

Efektivitas, Dosis, dan Pertimbangan Penggunaan Aspirin Jangka Panjang Sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Bella Stevanny¹, Arindi Maretzka¹

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker kolorektal merupakan kanker paling umum ketiga untuk laki-laki dan paling umum kedua untuk perempuan dengan 1,65 juta kasus baru dan hampir 835.000 kematian di seluruh dunia pada tahun 2015. Tingginya insiden dan angka kematian menunjukkan krusialnya upaya pencegahan kanker kolorektal. Aspirin sudah banyak diselidiki sebagai agen pencegahan kanker kolorektal. Meski demikian, Komite Penanggulangan Kanker Nasional Kemenkes RI mengikuti pedoman *American Cancer Society* tidak merekomendasikan penggunaannya karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti.

Metode: Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis dari jurnal online dan buku. Sumber pustaka diperoleh dari basis data online ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, dan PubMed. Setelah penyaringan dan pemilihan literatur dengan kriteria inklusi, analisis dan sintesis dibuat dari studi-studi ilmiah yang terpilih.

Pembahasan: Penggunaan aspirin efektif menurunkan risiko kanker kolorektal hingga 29% dengan memengaruhi jalur neoplastik dalam karsinogenesisnya. Aspirin sebagai kemopreventif diberikan pada pasien usia 50-69 tahun dengan risiko tinggi kanker kolorektal dengan dosis optimal 75-325 mg/hari sebanyak 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Penggunaan jangka panjang dengan dosis tersebut tidak menjadi masalah karena aspirin mudah didapatkan dan relatif murah serta memiliki efek samping minimal.

Kesimpulan: Aspirin dapat digunakan sebagai agen kemopreventif primer dan sekunder kanker kolorektal yang efektif, murah, dan mudah didapat dengan efek samping minimal.

Kata Kunci: agen kemopreventif, aspirin, dosis, efektivitas, kanker kolorektal

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer is the third most common cancer in men and second in women with 1,65 million new cases and about 835.000 deaths worldwide in 2015. High prevalence and mortality rate point out the cruciality of colorectal cancer prevention. Aspirin have been widely investigated as preventive agent of colorectal cancer. However, Komite Penanggulangan Kanker Nasional Kemenkes RI following American Cancer Society guideline does not recommend its use because the effectivity, appropriate dosage, and potential harms have not yet known for certain.

Method: This article was made using systematic literature review method from online journals and textbooks. Literatures were obtained from online databases ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, and PubMed. After filtering and selecting literatures with inclusion criteria, analysis and synthesis were made from selected scientific studies.

Discussion: Aspirin is effective in decreasing colorectal cancer risk up to 29% by affecting neoplastic pathways in the carcinogenesis. Aspirin as chemopreventive agent is administered to 50-69years-old patients with high risk of colorectal cancer with an optimal dose of 75-325 mg/day 2-7 times/week for at least 5 years. Long-term use with the

mentioned dose is not a problem as aspirin is easily obtained and relatively cheap, as well as has minimal side effect

Conclusion: *Aspirin can be use as primary and secondary chemopreventive agent of colorectal cancer that is effective, cheap, and easily obtained with minimal side effect.*

Keywords: *aspirin, chemopreventive agent, colorectal cancer, dosage, effectivity*

1. PENDAHULUAN

Pada tahun 2015, kanker kolorektal atau *Colorectal Cancer* (CRC) adalah kanker paling umum ketiga untuk laki-laki dan paling umum kedua untuk perempuan dengan 1,65 juta kasus baru dan hampir 835.000 kematian di seluruh dunia.^[1] Insiden dan angka mortalitas CRC berbeda-beda di setiap negara. Data WHO tahun 2014 menunjukkan bahkan CRC merupakan kanker paling umum kedua untuk laki-laki dan paling umum ketiga untuk perempuan di Indonesia dengan angka mortalitas tertinggi keempat di antara semua jenis kanker.^[2] Tingginya insiden dan angka mortalitas akibat CRC ini menunjukkan pentingnya usaha pencegahan CRC.

