mg/dobę zmniejszała ryzyko nawrotu gruczolaków o 36%, przy powikłaniach 2,5% w grupie leczonej i 1,9% w grupie *placebo* (różnica nie była istotna statystycznie) [15].

Działania niepożądane ASA, NSLPZ i koksycybów są na tyle istotne, że mimo dowodów na ich skuteczność w zapobieganiu niezłośliwym i złośliwym nowotworom jelita grubego nie ma obecnie podstaw do zalecania NSLPZ, zwłaszcza ASA, w celu ograniczenia zachorowań na RJG w populacji.

Nowe preparaty ASA uwalniające tlenek azotu zachowują korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i są obarczone mniejszym ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego [16]. U zwierząt doświadczalnych hamują rozwój raka okrężnicy [17]. Mogą okazać

się optymalnymi lekami w chemoprewencji, jednak na obecnym etapie wiedzy wymagają dalszej oceny w aspekcie ich wpływu na proces nowotworzenia.

Wapń i witamina D₃

Badania dotyczące suplementacji wapnia ujawniają stosunkowo szybki efekt działania tego związku, obserwowany już po roku od włączenia dawki 3 g węglanu wapnia/dobę (1200 mg elementarnego wapnia). W grupie 930 chorych z gruczolakami jelita grubego w wywiadzie, randomizowanych do grupy otrzymującej wapń lub *placebo*, zaobserwowano w ciągu 4 lat umiarkowane, ale istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju gruczolaków wśród pacjentów otrzymujących preparat wapnia [18]. W prospektywnym badaniu kohortowym trwającym 16 lat i obejmującym 135 tys. badanych Wu i wsp. [19] stwierdzili znaczne zmniejszenie względnego ryzyka zachorowania na RJG w części dystalnej (współczynnik 0,65) u osób przyjmujących powyżej 1,25 g wapnia/dobę. W ostatnich latach zwrócono także uwagę na rolę witaminy D₃ w chemoprewencji. Peters i wsp. wykazali 26-procentową redukcję względnego ryzyka wystąpienia gruczolaka jelita grubego przy zwiększeniu stężenia witaminy D₃ w surowicy o 10 ng/ml [20]. Udowodnione w badaniach *in vitro* przeciwnowotworowe działanie witaminy D₃ trudno na razie przełożyć na zalecenia profilaktyczne. Ustalenie optymalnej dawki w suplementacji, jak i zaleceń dla grup zwiększonego ryzyka wymaga dalszych badań.

Kwas foliowy

Kwas foliowy (zawarty w świeżych owocach i zielonych warzywach) oraz metionina (czerwone i białe mięso, ryby) są donorami grup metylowych dla syntezy DNA. Ich niedobór w diecie może przyczynić się do kancerogenezy przez osłabienie prawidłowej syntezy, naprawy i transkrypcji DNA.

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że systematyczne przyjmowanie multiwitaminy przez 15 lat powoduje istotną redukcję ryzyka zachorowania na raka okrężnicy (o 75%). Efekt ten przypisywano kwasowi foliowemu zawartemu w preparatach multiwitaminowych, nie obserwowano takiego efektu w odniesieniu do raka odbytnicy [21]. W kliniczno-kontrolnym badaniu przeprowadzonym w Europie stwierdzono, że znaczenie ma również dawka kwasu foliowego. Korzystniejszy efekt protekcyjny obserwowano przy większych dawkach (>330,8 vs <198,6 µg/dobę) [22].

