

Можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів для зменшення онкологічного ризику (огляд літератури)

В. В. Бугерук  *A,B,C,D,E, О. Б. Волошина  A,E,F, Л. І. Ковальчук  B,C,D,E, І. В. Балашова  B,C,D, О. В. Найдёнова  C,D,E

Одеський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

ацетилсаліцилова кислота, нестероїдні протизапальні препарати, онкологічний ризик.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 436-445

*E-mail: bugeruk.vv@gmail.com

Key words:

acetylsalicylic acid, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cancer risk.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (3), 436-445

Ключевые слова:

ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты, онкологический риск.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 3(126). С. 436-445

Мета роботи – аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) для зменшення онкологічного ризику.

Висновки. Хронічний запальний процес має важливе значення для розвитку та прогресування пухлин. Ацетилсаліцилова кислота та інші НПЗП здатні через циклооксигеназний шлях та інші механізми зменшувати ризик канцерогенезу. АСК і неаспіринові НПЗП характеризуються майже дослідженими можливостями зменшувати онкологічний ризик виникнення раку голови та шиї, легень, шлунково-кишкового тракту, молочних залоз, яєчників, простати, шкіри.

Результати застосування АСК для первинної профілактики колоректального раку наведені в рекомендаціях U. S. Preventive Services Task Force (2016) для певних груп пацієнтів. Дослідження свідчать, що захисний потенціал АСК проти різних видів раку неоднорідний, залежить від популяції, клітинного типу раку, тривалості приймання та використаних доз. Вплив неаспіринових НПЗП на захворюваність і прогноз більш суперечливий.

Potential role of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer risk reduction (literature review)

V. V. Buheruk, O. B. Voloshyna, L. I. Kovalchuk, I. V. Balashova, O. V. Naidionova

The aim of this review is to analyze and summarize the existing evidence regarding the possibilities of using acetylsalicylic acid (ASA) and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to reduce cancer risk.

Conclusions. Chronic inflammation facilitates the onset and progress of tumour growth. Anti-cancer properties of acetylsalicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs are mediated via cyclooxygenase COX-dependent mechanisms, as well as other tumorigenic pathways. Current systematic review addresses potential role of ASA and other NSAIDs in reduction of cancer risk for the following localizations: head and neck, lungs, gastrointestinal tract, breast, ovaries, prostate, and skin. The role of ASA in primary prevention of colorectal cancer in specific populations is presented in 2016 U. S. Preventive Services Task Force guidelines. Studies indicate heterogeneous protective potential of ASA against different cancer types, depending on studied population, duration of intake and dose. Influence of non-aspirin NSAIDs on cancer morbidity and mortality is more controversial.

Возможности использования ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов для уменьшения онкологического риска (обзор литературы)

В. В. Бугерук, Е. Б. Волошина, Л. И. Ковальчук, И. В. Балашова, Е. В. Найдёнова

Цель работы – анализ и обобщение данных современной научной литературы о возможности использования ацетилсалициловой кислоты (АСК) и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для снижения онкологического риска.

Выводы. Хронический воспалительный процесс имеет важное значение для развития и прогрессирования опухолей. Ацетилсалициловая кислота и другие нестероидные противовоспалительные препараты способны через циклооксигеназный путь и другие механизмы уменьшать риск канцерогенеза. АСК и неаспириновые НПВП имеют практически исследованные возможности снижения риска развития онкологической патологии головы и шеи, лёгких, желудочно-кишечного тракта, молочных желез, яичников, простаты, кожи.

Результаты применения АСК для первичной профилактики колоректального рака представлены в рекомендациях U. S. Preventive Services Task Force (2016) для определённых групп пациентов. Исследования свидетельствуют, что защитный потенциал АСК против различных видов рака неоднородный, зависит от популяции, клеточного типа рака, длительности приёма и использованных доз. Влияние неаспириновых НПВП на заболеваемость и прогноз более противоречиво.

Ще в минулому столітті встановили зв'язок між запаленням і розвитком, прогресуванням онкологічної патології [1]. Останнім часом на тлі накопичення сучасної наукової інформації про молекулярно-біологічні, клітинні та біохімічні механізми патофізіологічних процесів запалення та онкогенезу науковий інтерес викликають дослідження щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), як-от ацетилсаліцилової кислоти (АСК), ібупрофену, целекоксибу тощо, для профілактики та лікування пухлин [1]. Суспільству важливо мати доступні методи профілактики раку, які згодом можуть зменшити навантаження на систему охорони здоров'я. Клініцисти потребують оперативної інформації про ефективність профілактичного застосування неонкологічних медикаментів на тлі великого масиву інформації та суттєвої мозаїчності даних [2].

Мета роботи

Аналіз та узагальнення відомостей сучасної фахової літератури щодо можливості застосування ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів для зменшення онкологічного ризику.

Взаємозв'язок запалення та раку. Запалення як фізіологічна реакція організму виконує найважливішу функцію захисту, але при тривалому хронічному перебігу може призвести до різних розладів, зокрема спричинити виникнення раку [1]. Хронічне запалення внаслідок стійкої мікробної, вірусної, гельмінтної інфекції або постійного впливу таких неінфекційних факторів, як дим, діоксид кремнію або азбест може спровокувати канцерогенез [1]. Елементи запального процесу – важливі компоненти мікросередовища пухлини. Мікроскопічно у тканинах пухлини є різні запальні клітини, як-от Т-лімфоцити (зрідка В-клітини), дендритні клітини, макрофаги, моноцити, нейтрофіли та природні кілери. Як посередники імунного нагляду та захисту господаря виробляються та секретуються цитокіни, що пов'язані з туморнекротичним фактором, апоптоз-індукуючі ліганди, які спричиняють апоптоз клітин [1]. Пухлинні клітини фенотипово схожі на клітини запалення, вони також експресують цитокіни, хемокіни та їхні рецептори, до того ж запальні медіатори мають більшу експресію в пухлинах, ніж у нормальних тканинах [1].

Під час хронічного запалення відбувається безперервне ураження тканин і дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК), що призводить до накопичення мутацій в епітеліальних клітинах, спричиняючи їхній неконтрольований ріст [3]. Численні запальні та канцерогенні агенти активують нуклеарний фактор транскрипції «каппа-бі» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) (NF- κ B), що контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу. Після активації NF- κ B специфічно зв'язується з певними нуклеотидними послідовностями ДНК в ядрі клітини, індукує синтез прозапальних цитокінів і ферментів ЦОГ [3]. Активовані імунні клітини продукують специфічні цитокіни (інтерлейкін 6 (IL-6), фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor VEGF) і матриксні металопептидази (matrix metalloproteinase MMP-2 та MMP-9). IL-6 і фактори росту можуть індукувати активацію сигнального білка-перетворювача сигналу та активатора транскрипції

STAT 3 (signal transducer and activator of transcription 3), призводячи до проліферації та виживання клітин, а металопептидази деградують мембранний фундамент, зумовлюючи інвазію атипичних клітин [3]. Крім того, макрофаги виділяють велику кількість активних кисневих радикалів і мутагенів проти мікробних агентів, які протягом тривалого часу пошкоджують тканини та викликають зміни ДНК, спричиняючи пухлинний генез. Таке мікросередовище, багате на клітини запалення, фактори росту та пошкоджувальні ДНК агенти, зумовлює стійку та посилену проліферацію, виживання атипичних клітин, збільшення неопластичного ризику [3].