Selain melakukan skrining dengan *Faecal Occult Blood Testing* (FOBT) serta *colonoscopy* atau *flexible sigmoidoscopy*, kemoprevensi sudah banyak diselidiki sebagai agen pencegahan demi menurunkan angka kematian akibat CRC.^[3]

Konsumsi aspirin sebagai usaha pencegahan primer maupun sekunder CRC sudah banyak diteliti. Komite Penanggulangan Kanker Nasional menegaskan bahwa *American Cancer Society* (ACS) belum merekomendasikan penggunaan aspirin sebagai upaya pencegahan kanker karena potensi efek samping pendarahan saluran cerna. *American Cancer Society* tidak merekomendasikan obat-obat atau suplemen apapun untuk mencegah CRC karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti.^[4] Namun, dalam hal ini, ACS juga tidak menentang penggunaannya.^[5]

Artikel ini akan menganalisis dan merangkum beberapa studi ilmiah mengenai efektivitas, dosis optimal, dan keamanan penggunaan aspirin sebagai agen kemopreventif CRC. Dengan

demikian, diharapkan studi ini menjadi dasar penelitian selanjutnya agar di kemudian hari pemberian aspirin terhadap pasien berisiko tinggi CRC dapat diterapkan secara luas di praktik sehari-hari guna menurunkan insiden dan angka kematian akibat CRC khususnya di Indonesia.

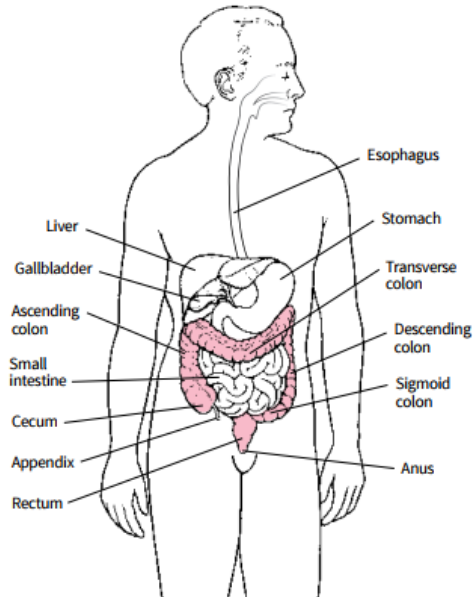
2. METODE

Artikel ini dibuat dengan metode telaah pustaka sistematis (*systematic literature review*) dari jurnal *online* dan *textbook*. Penulis melakukan pencarian literatur jurnal melalui basis data *online* dengan repositori besar untuk studi bidang kedokteran yaitu ScienceDirect, EBSCO Host, Proquest, dan PubMed dengan kata kunci aspirin, *CRC prevention*, *chemoprevention*, *dosage*, serta *cyclooxygenase-2 inhibitor*. Penyaringan dan pemilihan literatur dilakukan dengan kriteria inklusi yaitu artikel ilmiah berbahasa Inggris yang dipublikasikan 6 tahun terakhir, membahas seputar penggunaan aspirin dalam pencegahan kanker kolorektal, serta dapat diakses secara menyeluruh (*full text*). Selanjutnya, penulis mengkaji kembali daftar referensi dari artikel terpilih untuk menemukan studi relevan lainnya. Penulis kemudian menganalisis dan membuat sintesis dari bab pembahasan dan diskusi studi-studi ilmiah yang telah terpilih.



3. PEMBAHASAN

3.1 Kanker Kolorektal

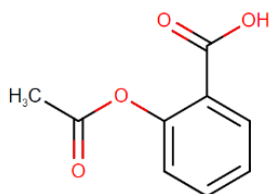


Gambar 1. Letak Kanker Kolorektal.^[6]

Kanker kolorektal timbul akibat abnormalitas pembelahan dan apoptosis sel yang terjadi di bagian ujung saluran cerna yakni kolon atau rektum.^[6]

Patogenesis CRC dihubungkan dengan inflamasi lokal di usus. Sel-sel radang dan sitokin bertanggung jawab terhadap karsinogenesis sel kolorektal.^[7] Di antaranya, prostaglandin diketahui sebagai faktor ketahanan, proliferasi, dan invasi sel-sel CRC.^[8]

3.2 Aspirin



Gambar 2. Struktur Kimia Aspirin.^[9]

