

# Aspirin und das Kolonkarzinom-Risiko in Bezug auf die Expression von COX-2

Chan A, Ogino S, Fuchs C. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131–42.

**Fragestellung und Hintergrund:** Die regelmäßige Einnahme von Aspirin reduziert das Risiko eines kolorektalen Neoplasmas. Der Mechanismus, mit dem Aspirin auf die Karzinogenese im Kolon einwirkt, ist allerdings noch immer nicht ausreichend geklärt.

**Patienten und Methodik:** In der vorliegenden Studie wurde die Expression von Cyclooxygenase-2 (COX-2) immunhistochemisch mit Paraffinschnitten von Kolonkarzinom-Präparaten zweier großer Kohorten untersucht. Alle zwei Jahre standen Daten zur Aspirineinnahme aus einem Fragebogen zur Verfügung.

Um die Wirkung einer Aspirineinnahme auf das relative Risiko eines Kolonkarzinoms in Bezug auf die Expression von COX-2 im Tumor zu analysieren, wurde die Cox-Regression zur Risiko-Analyse angewandt.

**Ergebnisse:** Auf der Basis von 2 446 431 Patientenjahren im Follow-up von 82 911 Frauen und 47 363 Männern wurden 636 neu aufgetretene Kolonkarzinome festgestellt, die für die Bestimmung einer COX-2-Expression auswertbar waren. Von diesen Tumoren hatten 423 (67%) eine gemäßigte oder starke COX-2-Expression. Die Auswirkung der Aspirineinnahme unterschied sich signifikant in Bezug auf die COX-2-Expression (P für die

Heterogenität = 0,02). Regelmäßige Aspirineinnahme hatte eine signifikante Reduktion der Kolonkarzinom-Risiken zur Folge, was eine übermäßige COX-2-Expression zeigte (multivariates relatives Risiko 0,64; 95% Konfidenzintervall [CI], 0,52 bis 0,78), wohingegen eine regelmäßige Aspirineinnahme keinen Einfluss auf Tumoren mit schwacher oder nicht vorhandener Expression von COX-2 hatte (multivariates relatives Risiko 0,96; 95% CI, 0,73 bis 1,26). Die altersabhängige Inzidenzrate für Karzinome, die COX-2 übermäßig stark exprimierten, betrug 37 pro 100 000 Patientenjahre bei regelmäßigen Aspirinkonsumenten, verglichen mit 56 pro 100 000 Patientenjahren bei solchen, die nicht regelmäßig Aspirin einnahmen; im Gegensatz dazu betrug die Rate bei Karzinomen mit schwacher oder nicht vorhandener COX-2-Expression 27 pro 100 000 Patientenjahre bei regelmäßigen Aspirinkonsumenten, verglichen mit 28 pro 100 000 Patientenjahren bei nichtregelmäßigen Aspirinkonsumenten.

**Schlussfolgerung:** Die regelmäßige Einnahme von Aspirin scheint das Risiko eines Kolonkarzinoms mit starker COX-2-Expression zu reduzieren, nicht aber das Risiko von Kolonkarzinomen mit schwacher oder nicht vorhandener Expression von COX-2.

## Kommentar

Die klinischen Hinweise auf eine chemoprotektive Wirkung von Inhibitoren der Cyclooxygenase (COX) haben sich seit den Beobachtungen von William Wadell [1] in den vergangenen Jahren ver-

dichtet. Die großen Untersuchungen einer langfristigen Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) oder Coxiben sind an dieser Stelle bereits kommentiert worden. Jüngst hat eine Auswertung von Daten des *British Doctors Aspirin Trial* erneut bestätigt, dass eine regelmäßige

Einnahme von ASS für mindestens 5 Jahre die Inzidenz kolorektaler Karzinome (KRK) reduzieren kann [2].

Allgemeine Empfehlungen zur Chemoprophylaxe des KRK mit ASS oder Coxiben können aus den vorliegenden Daten bislang nicht abgeleitet werden, insbesondere aufgrund der Morbidität, die mit der Einnahme selektiver Inhibitoren der induzierbaren Cyclooxygenase (COX-2) einhergeht [3–7].

Die induzierbare COX-2 wird von mehr als der Hälfte aller KRK exprimiert [8, 9] und ist eine wesentliche Vorstufe der Prostaglandin-E-Synthese, die in der Krebszelle für Zellwachstum, Apoptoseresistenz und Angiogenese verantwortlich ist.

Die vorliegende Untersuchung von Chan und Mitarbeitern aus der HMS bestätigt noch einmal die grundsätzliche Wirksamkeit einer Inhibition der Cyclooxygenase durch die regelmäßige Einnahme von ASS [10]. Diesen Effekt schreiben die Autoren einer selektiven Prävention von COX-2 positiven KRK zu. Solche COX-2 positiven KRK waren bei den Patienten der Kontrollgruppe (keine regelmäßige ASS-Einnahme) signifikant häufiger (65%) als KRK ohne Expression. Unter Patienten, die regelmäßig mindestens 2 x 325 mg ASS pro Woche eingenommen hatten, war das Risiko, einen COX-2 positiven Tumor zu entwickeln, signifikant geringer als bei Patienten der Vergleichsgruppe. Allerdings lassen sich nach den Daten von Chan et al. nur ein Drittel der COX-2 positiven KRK durch eine regelmäßige Einnahme von ASS vermeiden. Diese Untersuchung registriert ebenfalls eine erhebliche ASS-assoziierte Toxizität.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht noch einmal die Schlüsselposition der Prostaglandinsynthese für die Chemoprävention KRK. Sie zeigt aber auch Herausforderungen auf: Wie könnten Patienten mit einer Disposition für COX-2-positive KRK identifiziert werden, die von einer ASS Medikation profitieren? Bietet die Prostaglandinsynthese weitere und weniger toxische pharmakologische Ansatzpunkte, um eine Karzinogenese zu unterbrechen? Sind möglicherweise kombinierte pharmakologische Präventionsstrategien angezeigt?

#### Literatur

1. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83–7.
2. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603–13.
3. Chen LC, Ashcroft DM. Do selective COX-2 inhibitors increase the risk of cerebrovascular events? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2006;31:565–76.
4. Baron JA, Sandler RS, Bresalier RS, Quan H, Riddell R, Lanas A, et al. A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2006;131:1674–82.
5. Arber N, Eagle CJ, Spicak J, Racz I, Dite P, Hajer J, et al. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006;355:885–95.
6. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352(11):1071–80.
7. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–102.
8. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183–8.

9. Sano H, Kawahito Y, Wilder RL, Hashiramoto A, Mukai S, Asai K, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1995;55:3785–9.
10. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the Risk of Colorectal Cancer in Relation to the

Expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131–42.

*Priv-Doz. Dr. Stephan T. Samel,  
Göttingen*