Механізм дії АСК та інших НПЗП і профілактика онкологічного процесу. Для профілактики та лікування раку важливе використання протизапальних засобів окремо та в поєднанні з хіміотерапевтичними засобами [4]. НПЗП здатні втручатися в мікросередовище пухлини, зменшуючи міграцію клітин, збільшуючи апоптоз і хіміочутливість [3]. АСК має протизапальні, знеболювальні та жарознижувальні властивості, проявляє антитромботичний та імунодепресивний ефекти. У низьких антитромбоцитарних дозах (75–325 мг на добу) АСК тривало застосовують для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи. У таких дозах антиагрегантний та онкопревентивний ефекти забезпечуються передусім ацетилюванням білків, як-от ЦОГ-1 у тромбоцитах [5]. Тромбоцити активно залучені не тільки у процес гемостазу, але і в запальний процес та онкогенез [6]. Вплив тромбоцитів на канцерогенез може включати кілька механізмів: підвищення виживання ракових клітин шляхом утворення тромбоцитарних агрегатів, які оточують пухлинні клітини; посилення адгезії пухлинних клітин до ендотелію, що призводить до їх фіксації та екстравазації; посилення неоваскуляризації пухлини та стимуляція поширення пухлинних клітин через кров під впливом тромбоксану A2 [5]. Мікрометастазування клітин раку порушується антитромботичним ефектом інгібування ЦОГ-1 у тромбоцитах, які могли вивільнити проангіогенні фактори, що полегшують вислизання ракових клітин від імунного спостереження [4].

НПЗП проявляють свої хіміомодельовальні ефекти через обидві ізоформи ЦОГ (ЦОГ-1 та ЦОГ-2) [7]. ЦОГ-2 може виконувати доповнювальну та синергічну ролі на різних стадіях онкогенезу від демалігнізувальної проліферації до метастатичного поширення, надмірного аномального росту й інвазії. Підвищену експресію ЦОГ-2 виявляють у різних ракових тканинах, що призводить до збільшення рівня простагландинів (ПГ) у тканинах пухлин [7]. Виявили лінійну залежність між рівнем надмірної експресії ЦОГ-2 і ступенем інвазивності, частотою виживання пацієнтів із різними онкологічними захворюваннями, як-от неоплазія стравоходу, товстої кишки, легень, молочної залози та раку шлунка. Так, безпосередньо у клітинах карциноми товстої кишки людини виявлена тромбоцит-індукована гіперекспресія ЦОГ-2. Доведено, що індуковане ЦОГ-2 збільшення синтезу ПГЕ призводить до пригнічення функції Т-, В-лімфоцитів та активності натуральних кілерів [7]. В експерименті на мишах показано, що ПГЕ2 спричиняє ріст і метастазування стовбурових клітин колоректального раку (КРР), особливо в кісткову тканину, мозок, печінку та лімфатичні вузли [8]. Підвищення рівня ПГ також зумовлює канце-

рогенез, безпосередньо впливаючи на індукцію мітозу в остеобластах, фібробластах, епітеліальних клітинах молочної залози [7]. Надмірну експресію ЦОГ-2 виявили при передпухлинних ураженнях, включаючи актинічний кератоз, оральну лейкоплакію [7]. У кровоносних судинах пухлин фіксують гіперекспресію ЦОГ-2, що може свідчити про її вплив на неоваскуляризацію [1]. Серед НПЗП із селективною активністю щодо ЦОГ-2 найбільш дослідженим препаратом є целекоксиб, анти-неопластичний потенціал якого в останні роки активно вивчають [9].

Крім ЦОГ-залежних механізмів дії АСК та інших НПЗП, важливі й ЦОГ-незалежні механізми. АСК і НПЗП прямо й опосередковано діють на сигнальний каскад Wnt/ β -catenin [10], що пригнічує біоактивність власне ракових клітин і погіршує пухлинне мікросередовище, підтримуючи прогресування раку [3]. В аспекті молекулярного механізму аспірин націлений на онкогени та пов'язані з раком сигнальні шляхи, активує певні супресори пухлин [3]. Ключовий фермент, крім ЦОГ, з яким здатні прямо зв'язуватися АСК, інші НПЗП, – NF- κ B [10]. У деяких пацієнтів NF- κ B-шлях може перебувати у стані конститутивної активації через мутації окремих генів, що його контролюють [10]. Саме такі пацієнти перебувають у зоні підвищеного ризику онкогенезу в органі, де є хронічне запалення, і, відповідно, можуть отримати користь від обмеження активності цього шляху за допомогою НПЗП.

Загальні результати досліджень впливу АСК і НПЗП на онкоризик. Загальні результати сучасних досліджень впливу НПЗП на онкоризик доволі неоднозначні. У 2018 р. опубліковані результати великого популяційного дослідження [11], в якому проаналізували дані 204 170 споживачів АСК і 408 339 осіб, які її не приймали; середній вік пацієнтів становив 67,5 року. В середньому АСК приймали протягом 7,7 року з середньою дозою 80 мг на добу. 26 929 (13,2 %) споживачів АСК та 70 755 (17,3 %) групи контролю мали зареєстровані випадки раку. У пацієнтів, які отримували АСК, порівняно з хворими, яким її не призначали, виявили істотне зменшення випадків раку печінки (відносний ризик (ВР) = 0,49), шлунка (ВР = 0,42); КРР (ВР = 0,71), легень (ВР = 0,65), підшлункової залози (ВР = 0,54), стравоходу (ВР = 0,59), лейкемії (ВР = 0,67). У досліджуваній популяції вживання АСК не забезпечило істотного зменшення ризику розвитку раку нирок, сечового міхура, раку передміхурової залози (РПЗ) і множинної мієломи. Призначення АСК призвело до незначного збільшення ризику раку молочної залози (РМЗ) (ВР = 1,14).

У недавньому когортному дослідженні, що включало 146 152 особи (середній вік – 66,3 \pm 2,4 року), виявлено: вживання АСК \geq 3 рази на тиждень асоціюється зі зниженням ризику смертності від усіх причин (ВР = 0,81; 95 % довірчий інтервал (ДІ), 0,80–0,83; $p < 0,001$), смертності від будь-яких видів раку (ВР = 0,85; 95 % ДІ, 0,81–0,88; $p < 0,001$), від раку ШКТ (ВР = 0,75; 95 % ДІ, 0,6–0,84; $p < 0,001$) та КРР (ВР = 0,71; 95 % ДІ, 0,61–0,84; $p < 0,001$) [12].

Відомості щодо протиракового ефекту АСК у пацієнтів похилого віку суперечливі. Багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване клінічне дослідження (РКД) [13]

включало пацієнтів віком \geq 70 років або \geq 65 років для афроамериканців або іспанців без попереднього серцево-судинного захворювання, когнітивного дефіциту або встановленої непрацездатності, які отримували АСК 100 мг на добу або плацебо, медіана спостереження – 4,7 року. Неочікувано отримали підвищений рівень смертності від усіх причин у групі АСК (5,9 % проти 5,2 % у групі плацебо; ВР = 1,14; 95 % ДІ, 1,01–1,29). Пояснили це підвищенням ризику раку в осіб, які отримували АСК (3,1 % проти 2,3 %; ВР, 1,31; 95 % ДІ, 1,10–1,56). Дивергенція кривих і смертності від усіх причин, і смертності, що пов'язана з раком, починалася після 3 років спостереження. Вища смертність від раку у групі аспірину не обмежувалась певними локалізаціями або патологічними типами. Таке збільшення ризику раку стосувалося випадків виявлення метастатичного раку, а не загальних випадків раку. Дослідники припускають, що вживання АСК може зумовлювати більш раннє діагностування раку через підвищений ризик кровотечі, особливо в людей похилого віку. Автори наголошують на необхідності обережного трактування результатів дослідження.

Ще один нещодавній метааналіз, що поєднав дані 13 РКД і 164 225 учасників [14], не показав суттєвої різниці за захворюваністю на рак між пацієнтами, які приймали АСК, й особами, котрі отримували плацебо (ВР = 1,01; 95 % ДІ, 0,93–1,08); не було вірогідної різниці за смертністю від раку (ВР = 1,03; 95 % ДІ, 0,96–1,11) у разі застосування аспірину порівняно з плацебо.

НПЗП для профілактики раку голови та шиї.