Opublikowane w 2008 r. wieloośrodkowe badanie dotyczące stosowania ASA w dawce 300 mg/dobę i kwasu foliowego w dawce 0,5 mg/dobę we wtórnej prewencji gruczolaków jelita grubego potwierdziło ko-

rzystne działanie ASA, ale nie wykazało wpływu suplementacji kwasu foliowego na pojawienie się gruczolaków jelita grubego [23]. W innym badaniu z randomizacją dotyczącym kwasu foliowego we wtórnej prewencji gruczolaków jelita grubego stwierdzono, że podawanie kwasu foliowego w dawce 1 mg/dobę nie zmniejsza liczby nowych zmian po 3 i 6 latach od pierwszego badania kolonoskopowego. W grupie otrzymującej kwas foliowy odnotowano ponadto większą liczbę zmian z ciężką dysplazją zarówno po 3 (11 vs 9%), jak i po 6 latach (12 vs 7%) nadzoru endoskopowego oraz istotnie większą liczbę nowotworów poza jelitem grubym (gruczoł krokowy) u osób otrzymujących kwas foliowy (11 vs 6%) [24]. Zaobserwowana tendencja zwiększonego ryzyka ciężkiej dysplazji w gruczolakach czy nowotworów poza jelitem grubym podczas suplementacji kwasu foliowego jest wynikiem niepokojącym i wymaga weryfikacji. Niektórzy badacze postulują, że korzystny lub *szkodliwy* efekt kwasu foliowego może zależeć od czasu, w jakim jest on zastosowany [25]. Podawanie (w dużych dawkach) kwasu foliowego na etapie zaawansowanych zmian przednowotworowych może sprzyjać kancerogenezie.

Selen

Selen jako potencjalny związek w chemoprewencji RJG zwrócił na siebie uwagę po opublikowaniu danych dotyczących chemoprewencji raka skóry. Zbadano 1312 pacjentów, podając ten mikroelement w dawce 200 µg/dobę. W badaniu nie zanotowano związku między wystąpieniem raka skóry a suplementacją selenu. Zaobserwowano natomiast, że w grupie przyjmującej selen ryzyko rozwoju RJG było istotnie niższe niż w grupie kontrolnej [26].

W odniesieniu do gruczolaków jelita grubego stwierdzono również korzystne działanie selenu. Reid i wsp. wykazali znacznie rzadsze występowanie gruczolaków u osób stosujących dietę uzupełnioną 200 µg selenu/dobę. Te korzystne wyniki dotyczyły palaczy papierosów i badanych, u których notowano małe stężenie selenu we krwi przed rozpoczęciem badania [27].

Nowym zastosowaniem selenu jest jego połączenie z inhibitorem cyklooksyzogenazy w celu zmniejszenia dawki koksylu i tym samym działań ubocznych przy zachowaniu lub nawet potencjalizowaniu efektu prewencyjnego. W badaniach II fazy farmakokinetyki celekoksylu (400 mg/dobę), przy jednoczesnym podawaniu selenu (200 µg/dobę), nie notowano wpływu selenu na stacjonarne stężenie celekoksylu. Połączenie tych preparatów było dobrze tolerowane, jednak wśród osób przyjmujących celekoksyl zaobserwowano powikłania (2,7%) w postaci obrzęków i zwiększenia masy ciała [28]. Badania III fazy dotyczące zastosowania obu

związków we wtórnej prewencji gruczolaków jelita grubego są kontynuowane.

Statyny

Dane dotyczące inhibitorów reduktazy HMG-CoA nie są spójne co do ich protekcyjnej roli w stosunku do nowotworów, w tym RJG. W 2 dużych badaniach klinicznych opublikowanych w 1996 r., przeprowadzonych w grupie osób z chorobą niedokrwienną serca, otrzymujących simwastatynę i prawastatynę, stwierdzono mniejszą zachorowalność na RJG [29]. W badaniu porównującym pod względem wywiadu rodzinnego, chorób przewlekłych, leków, diety i aktywności fizycznej 1953 chorych z rozpoznaniem RJG z 2015 osobami z grupy kontrolnej przyjmowanie statyn przez co najmniej 5 lat wiązało się z istotnym zmniejszeniem ryzyka zachorowania na ten nowotwór (OR=0,54, 95% CI 0,38–0,74) [30]. W kolejnych kliniczno-kontrolnych badaniach nie potwierdzono takiej zależności [31].