Aspirin (*acetylsalicylic acid*) adalah obat berusia lebih dari 100 tahun yang luas digunakan karena sifat

analgesik, antipiretik, antiinflamasi, dan antiplateletnya.^[10]

Aspirin masuk dalam golongan NSAIDs (*Non-Steroid Antiinflammatory Drugs*), *coxibs* (*COX-2 inhibitors*), *nonopioid analgesics*, dan *antiplatelet agents*. Aspirin menghambat aktivitas enzim *cyclooxygenase* (COX) sehingga menghambat biosintesis prostaglandin E₂ (PGE₂) dan tromboksan A₂. Durasi kerjanya 4-6 jam.^[11-12]

3.3 Pedoman Terbaru Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal yang dikeluarkan Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN) Kemenkes RI tahun 2017 mencantumkan penggunaan aspirin dan NSAID secara teratur dan jangka panjang untuk menurunkan risiko CRC sebagai rekomendasi tingkat B (berdasar bukti level II: uji klinis tidak terandomisasi). KPKN menegaskan bahwa *American Cancer Society* (ACS) belum merekomendasikan penggunaan obat-obat tersebut sebagai upaya pencegahan kanker karena potensi efek samping pendarahan saluran cerna. Lebih tepatnya, ACS tidak merekomendasikan obat-obat atau suplemen apapun untuk mencegah CRC karena efektivitas, dosis yang tepat, dan potensi toksik yang belum diketahui secara pasti. Namun, dalam hal ini, ACS juga tidak menentang penggunaannya.^[4]

Di sisi lain, *American Gastroenterological Association and the National Comprehensive Care Network* sejak tahun 2015 membatasi rekomendasi penggunaan aspirin ini kepada pasien dengan risiko tinggi CRC.^[13]

Di tahun 2016, *U. S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) mengeluarkan *guideline* baru mengenai penggunaan aspirin untuk mencegah CRC dan penyakit kardiovaskular (Lampiran 1). Pemberian aspirin dosis rendah sebagai kemoprevensi primer

CRC sekaligus penyakit kardiovaskular direkomendasikan pada pasien dewasa usia 50-59 tahun dengan syarat: memiliki risiko $\geq 10\%$ penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun, tidak ada peningkatan risiko pendarahan, punya ekspektasi hidup minimal 10 tahun, dan bersedia mengonsumsi aspirin setidaknya selama 10 tahun. Pemberian aspirin ini masuk ke rekomendasi kelas B, artinya USPSTF menyarankan pemberian aspirin ini dengan tingkat kepastian sedang hingga tinggi bahwa lebih besar untung dari pada bahaya pemberian obat. Untuk pasien usia 60-69 tahun, pemberian aspirin masuk ke rekomendasi kelas C dengan tingkat kepastian sedang sehingga aspirin hanya diberikan selektif pada pasien tertentu. Syarat tambahan pemberiannya adalah pasien berkeinginan memandang keuntungan pemakaian aspirin dibandingkan potensi bahaya penggunaan jangka panjangnya. Belum ada rekomendasi pemberian aspirin untuk pasien usia <50 tahun maupun >70 tahun karena kurangnya bukti valid dari studi ilmiah untuk mendukungnya.^[5]

3.4 Efektivitas dan Mekanisme Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Studi kohort dilakukan oleh Soriano, Gabarro, dan Rodriguez tahun 2017 terhadap 109.426 pasien yang mengonsumsi aspirin dosis rendah dengan kriteria eksklusi riwayat penyakit kardiovaskular dan konsumsi aspirin atau obat antikanker sebelumnya dengan kelompok kontrol 154.056 pasien yang tidak mengonsumsi aspirin. Dilakukan *follow-up* selama 5 tahun terhadap kedua kelompok. Hasilnya terdapat penurunan insiden CRC pada kelompok yang diberikan aspirin kecuali pada kelompok usia ≥ 80 tahun.^[14]