У популяційному дослідженні на базі Датського національного реєстру проаналізовано 12 389 випадків гістологічно підтвердженого первинного діагнозу раку голови та шиї протягом 2000–2015 рр. [15]. Використання будь-коли (\geq 2 рецептів) НПЗП (не включаючи АСК) не було пов'язане з загальним ризиком виникнення раку голови та шиї (ВР = 0,99; 95 % ДІ, 0,95–1,03). Однак її тривале послідовне використання (\geq 5 років) показало зниження захворюваності на 25 % (ВР = 0,75; 95 % ДІ, 0,62–0,90). Стратифікований аналіз можливої асоціації онкоризиків під час приймання НПЗП з інфікуванням вірусом папіломи людини не показав суттєвої відмінності [15].

АСК і НПЗП у профілактиці пухлин шлунково-кишкового тракту. Результати епідеміологічних досліджень показали певні асоціації між регулярним прийманням АСК та інших НПЗП зі зниженням ризику раку стравоходу, товстої кишки, печінки [16–18]. Так, у 1993 р. з'явилось повідомлення про випадок регресії аденоматозних поліпів прямої кишки у хворого з родинним аденоматозним поліпозом товстого кишечника, який тривалий час приймав індометацин і сульindak через біль у суглобах [19].

Під час чотирьох РКД (Thrombosis Prevention Trial, British Doctors Aspirin Trial, Swedish Aspirin Low-Dose Trial, UK-TIA Aspirin Trial) визначали вплив приймання АСК на захворюваність і смертність від КРР протягом 20 років [20]. Запланована тривалість лікування становила 6 років, медіана тривалості спостереження – 18,3 року. З-поміж 14 033 пацієнтів 391 (2,8 %) мав КРР. Результати показали суттєве зниження 20-річного ризику захворюваності на рак товстої кишки (ВР = 0,76; 95 %

ДІ, 0,60–0,96, $p = 0,02$) та смертності (ВР = 0,65; 95 % ДІ, 0,48–0,88, $p = 0,005$). Але результати, що отримані для пухлин лише прямої кишки, мали негативний характер (ВР = 0,90, 95 % ДІ, 0,63–1,30, $p = 0,58$; ВР = 0,80; 95 % ДІ, 0,50–1,28, $p = 0,35$ для захворюваності та смертності відповідно). Аспірин знижував ризик захворюваності раку проксимальної ободової кишки (ВР = 0,45; 95 % ДІ, 0,28–0,74, $p = 0,001$) та смертності (ВР = 0,34; 95 % ДІ, 0,18–0,66, $p = 0,001$), але не дистальної ободової кишки (ВР = 1,10; 95 % ДІ, 0,73–1,64, $p = 0,66$ та ВР, 1,21, 95 % ДІ, 0,66–2,24, $p = 0,54$; різниця для захворюваності – $p = 0,04$, для смертності – $p = 0,01$). Результати двох масштабних епідеміологічних досліджень Nurses' Health Study (NHS, 1980–2010) та Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, 1986–2012) [21] показали зниження загального ризику розвитку онкозахворювань (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,94–0,99). У разі тривалого застосування АСК реєстрували зниження на 15 % ризику раку ШКТ і на 19 % ризику КРР.

Інше велике епідеміологічне дослідження показало, що тривале (>5 років) і постійне приймання АСК навіть у малих дозах (75–150 мг) призводить до зниження ризику розвитку КРР на 27 % (ВР = 0,73, 95 % ДІ, 0,54–0,99) [22]. Подібний результат отримали також у пацієнтів, які постійно отримували селективні інгібітори ЦОГ-2 [23]. Так, за результатами метааналізу РКД показано, що застосування целекоксибу в дозі 400–800 мг на добу протягом 1–3 років істотно знижує ризик рецидиву аденом товстого кишківника (ВР = 0,42, 95 % ДІ, 0,34–0,53) та будь-яких інших аденом (ВР = 0,67, 95 % ДІ, 0,62–0,72) порівняно з плацебо [23]. У зв'язку з цим U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF) у 2016 р. оновила рекомендації щодо застосування АСК для запобігання розвитку КРР: дорослим віком 50–59 років із високим кардіоваскулярним ризиком та очікуваною тривалістю життя понад 10 років слід використовувати аспірин як профілактику КРР за відсутності підвищеного ризику кровотечі, якщо вони згодні щодня приймати АСК щонайменше протягом 10 років [24]. Отже, АСК офіційно визнано засобом онкологічної хіміопрофілактики в популяції, яка не характеризується високим ризиком розвитку онкопатології.

Незважаючи на рекомендації USPSTF, залишається дуже багато питань, як-от доза та тривалість застосування АСК, молекулярні механізми, завдяки яким реалізується онкопротективний ефект, можливість застосування АСК і НПЗП при інших формах раку. Триває пошук прогностичних маркерів, які були б здатні передбачати ефект профілактичного приймання АСК та інших НПЗП при онкологічних захворюваннях. Так, наприклад, L. Emillson et al. [25] підтвердили дані, що застосування АСК є ефективнішим, якщо КРР локалізується у проксимальному відділі товстої кишки.

Під час дослідження з виявлення генетичних маркерів розвитку КРР виявили генетичні варіації, що асоціювалися з низьким ризиком його розвитку при регулярному вживанні АСК та інших НПЗП [26]. Автори вважають, що контроль отриманих генетичних маркерів допоможе сформувати стратегію профілактичного застосування НПЗП. Вважають, що протективний ефект АСК зменшується у групі хворих на колоректальну

аденому з мікросателітною нестабільністю тільки на тлі метиляторного фенотипу, характерного для літніх хворих, частіше це стосується жінок [17].

Ретельний статистичний аналіз численних епідеміологічних досліджень і метааналізів показав наявність асоціації між застосуванням АСК і ризиком розвитку рецидивної колоректальної аденоми, аденокарциноми стравоходу в осіб зі стравоходом Барретта, аденокарциноми стравоходу, плоскоклітинного раку стравоходу, раку шлунка, некардіального раку шлунка, раку підшлункової залози, раку печінки. Але статистично значуща асоціація встановлена тільки між застосуванням АСК і ризиком розвитку плоскоклітинного раку стравоходу [27]. У висновку дослідники рекомендують звернути більшу увагу на потенційну онкопревентивну властивість АСК щодо раку цієї локалізації.

Simon T. G. et al. [28] проаналізували дозо- і тривалість-залежні асоціації між прийманням АСК і ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Аналіз здійснювали на основі даних, що одержані в Nurses' Health Study (NHS, 1980–2010) та Health Professionals Follow-Up Study (HPFS, 1986–2012). Спостереження протягом більше ніж 26 років, що охопило 4 232 188 людино-років, довело: регулярне застосування АСК у помірних дозах (≥ 2 стандартні 325 мг таблетки на тиждень) асоціювалося зі зменшенням ризику ГЦК (скоригований ВР = 0,51; 95 % ДІ, 0,34–0,77) тільки після 5 років. Аналогічні асоціації не підтверджені для неаспіринових НПЗП. Важливо, що перспективи використання АСК для профілактики ГЦК треба оцінювати, зважаючи на ризик шлунково-кишкової кровотечі, особливо при захворюваннях печінки.

Аналіз результатів 12 клінічних досліджень [29], що включали 4748 пацієнтів, щодо асоціації між застосуванням АСК і ризиком раку підшлункової залози показав: приймання препарату не знижувало ризик смертності, але вірогідно знижувало ризик захворюваності, особливо в разі застосування протягом більше ніж 5 років.

Не в усіх дослідженнях зробили однакові висновки щодо профілактичної дії АСК на захворюваність і смертність від КРР у літніх людей. Так, клінічне дослідження Japanese Primary Prevention Project [30], що включало пацієнтів віком від 60 до 85 років із супутньою патологією (гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет), не показало зниження ані ризику захворюваності, ані ризику смертності при вживанні низьких доз АСК упродовж 5 років. Навпаки, визначили вищу захворюваність на КРР у групі пацієнтів, які вживали АСК. Автори дослідження припускають, що такі результати – наслідок ранішої та ретельнішої діагностики.