Antyoksydanty

Metaanaliza randomizowanych prac dotyczących zastosowania β -karotenu, witamin A, E, C i selenu w pierwotnej profilaktyce nowotworów przewodu pokarmowego w bazie danych biblioteki Cochrane z 2008 r. objęła łącznie 211 818 badanych. Nie wykazano, żeby stosowanie suplementacji witaminami antyoksydacyjnymi (poza selenem) zmniejszyło ryzyko zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego [32]. Podobnie nie stwierdzono, aby antyoksydanty (β -karoten, witaminy A, E, C pojedynczo lub w kombinacji) redukowały ryzyko wystąpienia gruczolaków jelita grubego [33].

Dieta bogata w warzywa i owoce

Zalecenie spożywania warzyw i owoców co najmniej 5 razy dziennie powtarza się we wskazaniach wielu towarzystw naukowych zajmujących się profilaktyką chorób nowotworowych czy chorób układu krążenia. Błonnik pokarmowy nie jest związkiem chemoprewencyjnym *per se*, jednak z uwagi na jego pośrednie działanie – zwiększenie masy stolca, skrócenie pasażu jelitowego, wiązanie potencjalnych kancerogenów, w tym wtórnych kwasów żółciowych w świetle przewodu pokarmowego, obniżenie pH jelitowego czy wpływ na mikroflorę przewodu pokarmowego – może mieć znaczenie w profilaktyce RJG. W ostatnio opublikowanej metaanalizie Koushik i wsp. [34] wykazali, że małe spożycie warzyw i owoców korelowało z istotnie większą zachorowalnością na raka odbytnicy. Dieta bogata w te produkty nie wpływała jednak istotnie na zmniejszenie ogólnego ryzyka zachorowania na RJG.

Nieswoiste zapalne choroby jelit a rak jelita grubego

Chorzy na wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) – jak wynika z badań epidemiologicznych – charakteryzują się zwiększonym ryzykiem zachorowania na RJG.

We WZJG skumulowane ryzyko raka po 10 latach trwania choroby wynosi 2%, a po 30 latach sięga 18% [35]. Po 20 latach ChLC z zajęciem jelita grubego ryzyko raka wynosi 7%. Jest 19 razy większe niż ryzyko w populacji ogólnej [36] i porównywalne do ryzyka we WZJG. Czynniki ryzyka są młody wiek pacjentów w chwili rozpoznania, duży zasięg zmian zapalnych, współistnienie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, a także sporadyczny RJG u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia [37]. W konsensusie ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) zaleca się nadzór endoskopowy po 8–10 latach od wystąpienia pierwszych objawów WZJG u wszystkich pacjentów (kolonoskopia skryningowa). W rozległym zajęciu jelita grubego po kolonoskopii skryningowej kontrolne badania endoskopowe powinny być wykonywane co 2 lata do 20. roku trwania choroby, a następnie co rok. U chorych z zajęciem lewej połowy okrężnicy nadzór powinien zaczynać się 15 lat od początku choroby, z kontynuacją podobnie jak w schemacie dotyczącym *pancolitis*. Wieloletnie zmiany obejmujące tylko odbytnicę nie wymagają nadzoru. U osób ze współistniejącym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* – PSC) kolonoskopia powinna być przeprowadzana co roku od momentu rozpoznania tej choroby [38]. Kolonoskopie nadzorcze mogą pozwolić na wcześniejsze rozpoznanie RJG i tym samym korzystnie wpływać na rokowanie. Brakuje jednak niepodważalnych dowodów na to, że prowadzony nadzór endoskopowy przedłuża życie chorych na WZJG. W analizie Cochrane z 2006 r. nie udokumentowano korzystnego wpływu nadzorczych kolonoskopii na śmiertelność z powodu RJG wśród chorych na WZJG [39]. Nie zmienia to zaleceń dotyczących nadzoru endoskopowego, powszechnie akceptowanego i kosztowo efektywnego, ale skłania do zwrócenia uwagi na inne czynniki prewencyjne.