АСК і НПЗП для профілактики та лікування раку легень. Рак легень посідає перше місце серед смертності від раку у світі – 1,6 млн смертей на рік [31]. Захисні ефекти низьких доз АСК проти певних типів раку виявилися неоднаковими залежно від популяції та типу раку. В метааналізі F. Hochmuth et al. [32] показано, що АСК може мати захисний ефект проти недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ). Дослідники припускають, що АСК потенційно запобігає раку легенів, але тільки в певних популяції пацієнтів, а в інших не є корисною. Автори підкреслюють високу неоднорідність об'єднаних досліджень.

Селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб включений у схеми поліхіміотерапії як допоміжний препарат, котрий комбінують із різними протипухлинними засобами лікування НДКРЛ. Так, у сучасному метааналізі 18 досліджень із 1178 хворими на НДКРЛ порівняли ефективність різних режимів протипухлинної терапії з застосуванням целекоксибу [33]. Встановили, що целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією або інгібіторами тирозинкінази істотно підвищував загальний коефіцієнт відповіді на лікування. Целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією поліпшив загальну виживаність протягом 6 місяців (BP = 0,65; 95 % ДІ, 0,59–0,71, $p < 0,001$), але вона не змінювалася при комбінації з інгібіторами тирозинкінази (BP = 0,53; 95 % ДІ, 0,31–0,73, $p = 0,82$). Встановили вірогідну різницю між групами – $p = 0,00392$. Целекоксиб у поєднанні з хіміотерапією також істотно пролонгував загальне виживання пацієнтів протягом 12 місяців (BP = 0,39; 95 % ДІ, 0,33–0,45, $p < 0,001$). Але їхня комбінація збільшувала гематологічну токсичність і кардіоваскулярний ризик. Суттєвого поліпшення не було при поєднанні целекоксибу з променевою терапією або інгібіторами тирозинкінази.

Деякі інші результати повідомляють Yi L. et al. [34], які здійснили системний огляд і метааналіз 7 РҚД за участю 1559 пацієнтів із занедбаним НДКРЛ; хворі отримували целекоксиб або плацебо в поєднанні з системною протипухлинною терапією. Автори встановили, що целекоксиб не був корисним щодо показників виживання таких хворих. Не було відмінностей між групами целекоксибу та плацебо щодо виживання протягом одного року (BP = 0,99; 95 % ДІ, 0,88–1,12, $p = 0,91$). Аналіз підгруп показав: додавання целекоксибу до терапії першої лінії суттєво поліпшило загальний коефіцієнт відповіді (BP = 1,21; 95 % ДІ, 1,01–1,44, $p = 0,04$) та частковий коефіцієнт відповіді (BP = 1,26; 95 % ДІ, 1,01–1,58, $p = 0,04$). Сукупний аналіз за Капланом–Мейером не показав значущої різниці між целекоксибом і плацебо щодо 5-річної загальної виживаності (медіана 12,9 проти 12,5 місяця, $p = 0,553$) та 5-річного виживання без прогресування (медіана 7,4 проти 7,2 місяця, $p = 0,641$). Крім того, при використанні целекоксибу збільшився відносний ризик лейкопенії (BP = 1,25; 95 % ДІ, 1,03–1,50) та тромбоцитопенії (BP = 1,39; 95 % ДІ, 1,11–1,75). Однак він не збільшував ризики тромбозу або емболії (BP = 1,26; 95 % ДІ, 0,66–2,39) та серцевої ішемії (BP = 1,16; 95 % ДІ, 0,39–3,44).

АСК і НПЗП для профілактики й лікування раку молочної залози, яєчників. Відомості щодо профілактичного впливу різних НПЗП на ризик РМЗ неоднорідні, лише частина досліджень підтвердила їхню потенційну користь. Так, метааналіз 13 проспективних когортних досліджень (857 831 жінка) [35] із періодом спостереження від 4,4 до 14,0 року показав граничну зворотну асоціацію між загальним споживанням АСК і ризиком РМЗ, сумарний BP = 0,94 (95 % ДІ, 0,87–1,01, $p = 0,051$). Підтверджено дозозалежний ефект. Встановлено, що тривале (>5 років) послідовне використання АСК (2–7 разів на тиждень) виявилось ефективнішим у профілактиці РМЗ.

У когортному дослідженні [36] вивчали зв'язок між регулярним використанням НПЗП і ризиком розвитку РМЗ у жінок з обтяженим сімейним анамнезом і носіїв мутації BRCA1 або BRCA2. Регулярне вживання АСК забезпечило зниження ризику РМЗ на 39 % (BP = 0,61;

95 % ДІ, 0,33–1,14) у групі проспективного спостереження та на 37 % у хворих під час комбінованого ретроспективного та проспективного аналізу (BP = 0,63; 95 % ДІ, 0,57–0,71). Регулярне використання інгібіторів ЦОГ-2 у групі проспективного спостереження пов'язане зі зниженням ризику РМЗ на 61 % (BP = 0,39; 95 % ДІ, 0,15–0,90) та на 71 % під час комбінованого спостереження (BP = 0,29; 95 % ДІ, 0,23–0,38). Застосування ібупрофену у групі комбінованого спостереження знизило ризик РМЗ на 17 % (BP = 0,83; 95 % ДІ, 0,65–1,05). Інші НПЗП та ацетаминофен не були пов'язані з впливом на ризик РМЗ у жодній із груп.

В іншому великому рандомізованому дослідженні Women's Health Study тривале приймання АСК у дозі 100 мг через добу не знижувало ризик розвитку РМЗ, не зафіксували перспективні результати щодо його профілактики [37].

Ефективність целекоксибу як ад'ювантної терапії в пацієток із первинним РМЗ після лікування вивчали в європейському РҚД Randomised EuropeAn celecoxib trial (REACT) [38]. Аналіз застосування препарату в дозі 400 мг на добу протягом 2 років не виявив користі щодо зниження рецидиву РМЗ, дослідження в окремих субпопуляціях тривають. Британське дослідження на базі даних UK Clinical Practice Research Datalink [39] із поєднаним застосуванням картографічного та фармакоепідемічного підходів не виявило взаємозв'язок між вживанням мелоксикаму та ризиком розвитку РМЗ.

Також накопичена інформація щодо онкопревентивного потенціалу АСК і ризику виникнення раку яєчників. Опублікований у 2016 р. систематичний огляд і метааналіз 23 спостережних досліджень показав помірний хіміопротективний ефект АСК щодо зменшення ризику виникнення раку яєчників [40]. Після стратифікації за планом дослідження BP становив 0,85 (95 % ДІ, 0,77–0,94) та 0,95 (95 % ДІ, 0,85–1,05) для досліджень випадок-контроль і когортних досліджень відповідно. Аналіз залежності доза-відповідь показав зворотний зв'язок між частотою приймання АСК і ризиком розвитку раку яєчників (BP при вживанні АСК 1 раз на тиждень = 0,94; 95 % ДІ, 0,89–1,00), але для підтвердження цієї асоціації потрібні наступні дослідження.

У датському загальнонаціональному аналізі даних жінок із серозними та муцинозними граничними пухлинами яєчників із Danish Pathology Data Bank за 1997–2015 рр. [41] виявили зниження ризику розвитку муцинозних граничних пухлин (МГП) у пацієток, які нещодавно приймали парацетамол (BP = 0,77; 95 % ДІ, 0,60–0,98), але не серозних граничних пухлин (СГП). Дослідники припускають, що недавнє використання парацетамолу може мати хіміопротективний вплив на МГП. У разі застосування неаспіринових НПЗП виявили підвищений ризик СГП при недавньому (BP = 1,29; 95 % ДІ, 1,11–1,51) і минулому прийманні (BP = 1,19; 95 % ДІ, 1,04–1,37), підвищений ризик МГП при нещодавньому використанні (BP = 1,14; 95 % ДІ, 0,97–1,33). Вживання низьких доз АСК не пов'язане з ризиком СГП, асоціація з МГП не з'ясована. Зробили висновок, що ані низька доза АСК, ані неаспіринові НПЗП не захищають від розвитку СГП і МГП. Для встановлення потенційного впливу НПЗП на ризик розвитку граничних пухлин яєчників необхідні масштабніші дослідження.

У 2018 р. проаналізували також відомості датського загальнодержавного реєстру жінок з уперше встановленим між 2000 та 2012 роками діагнозом епітеліального раку яєчників [42]. Оцінювали зв'язок між застосуванням після встановлення діагнозу неаспіринових НПЗП за рецептом ≥ 1 і смертністю від раку яєчників або інших причин порівняно з особами, яким не призначали таку терапію. Встановлено, що в 4117 пацієнок будь-яке постдіагностичне вживання неаспіринових НПЗП не вплинуло на смертність від раку яєчників (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,87–1,08), як і на іншу причину смертності (ВР = 0,99; 95% ДІ, 0,77–1,27). Але встановлена зворотна асоціація між смертністю від раку яєчників і високим кумулятивним (ВР = 0,75; 95 % ДІ, 0,60–0,9) та високодозовим (ВР = 0,86; 95 % ДІ, 0,72–1,03) вживанням НПЗП. Застосування неаспіринових НПЗП поліпшувало виживаність пацієнок тільки з гістологічно підтвердженим серозним раком яєчників (ВР = 0,87; 95 % ДІ, 0,77–0,99).

АСК і НПЗП у профілактиці раку простати. РПЗ – найпоширеніший рак у чоловіків і третя провідна причина смерті від раку у світі [30]. Експериментальні дослідження підтверджують, що хронічне запалення відіграє важливу роль у канцерогенезі РПЗ, особливо його високодиференційованого варіанта [43]. Метааналіз 43 обсерваційних досліджень, що опубліковані до 31 грудня 2017 р. [44], показав захисний ефект приймання НПЗП на ризик виникнення РПЗ (об'єднаний ВР = 0,89; 95 % ДІ, 0,81–0,98). Крім того, тривале приймання НПЗП (≥ 5 років) пов'язане зі зниженою частотою РПЗ (ВР = 0,882; 95 % ДІ, 0,785–0,991). Приймання АСК також призвело до зниження ризику РПЗ на 7,0 % (ВР = 0,93; 95 % ДІ, 0,89–0,96). Саме постійне вживання АСК ≥ 1 таблетка/добу, а не тривале споживання (≥ 4 або ≥ 5 років) пов'язане зі зниженою частотою виникнення РПЗ (ВР = 0,875; 95 % ДІ, 0,792–0,967). Об'єднані дані для неаспіринових НПЗП не показали суттєві несприятливі чи сприятливі ефекти на загальний ризик розвитку РПЗ. У висновку дослідники визначили захисний ефект від приймання будь-яких НПЗП на ризик розвитку РПЗ, особливо в разі тривалого застосування, онкопревентивний ефект АСК залежить від дози, а не від тривалості приймання.

Ще в одному дослідженні [45] встановили: щоденне приймання аспірину не вплинуло на захворюваність на РПЗ, але мало зворотний зв'язок зі смертністю від РПЗ (ВР = 0,59; 95 % ДІ, 0,36–0,96). Уживання АСК зворотно пов'язане з летальними випадками від будь-яких причин (ВР = 0,45; 95 % ДІ, 0,22–0,94). Використання неаспіринових НПЗП не впливало на ці кінцеві точки.

Отже, залишається суперечливим висновок, що АСК може поліпшити прогноз пацієнтів із РПЗ. Один з останніх системних оглядів і метааналіз (2019 р.) [46] показав: у пацієнтів із РПЗ, які отримували АСК, не визначили нижчу смертність, що пов'язана з РПЗ, ніж у тих, хто не вживав АСК (ВР = 0,89; 95 % ДІ, 0,73–1,08, $p > 0,05$). Крім того, не виявили суттєвої залежності між дозуванням АСК і тривалістю вживання, ризиком виникнення РПЗ.

АСК і НПЗП і профілактика раку шкіри. Зв'язок між використанням НПЗП, зокрема АСК, і ризиком виникнення раку шкіри досліджено в роботах учених багатьох країн (Данія, Австралія, США, КНР) [47,48].

Комплексний систематичний метааналіз 26 оригінальних досліджень зв'язку між НПЗП і раком шкіри (базально-клітинний, плоскоклітинний рак шкіри, меланома, немеланомний рак шкіри) в американській та європейській популяціях підтвердив зменшення ризику розвитку цих патологій у разі застосування протизапальних препаратів. В огляді наголошено на багатофакторному впливі, значущості асоціацій, включаючи досліджувану популяцію, тип лікарських засобів тощо [48].

Датські вчені, які здійснили самостійне дослідження, встановили: використання НПЗП загалом, включаючи АСК, пов'язане зі зниженим ризиком розвитку плоскоклітинного раку шкіри (ВР = 0,85; ДІ, 0,76–0,94) та меланоми (ВР = 0,87; 95 % ДІ, 0,80–0,95), але не впливало на загальний ризик розвитку базальноклітинного раку шкіри (ВР = 0,97; 95 % ДІ, 0,93–1,01). Виявили найбільше зменшення ризику в осіб, які тривало вживали НПЗП в оптимальній терапевтичній дозі, що вказувало на накопичувальні та дозозалежні захисні ефекти препаратів [49].

Систематичний огляд і метааналіз опублікованих епідеміологічних досліджень, що виконали австралійські вчені, показав зниження ризику розвитку плоскоклітинного раку шкіри в разі вживання неаспіринових НПЗП на 15 % (ВР = 0,85; 95 % ДІ, 0,78–0,94), при вживанні будь-яких НПЗП – на 18 % (ВР = 0,82; 95 % ДІ, 0,71–0,94) [47].

Експериментально показано: індукція актинічного кератозу та пухлин шкіри в результаті ультрафіолетового опромінення супроводжується посиленням експресії ЦОГ-2, що робить доцільним використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксибу) для профілактики та лікування онкологічної патології шкіри. Його ефективність щодо запобігання виникненню немеланомних пухлин шкіри оцінювали в подвійному сліпому плацебо-контрольованому РКД серед пацієнтів, які мали 10–40 актинічних кератозів. Через 11 місяців після рандомізації у групі целекоксибу (400 мг/добу протягом 9 місяців) виявлено менше випадків немеланомного раку шкіри порівняно з групою плацебо (середнє кумулятивне число пухлин на пацієнта – 0,14 проти 0,35; ВР = 0,43; 95 % ДІ, 0,24–0,75; $p = 0,003$). Після коригування на інші фактори ризику загальна кількість немеланомних пухлин шкіри була нижчою у групі целекоксибу (ВР = 0,41; 95 % ДІ, 0,23–0,72, $p = 0,002$), а кількість виявлених випадків плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри на 58 % і 60 % відповідно менша, ніж у групі контролю. Вчені зробили висновок, що целекоксиб може бути ефективним для профілактики плоскоклітинного та базальноклітинного раку шкіри в осіб, які мають великі актинічні пошкодження та високий ризик розвитку немеланомних ракових захворювань шкіри [50].

Отже, враховуючи відомі небезпеки тривалого вживання АСК та інших НПЗП, їх широкомасштабне використання для хіміопротекції онкозахворювань потребує поліпшення ідентифікації осіб, для яких захисні переваги перевищують шкоду. Важливе уточнення механізму онкопревентивної дії АСК та інших НПЗП, отримання вірогідних результатів щодо профілактики певних видів раку. Різноманітність застосованих у дослідженнях методик і високий ступінь неоднорідності об'єднаних у цих публікаціях досліджень ускладнюють аналіз доказовості висновків і потребують здійснення нових РКД.