Mesalazyna

Leki z grupy 5-ASA mają zbliżoną budowę chemiczną do salicylanów. Cząsteczkę 5-ASA od ASA różni usytuowanie grupy aminowej przy 5. atomie węgla pierścienia benzooesowego. W 1829 r. Leroux ekstrahował salicylany – aktywny składnik kory wierzbowej. W 1856 r. Hoffman opracował metodę syntetycznej produkcji ASA, jej kliniczne zastosowanie datuje się na 1899 r. Historia sul-

fasalazyny rozpoczyna się pod koniec lat 30. ubiegłego wieku, kiedy dr Nana Svarzt opracowała połączenie salicylanu z sulfapyrydyną, które pierwotnie zastosowała w zapaleniu stawów, wkrótce potem u chorych na WZJG [40]. Stosowanie samej mesalazyny datuje się od końca lat 70. XX w., gdy została ona wyodrębniona jako aktywny składnik sulfasalazyny [41]. Jedną z pierwszych prac sugerującą rolę mesalazyny w chemoprewencji dotyczyła chorych na RJG (bez NZChJ). Pacjentom podawano 4 g mesalazyny we wlewkach przez 14 dni. W biopsjach z guza i z prawidłowej błony śluzowej oceniano indeks apoptotyczny przed leczeniem i po nim. Był on znamienne wyższy w tkance guza i niezmienny w sąsiadującej prawidłowej błonie śluzowej jelita grubego [42].

Badania eksperymentalne

Wczesnym markerem nowotworzenia w modelu zwierzęcym są nieprawidłowe ogniska krypt jelitowych (ang. *aberrant crypt foci* – ACF). Wyróżniają się one w prawidłowej błonie śluzowej jako ogniska *rozдутых* komórek wystających ponad powierzchnię sąsiednich prawidłowych krypt. W komórkach ACF stwierdza się zwiększony wskaźnik mitotyczny. Niektóre mogą zawierać zmutowany onkogen *ras* i chociaż uznawane są za zmiany prekursorowe w stosunku do polipów jelita, nie wszystkie przekształcają się w polipy. Brown i wsp., podając szczurom (stymulacja 1,2-dwumetylohydrazyną) olsalazynę w dawce 25 mg/kg m.c./dobę lub mesalazynę 20 mg/kg m.c./dobę wykazali, że oba leki wpływały na zmniejszenie liczby guzów jelita i ich rozmiary. W obu grupach stwierdzono niższy wskaźnik proliferacji komórkowej, jednak tylko mesalazyna hamowała tworzenie ACF [43]. Miejscowe podawanie 5-ASA szczurom, u których indukowano nowotwór wlewkami z N-metylo-nitrozomocznika, zapobiegało tworzeniu się zmian nowotworowych [44]. W badaniach dotyczących wpływu mesalazyny i ASA na mechanizmy odpowiadające za wierność replikacji DNA w hodowli komórek RJG wykazano, że ASA w stężeniu 1,25 mmol/l istotnie zmniejsza wzrost komórek, natomiast mesalazyna w dawce 5 mmol/l nie powoduje takiego efektu (jednak mesalazyna bardziej wpływa na fazy cyklu komórkowego niż bezpośrednio zahamowanie wzrostu). W odniesieniu do mesalazyny udowodniono natomiast, że obniża ona tempo spontanicznych mutacji w sekwencji mikrosatelitarnej CA i efekt ten zależy od stężenia. Przy stężeniu 5 mmol/l zahamowanie tempa mutacji w linii komórkowej z brakiem naprawy poredplikacyjnej niedopasowań nukleotydów (ang. *mismatch repair-deficient HCT116*) wynosiło 19%. Znany jest fakt, że mutacje prowadzące do rozwoju RJG mogą mieć charakter niestabilności mikrosatelitarnej, a sekwencje mikrosatelitarne są szczególnie podatne na błędy w replikacji.