Висновки

1. Огляд відомостей наукової літератури показав, що захисний потенціал АСК проти різних видів раку неоднорідний, залежить від популяції, клітинного типу раку, тривалості приймання та використуваних доз. Вплив інших НПЗП на захворюваність і прогноз – ще суперечливіший.

2. Результати сучасних метааналізів свідчать: майже встановлено можливості АСК на інших НПЗП до зменшення онкологічного ризику щодо виникнення раку голови та шиї, легень, шлунково-кишкового тракту, молочних залоз, яєчників, простати, шкіри. Вірогідне зниження ризику доведено в разі онкозахворювань шлунково-кишкового тракту, особливо колоректального раку.

3. Докази онкопревенції дали можливість цільовій групі профілактичних служб США (U. S. Preventive Services Task Force, 2016) рекомендувати АСК у низьких дозах для первинної профілактики серцево-судинних захворювань і колоректального раку у групах пацієнтів із високим ризиком.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 17.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 25.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 03.11.2020

Відомості про авторів:

Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3036-0109](https://orcid.org/0000-0002-3036-0109)

Волошина О. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-7313](https://orcid.org/0000-0002-7685-7313)

Ковальчук Л. І., канд. мед. наук, доцент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0477-5343](https://orcid.org/0000-0002-0477-5343)

Балашова І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7529-4045](https://orcid.org/0000-0002-7529-4045)

Найдьоннова О. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7192-0494](https://orcid.org/0000-0001-7192-0494)

Information about authors:

Buheruk V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Voloshyna O. B., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Kovalchuk L. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Balashova I. V., MD, PhD, Senior Researcher, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Naidionova O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice, Odesa National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Бугерук В. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Волошина Е. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Ковальчук Л. И., канд. мед. наук, доцент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Балашова И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Найдьоннова Е. В., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Khandia R., Munjal A. Chapter Six – Interplay between inflammation and cancer. *Advances in protein chemistry and structural biology* / ed. R. Donev. Academic Press, 2020. Vol. 119. P. 199-245. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004>
- [2] Baron J. A. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. *Progress in Experimental Tumor Research* / eds. A. J. Dannenberg, R. N. DuBois. Basel, Karger, 2003. Vol. 37. P. 1-24. <https://doi.org/10.1159/000071364>
- [3] Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents / S. Zappavigna et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. Issue 7. P. 2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
- [4] Chemopreventive effects of aspirin at a glance / M. W. Usman et al. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015. Vol. 1855. Issue 2. P. 254-263. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.007>
- [5] Gay L. J., Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2011. Vol. 11. Issue 2. P. 123-134. <https://doi.org/10.1038/nrc3004>
- [6] Schrör K., Rauch B. H. Acetylsalicylsäure und Prävention kolorektaler Karzinome. *Der Internist*. 2013. Vol. 54. Issue 7. P. 884-891. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3311-y>
- [7] Saxena P., Sharma P. K., Purohit P. A journey of celecoxib from pain to cancer. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*. 2020. Vol. 147. P. 106379. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106379>
- [8] Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice / D. Wang et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. Issue 7. P. 1884-1895.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.064>
- [9] Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review / N. Toloczko-Iwaniuk et al. *Current Drug Targets*. 2019. Vol. 20. Issue 3. P. 302-315. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737>
- [10] Vallée A., Lecarpentier Y., Vallée J. N. Targeting the Canonical WNT/β-Catenin Pathway in Cancer Treatment Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Cells*. 2019. Vol. 8. Issue 7. P. 726. <https://doi.org/10.3390/cells8070726>
- [11] Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong / K. Tsoi, J. Ho, F. Chan, J. Sung. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 145. Issue 1. P. 267-273. <https://doi.org/10.1002/ijc.32083>
- [12] Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial / H. A. Loomans-Kropp et al. *JAMA Network Open*. 2019. Vol. 2. Issue 12. P. e1916729. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16729>
- [13] Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly / J. J. McNeil et al. *The New England Journal of Medicine*. 2018. Vol. 379. Issue 16. P. 1519-1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955>
- [14] Zheng S. L., Roddick A. J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2019. Vol. 321. Issue 3. P. 277-287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>
- [15] Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study / C. D. de la Cour et al. *International Journal of Cancer*. 2020. Vol. 146. Issue 8. P. 2139-2146. <https://doi.org/10.1002/ijc.32544>
- [16] Brusselaers N., Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8. Issue 7. P. e021869. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021869>
- [17] Drew D. A., Cao Y., Chan A. T. Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. 16. Issue 3. P. 173-186. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.4>
- [18] Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials / B. F. Cole et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009. Vol. 101. Issue 4. P. 256-266. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn485>
- [19] Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis / F. M. Giardiello et al. *The New England Journal of Medicine*. 1993. Vol. 328. Issue 18. P. 1313-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281805>

- [20] Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials / P. M. Rothwell et al. *The Lancet*. 2010. Vol. 376. Issue 9754. P. 1741-1750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61543-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61543-7)
- [21] Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer / Y. Cao et al. *JAMA Oncology*. 2016. Vol. 2. Issue 6. P. 762-769. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6396>
- [22] Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study / S. Friis et al. *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 163. Issue 5. P. 347-355. <https://doi.org/10.7326/M15-0039>
- [23] Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis / S. K. Veettil et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 561-571. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S180261>
- [24] Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2016. Vol. 164. Issue 12. P. 1-22. <https://doi.org/10.7326/P16-9015>
- [25] Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention / L. Emilsson et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. Vol. 45. Issue 2. P. 193-204. <https://doi.org/10.1111/apt.13857>
- [26] Association of Aspirin and NSAID Use With Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Variants / H. Nan et al. *JAMA*. 2015. Vol. 313. Issue 11. P. 1133-1142. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1815>
- [27] Aspirin and Its Potential Preventive Role in Cancer: An Umbrella Review / Y. Song et al. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. P. 3. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00003>
- [28] Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma / T. G. Simon et al. 2018. *JAMA Oncology*. Vol. 4. Issue 12. P. 1683-1690. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4154>
- [29] Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies / J. Sun et al. *Medicine*. 2019. Vol. 98. Issue 51. P. e18033. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018033>
- [30] Effects of daily aspirin on cancer incidence and mortality in the elderly Japanese / K. Yokoyama et al. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2018. Vol. 2. Issue 2. P. 274-281. <https://doi.org/10.1002/rth2.12097>
- [31] Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. Issue 1. P. 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [32] Hochmuth F., Jochem M., Schlattmann P. Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. *European Journal of Cancer Prevention*. 2016. Vol. 25. Issue 4. P. 259-268. <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000176>
- [33] Comparison of the benefits of celecoxib combined with anticancer therapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis / W. Zhang et al. *Journal of Cancer*. 2020. Vol. 11. Issue 7. P. 1816-1827. <https://doi.org/10.7150/jca.35003>
- [34] Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer / L. Yi et al. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. Vol. 12. P. 2455-2466. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627>
- [35] Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants / L. Lu, L. Shi, J. Zeng, S. Wen. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. Issue 25. P. 40389-40401. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16315>
- [36] Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study / R. D. Kehm et al. *Breast Cancer Research*. 2019. Vol. 21. Issue 1. P. 52. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1135-y>
- [37] Low-dose aspirin and breast cancer risk: results by tumour characteristics from a randomised trial / S. M. Zhang et al. *British Journal of Cancer*. 2008. Vol. 98. Issue 5. P. 989-991. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604240>
- [38] Abstract GS3-03: A phase III multicentre double blind randomised trial of celecoxib versus placebo in primary breast cancer patients (REACT – Randomised EuropeAn celecoxib trial) / R. C. Coombes et al. Abstracts: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9. San Antonio, Texas, 2018. Vol. 78. Issue 4. P. GS3-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs3-03>
- [39] A combined connectivity mapping and pharmacoepidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties / J. Busby et al. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*. 2018. Vol. 27. Issue 1. P. 78-86. <https://doi.org/10.1002/pds.4345>
- [40] Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis / D. Zhang et al. *Gynecologic Oncology*. 2016. Vol. 142. Issue 2. P. 368-377. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.543>
- [41] Hannibal C. G., Dehlendorff C., Kjaer S. K. Use of paracetamol, low-dose aspirin, or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian borderline tumors in Denmark. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 151. Issue 3. P. 513-518. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.022>
- [42] Non-aspirin NSAID use and ovarian cancer mortality / F. Verdoodt, C. Dehlendorff, S. Friis, S. K. Kjaer. *Gynecologic Oncology*. 2018. Vol. 150. Issue 2. P. 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.018>
- [43] Thapa D., Ghosh R. Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology*. 2015. Vol. 94. Issue 2. P. 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.023>
- [44] Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis / Z. Shang et al. *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. P. 437. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00437>
- [45] Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L. M. Hurwitz et al. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019. Vol. 28. Issue 3. P. 563-569. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0965>
- [46] Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality?: an update systematic review and meta-analysis / J. Zhou, S. Xia, T. Li, R. Liu. *BMC Cancer*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 1186. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6415-5>
- [47] Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Muranushi, C. M. Olsen, N. Pandeya, A. C. Green. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol. 135. Issue 4. P. 975-983. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.531>
- [48] The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations / Y. Ma et al. *Pharmacological Research*. 2020. Vol. 152. P. 104499. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104499>
- [49] Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study / S. A. Johannesdottir et al. *Cancer*. 2012. Vol. 118. Issue 19. P. 4768-4776. <https://doi.org/10.1002/cncr.27406>
- [50] Chemoprevention of Nonmelanoma Skin Cancer With Celecoxib: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / C. A. Elmets et al. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010. Vol. 102. Issue 24. P. 1835-1844. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq442>

References

- [1] Khandia, R., & Munjal, A. (2020). Chapter Six – Interplay between inflammation and cancer. In R. Donev (Ed.), *Advances in protein chemistry and structural biology* (Vol. 119, pp. 199-245). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.09.004>
- [2] Baron, J. A. (2003). Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer. In A. J. Dannenberg & R. N. DuBois (Eds.), *Progress in Experimental Tumor Research* (Vol. 37, pp. 1-24). Basel, Karger. <https://doi.org/10.1159/000071364>
- [3] Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., Filosa, R., & Caraglia, M. (2020). Anti-Inflammatory Drugs as Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), Article 2605. <https://doi.org/10.3390/ijms21072605>
- [4] Usman, M. W., Luo, F., Cheng, H., Zhao, J. J., & Liu, P. (2015). Chemopreventive effects of aspirin at a glance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1855(2), 254-263. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.03.007>
- [5] Gay, L. J., & Felding-Habermann, B. (2011). Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nature Reviews Cancer*, 11(2), 123-134. <https://doi.org/10.1038/nrc3004>
- [6] Schrör, K., & Rauch, B. H. (2013). Acetylsalicylsäure und Prävention kolorektaler Karzinome. *Der Internist*, 54(7), 884-891. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3311-y>
- [7] Saxena, P., Sharma, P. K., & Purohit, P. (2020). A Journey of celecoxib from pain to cancer. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 147, Article 106379. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106379>
- [8] Wang, D., Fu, L., Sun, H., Guo, L., & DuBois, R. N. (2015). Prostaglandin E2 Promotes Colorectal Cancer Stem Cell Expansion and Metastasis in Mice. *Gastroenterology*, 149(7), 1884-1895.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.064>
- [9] Toloczko-Iwaniuk, N., Dziemiańczyk-Pakiela, D., Nowaszewska, B. K., Celińska-Janowicz, K., & Miliłyk, W. (2019). Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – Review. *Current Drug Targets*, 20(3), 302-315. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180803121737>
- [10] Vallée, A., Lecarpentier, Y., & Vallée, J. N. (2019). Targeting the Canonical WNT/β-Catenin Pathway in Cancer Treatment Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Cells*, 8(7), Article 726. <https://doi.org/10.3390/cells8070726>
- [11] Tsoi, K., Ho, J., Chan, F., & Sung, J. (2019). Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong. *International Journal of Cancer*, 145(1), 267-273. <https://doi.org/10.1002/ijc.32083>