W tym aspekcie wpływ mesalazyny na poprawę niestabilności mikrosatelitarnej zmniejsza tempo progresji nowotworu, niezależnie od działania przeciwzapalnego [45].

Mechanizm działania chemoprewencyjnego

Mechanizm działania związków 5-ASA to przede wszystkim hamowanie procesu zapalnego przez nieselektywną blokadę cyklooksygenazy (COX), wpływ na procesy zapalne i proliferacyjne, w których pośredniczą czynniki martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α) i czynnik transkrypcyjny NF- κ B, zwiększenie wskaźnika apoptozy i hamowanie produkcji wolnych rodników [46]. Związki 5-ASA hamują również aktywność indukowanej syntazy tlenu azotu, odpowiedzialnego w NZChJ za nasilenie odpowiedzi zapalnej [47]. Ostatnio udokumentowano wpływ 5-ASA na aktywację receptora aktywowanego proliferatorami peroksysonów γ (PPAR- γ) w komórkach nabłonka jelitowego zwierząt doświadczalnych i potwierdzono to oddziaływanie w hodowlach komórek ludzkiego nabłonka jelitowego [48]. Jądrowy receptor PPAR- γ wykazuje dużą ekspresję w komórkach nabłonka jelitowego i kluczową rolę w odpowiedzi zapalnej indukowanej bakteriami. Kwas 5-aminosalicylowy jako syntetyczny ligand PPAR- γ zmniejsza lokalną odpowiedź zapalną. W badaniu z randomizacją dotyczącym stosowania rozigitazonu w lekkim i średnio ciężkim rzucie WZJG remisję kliniczną stwierdzono u 17% pacjentów leczonych tym preparatem i u 2% otrzymujących placebo. Nie obserwowano istotnego wpływu leczenia (12 tyg.) na remisję endoskopową [49]. Korzystny wpływ rozigitazonu na przebieg kliniczny WZJG dowodzi, że oddziaływanie na PPAR- γ jest ważnym mechanizmem w modyfikowaniu odpowiedzi zapalnej. Leki z grupy tiazolidinedionów, takie jak troglitazon, pioglitazon, rozigitazon, znalazły zastosowanie w leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą insulinoopornością. Wykazywana w badaniach obserwacyjnych większa częstość RJG wśród osób chorujących na cukrzycę stanowi przyzwolenie na dalsze badania nad zastosowaniem leków z tej grupy w chemoprewencji. Problemem dotyczącym glitazonów – obecnie stosowanych w leczeniu cukrzycy – są ich działania niepożądane, takie jak retencja płynów, wzrost obciążenia wstępnego serca prowadzące do przerostu lewej komory, niedokrwistość oraz przyrost masy ciała.

Kwas 5-aminosalicylowy oprócz działania przeciwzapalnego ma również bezpośrednie działanie chemoprewencyjne. Przejawia się ono hamującym wpływem na szlak Wnt/ β -katenina (przez hamowanie proteiny fosfatazy 2A), odgrywającym ważną rolę w molekularnym

larnym mechanizmie procesów nowotworowych [50]. Podobny mechanizm działania wykazano także dla NSLPZ i ASA. Hamują one transkrypcję zależną od β -kateniny i Tcf (ang. *ternary complex factor* – rodzina czynników transkrypcyjnych) przez fosforylację β -kateniny.

W badaniach eksperymentalnych dowiedziono wpływu mesalazyny na inaktywację receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor* – EGRF), procesy replikacji komórkowej oraz transkrypcję genów supresji nowotworu. Oddziaływanie na poziomie molekularnym związków 5-ASA wymaga dalszych badań w celu potwierdzenia kluczowego mechanizmu chemoprewencyjnego, pozwalającego na ustalenie pewnych wskazań do stosowania tych związków w profilaktyce RJG zarówno u chorych z NZChJ, jak i w grupach zwiększonego ryzyka zachorowania na RJG (zespół Lynch, polipowatość rodzinna).

Związki 5-ASA w badaniach klinicznych

Po raz pierwszy istotny efekt prewencyjny (w stosunku do ryzyka dysplazji i raka) sulfasalazyny w grupie chorych na WZJG wykazali Pinczowski i wsp. [51]. U pacjentów leczonych tym lekiem przez co najmniej 3 mies. ryzyko raka było istotnie mniejsze niż ryzyko w grupie kontrolnej i niezależne od aktywności choroby jelit. W późniejszych badaniach zauważono, że redukcja ryzyka raka była bardziej wyrażona w grupie stosującej mesalazynę w porównaniu z pacjentami zażywającymi sulfasalazynę. Taką zależność w dużym badaniu epidemiologicznym (33 905 osób) potwierdzili van Staa i wsp. [52]. W badaniu tym odnotowano również, że ryzyko wystąpienia RJG było istotnie mniejsze wśród chorych regularnie przyjmujących związki 5-ASA (w porównaniu z chorymi nieregularnie stosującymi leki z grupy 5-ASA). Wśród pacjentów równolegle leczonych przez ostatnie pół roku glikokortykoidami i lekami immunosupresyjnymi regularne czy sporadyczne przyjmowanie 5-ASA nie miało istotnego wpływu na ryzyko wystąpienia RJG. Natomiast regularne leczenie glikokortykoidami i lekami immunosupresyjnymi również skutkowało redukcją ryzyka raka w tej grupie w porównaniu z pacjentami niesystematycznie przyjmującymi leki. Obserwowany mniejszy efekt prewencyjny sulfasalazyny autorzy tłumaczą kompetycyjnym hamowaniem wchłaniania kwasu foliowego. Niedobór tego związku jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka. Być może wpływ przeciwpalny sulfasalazyny był niwelowany niedoborem kwasu foliowego. Rozważano również fakt, że populacja pacjentów leczonych sulfasalazyną była starsza i dłużej leczona niż pacjenci przyjmujący mesalazynę, a ryzyko rozwoju raka zależne jest od czasu trwania NZChJ. Te dodatkowe czynniki ryzyka i czas leczenia sulfasalazyną utrudniają bezpośrednie porównania obu

preparatów. W danych przytoczonych przez Eadena [53] mesalazyna w dawce $>1,2$ g/dobę zmniejszała ryzyko wystąpienia raka o 81% ($p=0,006$). Tak samo ważne w profilaktyce okazały się regularne wizyty u lekarza. Wizyty częstsze niż 2 razy w roku były związane z 84-procentową ($p=0,007$) redukcją ryzyka RJG.

W kanadyjskim badaniu opracowanym na podstawie bazy danych Uniwersytetu Manitoba Bernstein i wsp. [54] nie wykazali prewencyjnego wpływu 5-ASA na ryzyko wystąpienia raka. Zaletą tego badania było dobrze udokumentowane leczenie farmakologiczne, natomiast wadą mała liczba przypadków RJG (25) i czas obserwacji obejmujący tylko 2 lata przed analizą danych. Podobnie w jednym z największych badań kliniczno-kontrolnych obejmującym 18 440 chorych na raka i 368 800 osób w grupie kontrolnej nie stwierdzono, żeby stosowanie preparatów 5-ASA przez rok przed rozpoznaniem raka zmniejszało ryzyko jego wystąpienia [55]. Wydaje się, że wyniki obu badań należy odnieść do krótkiego czasu obserwacji.

W opublikowanej w 2005 r. metaanalizie 3 badań kohortowych i 3 kliniczno-kontrolnych dowiedziono, że stosowanie preparatów 5-ASA zmniejsza względne ryzyko raka o 49% [56]. W tej samej analizie nie odnotowano, aby stosowanie 5-ASA redukowało ryzyko dysplazji, jednak ten punkt końcowy oceniały tylko 2 badania. Łącznie oceniane ryzyko raka i dysplazji było znamienne niższe u pacjentów stosujących 5-ASA.