- [12] Loomans-Kropp, H. A., Pinsky, P., Cao, Y., Chan, A. T., & Umar, A. (2019). Association of Aspirin Use With Mortality Risk Among Older Adult Participants in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *JAMA Network Open*, 2(12), Article e1916729. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16729>
- [13] McNeil, J. J., Nelson, M. R., Woods, R. L., Lockery, J. E., Wolfe, R., Reid, C. M., Kirpach, B., Shah, R. C., Ives, D. G., Storey, E., Ryan, J., Tonkin, A. M., Newman, A. B., Williamson, J. D., Margolis, K. L., Ernst, M. E., Abhayaratna, W. P., Stocks, N., Fitzgerald, S. M., Orchard, S. G., ... ASPREE Investigator Group. (2018). Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *The New England Journal of Medicine*, 379(16), 1519-1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803955>
- [14] Zheng, S. L., & Roddick, A. J. (2019). Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 321(3), 277-287. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>
- [15] de la Cour, C. D., Dehlendorf, C., Aalborg, G. L., von Buchwald, C., Friis, S., Verdoodt, F., & Kjaer, S. K. (2020). Use of nonaspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of head and neck cancer: A nationwide case-control study. *International Journal of Cancer*, 146(8), 2139-2146. <https://doi.org/10.1002/ijc.32544>
- [16] Brusselaers, N., & Lagergren, J. (2018). Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, 8(7), Article e021869. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021869>
- [17] Drew, D. A., Cao, Y., & Chan, A. T. (2016). Aspirin and colorectal cancer: the promise of precision chemoprevention. *Nature Reviews Cancer*, 16(3), 173-186. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.4>
- [18] Cole, B. F., Logan, R. F., Halabi, S., Benamouzig, R., Sandler, R. S., Grainge, M. J., Chaussade, S., & Baron, J. A. (2009). Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(4), 256-266. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn485>
- [19] Giardiello, F. M., Hamilton, S. R., Krush, A. J., Piantadosi, S., Hylind, L. M., Celano, P., Booker, S. V., Robinson, C. R., & Offerhaus, G. J. (1993). Treatment of Colonic and Rectal Adenomas with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis. *The New England Journal of Medicine*, 328(18), 1313-1316. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305063281805>
- [20] Rothwell, P. M., Wilson, M., Elwin, C. E., Norrving, B., Algra, A., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2010). Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *The Lancet*, 376(9754), 1741-1750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61543-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61543-7)
- [21] Cao, Y., Nishihara, R., Wu, K., Wang, M., Ogino, S., Willett, W. C., Spiegelman, D., Fuchs, C. S., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2016). Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. *JAMA Oncology*, 2(6), 762-769. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6396>
- [22] Friis, S., Riis, A. H., Erichsen, R., Baron, J. A., & Sørensen, H. T. (2015). Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Annals of Internal Medicine*, 163(5), 347-355. <https://doi.org/10.7326/M15-0039>
- [23] Veetil, S. K., Nathisuwan, S., Ching, S. M., Jinatongthai, P., Lim, K. G., Kew, S. T., & Chaiyakunapruk, N. (2019). Efficacy and safety of celecoxib on the incidence of recurrent colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Management and Research*, 11, 561-571. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S180261>
- [24] Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 164(12), 1-22. <https://doi.org/10.7326/P16-9015>
- [25] Emilsson, L., Holme, Ø., Bretthauer, M., Cook, N. R., Buring, J. E., Løberg, M., Adami, H. O., Sesso, H. D., Gaziano, M. J., & Kalager, M. (2017). Systematic review with meta-analysis: the comparative effectiveness of aspirin vs. screening for colorectal cancer prevention. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 45(2), 193-204. <https://doi.org/10.1111/apt.13857>
- [26] Nan, H., Hutter, C. M., Lin, Y., Jacobs, E. J., Ulrich, C. M., White, E., Baron, J. A., Berndt, S. I., Brenner, H., Butterbach, K., Caan, B. J., Campbell, P. T., Carlson, C. S., Casey, G., Chang-Claude, J., Chao, S. J., Cotterchio, M., Duggan, D., Figueiredo, J. C., Fuchs, C. S., ... GECCO. (2015). Association of Aspirin and NSAID Use With Risk of Colorectal Cancer According to Genetic Variants. *JAMA*, 313(11), 1133-1142. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1815>
- [27] Song, Y., Zhong, X., Gao, P., Zhou, C., Shi, J., Wu, Z., Guo, Z., & Wang, Z. (2020). Aspirin and Its Potential Preventive Role in Cancer: An Umbrella Review. *Frontiers in Endocrinology*, 11, Article 3. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00003>
- [28] Simon, T. G., Ma, Y., Ludvigsson, J. F., Chong, D. Q., Giovannucci, E. L., Fuchs, C. S., Meyerhardt, J. A., Corey, K. E., Chung, R. T., Zhang, X., & Chan, A. T. (2018). Association Between Aspirin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Oncology*, 4(12), 1683-1690. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4154>
- [29] Sun, J., Li, Y., Liu, L., Jiang, Z., & Liu, G. (2019). Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies. *Medicine*, 98(51), Article e18033. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018033>
- [30] Yokoyama, K., Ishizuka, N., Uemura, N., Mizokami, Y., Hiraishi, H., Murata, M., Uchiyama, S., Teramoto, T., Shimada, K., Yamazaki, T., Oikawa, S., Sugawara, M., Ando, K., Ikeda, Y., & JPPP study group. (2018). Effects of daily aspirin on cancer incidence and mortality in the elderly Japanese. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(2), 274-281. <https://doi.org/10.1002/rth2.12097>
- [31] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [32] Hochmuth, F., Jochem, M., & Schlattmann, P. (2016). Meta-analysis of aspirin use and risk of lung cancer shows notable results. *European Journal of Cancer Prevention*, 25(4), 259-268. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000176>
- [33] Zhang, W., Yi, L., Shen, J., Zhang, H., Luo, P., & Zhang, J. (2020). Comparison of the benefits of celecoxib combined with anticancer therapy in advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*, 11(7), 1816-1827. <https://doi.org/10.7150/jca.35003>
- [34] Yi, L., Zhang, W., Zhang, H., Shen, J., Zou, J., Luo, P., & Zhang, J. (2018). Systematic review and meta-analysis of the benefit of celecoxib in treating advanced non-small-cell lung cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 2455-2466. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S169627>
- [35] Lu, L., Shi, L., Zeng, J., & Wen, Z. (2017). Aspirin as a potential modality for the chemoprevention of breast cancer: A dose-response meta-analysis of cohort studies from 857,831 participants. *Oncotarget*, 8(25), 40389-40401. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16315>
- [36] Kehm, R. D., Hopper, J. L., John, E. M., Phillips, K. A., MacInnis, R. J., Dite, G. S., Milne, R. L., Liao, Y., Zeinomar, N., Knight, J. A., Southey, M. C., Vahdat, L., Kornhauser, N., Cigler, T., Chung, W. K., Giles, G. G., McLachlan, S. A., Friedlander, M. L., Weideman, P. C., Glendon, G., ... Terry, M. B. (2019). Regular use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer risk for women at familial or genetic risk: a cohort study. *Breast Cancer Research*, 21(1), Article 52. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1135-y>
- [37] Zhang, S. M., Cook, N. R., Manson, J. E., Lee, I. M., & Buring, J. E. (2008). Low-dose aspirin and breast cancer risk: results by tumour characteristics from a randomised trial. *British Journal of Cancer*, 98(5), 989-991. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604240>
- [38] Coombes, R. C., Tovey, H., Kilburn, L., Mansi, J., Palmieri, C., Bartlett, J., Hicks, J., Makris, A., Evans, A., Loibl, S., Denkert, C., Murray, E., Grieve, R., Coleman, R., Schmidt, M., Klare, P., Rezai, M., Rautenberg, B., Klutinus, N. ... Bliss, J. (2018). Abstract GS3-03: A phase III multicentre double blind randomised trial of celecoxib versus placebo in primary breast cancer patients (REACT – Randomised EuropeAn celecoxib trial). Abstracts: 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium December 5-9 (Vol. 78, Issue 4, pp. GS3-03). <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs3-03>
- [39] Busby, J., Murray, L., Mills, K., Zhang, S. D., Liberante, F., & Cardwell, C. R. (2018). A combined connectivity mapping and pharmaco-epidemiology approach to identify existing medications with breast cancer causing or preventing properties. *Pharmacoeconomics & Drug Safety*, 27(1), 78-86. <https://doi.org/10.1002/pds.4345>
- [40] Zhang, D., Bai, B., Xi, Y., Wang, T., & Zhao, Y. (2016). Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecologic Oncology*, 142(2), 368-377. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.04.543>
- [41] Hannibal, C. G., Dehlendorf, C., & Kjaer, S. K. (2018). Use of paracetamol, low-dose aspirin, or non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian borderline tumors in Denmark. *Gynecologic Oncology*, 151(3), 513-518. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.022>
- [42] Verdoodt, F., Dehlendorf, C., Friis, S., & Kjaer, S. K. (2018). Non-aspirin NSAID use and ovarian cancer mortality. *Gynecologic Oncology*, 150(2), 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.018>
- [43] Thapa, D., & Ghosh, R. (2015). Chronic inflammatory mediators enhance prostate cancer development and progression. *Biochemical Pharmacology*, 94(2), 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.12.023>
- [44] Shang, Z., Wang, X., Yan, H., Cui, B., Wang, Q., Wu, J., Cui, X., Li, J., Ou, T., & Yang, K. (2018). Intake of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 8, Article 437. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00437>
- [45] Hurwitz, L. M., Joshi, C. E., Barber, J. R., Prizmet, A. E., Vitols, M. Z., Jones, M. R., Folsom, A. R., Han, M., & Platz, E. A. (2019). Aspirin and Non-Aspirin NSAID Use and Prostate Cancer Incidence, Mortality, and Case Fatality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 28(3), 563-569. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0965>

- [46] Zhou, J., Xia, S., Li, T., & Liu, R. (2019). Could aspirin be a lifesaver for prostate cancer patients in prostate cancer-specific mortality?: an update systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 19(1), Article 1186. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6415-5>
- [47] Muranushi, C., Olsen, C. M., Pandeya, N., & Green, A. C. (2015). Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Prevent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(4), 975-983. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.531>
- [48] Ma, Y., Yu, P., Lin, S., Li, Q., Fang, Z., & Huang, Z. (2020). The association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and skin cancer: Different responses in American and European populations. *Pharmacological Research*, 152, Article 104499. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104499>
- [49] Johannesdottir, S. A., Chang, E. T., Mehnert, F., Schmidt, M., Olesen, A. B., & Sørensen, H. T. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer*, 118(19), 4768-4776. <https://doi.org/10.1002/cncr.27406>
- [50] Elmets, C. A., Viner, J. L., Pentland, A. P., Cantrell, W., Lin, H. Y., Bailey, H., Kang, S., Linden, K. G., Heffernan, M., Duvic, M., Richmond, E., Elewski, B. E., Umar, A., Bell, W., & Gordon, G. B. (2010). Chemoprevention of Nonmelanoma Skin Cancer With Celecoxib: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(24), 1835-1844. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq442>