Kilka badań populacyjnych odnosi się także do dawki 5-ASA w chemoprewencji. Skuteczna dawka mesalazyny mieści się w granicach 1,2–2,4 g/dobę [57], a sulfasalazyny 2,0 g/dobę. Porównanie różnych preparatów i dawek 5-ASA w kliniczno-kontrolnym badaniu Eadena i wsp. wykazuje istotne statystyczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia raka w grupie chorych na WZJG leczonych mesalazyną w dawce $>1,2$ g/dobę. Nie notowano istotnej statystycznie zależności dla sulfasalazyny, olsalazyny i dawek mesalazyny $<1,2$ g/dobę [58].

Kwas ursodeoksycholowy

Wtórne kwasy żółciowe (kwas deoksycholowy) zwiększają proliferację komórek nabłonka jelitowego. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że mogą być kancerogenami. Najbardziej prawdopodobnym sposobem działania antynowotworowego kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) jest powstrzymanie syntezy kinazy białkowej C zależnej od kwasu deoksycholowego we wnętrzu komórek nowotworowych. W prospektywnym badaniu z randomizacją u chorych na WZJG i pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych ryzyko rozwoju dysplazji czy raka było mniejsze w grupie leczonej UDCA niż w grupie kontrolnej (względne ryzyko 0,26 przy poziomie istotności 95%) [59].

Podsumowanie

Badania ostatnich lat wnoszą wiele nowych informacji na temat chemoprewencji RJG, nadal jednak nie pozwalają na wskazanie konkretnego preparatu, który mógłby być zalecany dla całej populacji.

Związki 5-ASA zbliżone budową do ASA są znacznie bezpieczniejsze w przewlekłym stosowaniu, mają udowodnione działanie przeciwzapalne i potencjalnie przeciwnowotworowe. Ustalenie pewnych wskazań do chemoprewencji zarówno u chorych na NZChJ, jak i z rakiem sporadycznym wymaga na obecnym etapie wiedzy odpowiedzi na kilka pytań:

- czy skuteczniejsze są preparaty stosowane miejscowo czy ogólnie,
- jak długo należy stosować związki 5-ASA, by ujawnił się efekt prewencyjny w stosunku do rozwoju raka czy dysplazji,
- czy leki te powinny być stosowane u pacjentów leczonych immunosupresyjnie i biologicznie, czy mogą wywierać w tych przypadkach dodatkowy korzystny efekt?

Zanim dostaniemy do ręki kolejne dowody naukowe, ważne jest, żeby objąć pacjentów z grup ryzyka odpowiednim nadzorem, skłonić ich do przestrzegania racjonalnej diety, aktywności fizycznej i badań profilaktycznych. Zgodnie z zasadami należy leczyć NZChJ, motywując pacjentów do systematycznego przyjmowania leków w celu podtrzymania remisji i zapewnić im systematyczną kontrolę kliniczną, łącznie z nadzorem endoskopowym zalecanym przez ECCO.

Piśmiennictwo

1. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E i wsp. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1863-72.
2. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ i wsp. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med* 1993; 328: 901-6.
3. Eide TJ. Risk of colorectal cancer in adenoma-bearing individuals within a defined population. *Int J Cancer* 1986; 38: 173-6.
4. Hakama M. Chemoprevention of cancer. *Acta Oncol* 1998; 37: 227-30.
5. Das D, Arber N, Jankowski JA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Digestion* 2007; 76: 51-67.
6. Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study. *Cancer Res* 1988; 48: 4399-404.
7. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ i wsp. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-14.
8. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM i wsp. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 47-55.
9. Flossmann E, Rothwell PM; 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: 1603-13.
10. Dubé C, Rostom A, Lewin G i wsp. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 365-75.
11. Rostom A, Dubé C, Lewin G i wsp.; U. S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2007; 146: 376-89.
12. Kearney PM, Baigent C, Godwin J i wsp. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
13. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i wsp.; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352: 1092-102.
14. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA i wsp.; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005; 352: 1071-80.
15. Arber N, Eagle CJ, Spicak J i wsp.; PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885-95.
16. Fiorucci S, Santucci L, Gresele P i wsp. Gastrointestinal safety of NO-aspirin (NCX-4016) in healthy human volunteers: a proof of concept endoscopic study. *Gastroenterology* 2003; 124: 600-7.
17. Rao CV, Reddy BS, Steele VE i wsp. Nitric oxide-releasing aspirin and indomethacin are potent inhibitors against colon cancer in azoxymethane-treated rats: effects on molecular targets. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1530-8.
18. Baron JA, Beach M, Mandel JS i wsp. Calcium supplements and colorectal adenomas. *Polyp Prevention Study Group. Ann N Y Acad Sci* 1999; 889: 138-45.
19. Wu K, Willett WC, Fuchs CS i wsp. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 437-46.
20. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N i wsp. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 1267-74.
21. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA i wsp. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-24.
22. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102: 545-7.
23. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC i wsp. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134: 29-38.
24. Cole BF, Baron JA, Sandler RS i wsp.; Polyp Prevention Study Group. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-9.
25. Ulrich CM, Potter JD. Folate and cancer – timing is everything. *JAMA* 2007; 297: 2408-9.

26. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW i wsp. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957-63.
27. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Sunga A i wsp. Selenium supplementation and colorectal adenomas: an analysis of the nutritional prevention of cancer trial. *Int J Cancer* 2006; 118: 1777-81.
28. Frank DH, Roe DJ, Chow HH i wsp. Effects of a high-selenium yeast supplement on celecoxib plasma levels: a randomized phase II trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 299-303.
29. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA i wsp. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
30. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD i wsp. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2184-92.
31. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 32-40.
32. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3): CD004183.
33. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D i wsp. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 281-91.
34. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D i wsp. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1471-83.
35. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.
36. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P i wsp. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590-2.
37. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 2: 1-5.
38. Biancone L, Michetti P, Travis SP i wsp. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 63-92.
39. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000279.
40. Svartz N. Salazopyrin: a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 557-90.
41. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892-5.
42. Bus PJ, Nagtegaal ID, Verspaget HW i wsp. Mesalazine-induced apoptosis of colorectal cancer: on the verge of a new chemopreventive era? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1397-402.
43. Brown WA, Farmer KC, Skinner SA i wsp. 5-aminosalicylic acid and olsalazine inhibit tumor growth in a rodent model of colorectal cancer. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1578-84.
44. Narisawa T, Fukaura Y. Prevention by intrarectal 5-aminosalicylic acid of N-methylnitrosourea-induced colon cancer in F344 rats. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 900-3.
45. Gasche C, Goel A, Natarajan L, Boland CR. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells. *Cancer Res* 2005; 65: 3993-7.
46. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 2: 10-4.
47. Kennedy M, Wilson L, Szabo C, Salzman AL. 5-aminosalicylic acid inhibits iNOS transcription in human intestinal epithelial cells. *Int J Mol Med* 1999; 4: 437-43.
48. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L i wsp. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med* 2005; 201: 1205-15.
49. Lewis JD, Lichtenstein GR, Deren JJ i wsp.; Rosiglitazone for Ulcerative Colitis Study Group. Rosiglitazone for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 134: 688-95.
50. Bos CL, Diks SH, Hardwick JC i wsp. Protein phosphatase 2A is required for mesalazine-dependent inhibition of Wnt/beta-catenin pathway activity. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2371-82.
51. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J i wsp. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994; 107: 117-20.
52. van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-8.
53. Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 2: 15-21.
54. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2784-8.
55. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA i wsp. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 367-71.
56. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1345-53.
57. Munkholm P, Loftus EV Jr, Reinacher-Schick A i wsp. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion* 2006; 73: 11-9.
58. Eaden J, Abrams K, Ekblom A i wsp. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-53.
59. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK i wsp. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889-93.