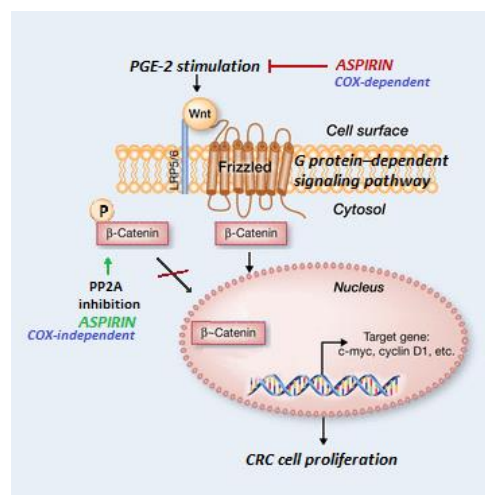
Pemakaian reguler aspirin dihubungkan dengan turunnya risiko CRC dibandingkan pemakaian nonreguler dengan prevalensi 28% banding 38%. Selain itu, data dari studi observasional dan *Randomized Clinical Trials* (RCTs) dari tahun 1950 hingga 2011 menunjukkan konsumsi aspirin juga dapat menurunkan risiko jangka

panjang CRC serta mencegah metastasis jauh dari kanker kolorektal.^[15]

Aspirin juga efektif digunakan setelah diagnosis CRC sebagai terapi adjuvan yakni agen preventif sekunder yang menurunkan angka kekambuhan dan mortalitas di stadium awal CRC (stadium I dan II).^[16] Dengan demikian, aspirin dapat berperan sebagai agen kemopreventif ataupun kemoterapeutik melawan CRC.

Aspirin dapat mencegah CRC dengan memengaruhi beberapa jalur neoplastik dalam karsinogenesis CRC. Efektivitasnya sebagai agen kemopreventif CRC dapat diukur dengan beberapa biomarker.^[17]

Peran aspirin sebagai agen kemopreventif CRC dimediasi oleh inhibisi COX-2. Overekspresi enzim *Cyclooxygenase 2* (COX-2) atau *Prostaglandin Endoperoxide Synthase 2* (PTGS-2) terjadi saat adenoma berkembang menjadi CRC.^[18] COX-2 mengkatalisis produksi PGE2 menyebabkan induksi proliferasi, migrasi dan invasi, angiogenesis, resistensi terhadap apoptosis, serta imunitas dalam tumor (Lampiran 2).^[17,19] PGE2 menstimulasi jalur Wnt/ β -catenin melalui aktivasi *G protein-dependent signaling pathway* saat PGE2 berikatan dengan reseptor EP2. Aktivasi jalur Wnt/ β -catenin menstimulasi cyclin D dan c-myc yang berperan dalam pertumbuhan sel kanker di CRC.^[20-21]



Gambar 3. Mekanisme Kerja Aspirin Dalam Mencegah CRC melalui Inhibisi Jalur Wnt/ β -catenin.^[20-23]

COX-2 terdeteksi di sebagian besar pasien CRC dan dihubungkan dengan ukuran tumor lebih besar dan invasi lebih dalam ke dalam jaringan. Namun, tidak semua CRC mengekspresikan COX-2 dan menghasilkan PGE2.^[24-25] Pada CRC dengan COX-2 rendah ini peran kemopreventif aspirin masih ada. Hal ini disebabkan karena selain mekanisme inhibisi COX-2, beberapa studi juga menunjukkan mekanisme lain yang mendukung aspirin sebagai agen kemopreventif CRC. Aspirin menghambat protein *phosphatase* 2A (PP2A), menyebabkan peningkatan fosforilasi β -catenin sehingga juga menurunkan aktivitas jalur Wnt/ β -catenin.^[23]

Konsentrasi aspirin yang tinggi juga menginduksi apoptosis melalui 15-*lipxygenase*-1 pada sel CRC HT-29.^[25] Aspirin juga menyebabkan *upregulation* dari *sex-determining region Y-box* 7 (SOX-7) melalui kaskade p38/MAPK sehingga menghambat pertumbuhan sel CRC SW480. Aspirin juga menstimulasi apoptosis dan menurunkan viabilitas sel kanker CRC dengan menginduksi sekresi *Transforming Growth Factor* (TGF)- β 1 oleh sel CT26. Hal ini juga menyebabkan *down-regulation* dari Bcl2, caspase 3, dan caspase 8.^[26]

Downregulation terhadap jalur *signaling* IL-6-Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT)3 serta faktor transkripsi *Special protei n*(Sp)1, Sp3, Sp4, dan produk-produknya, aktivasi p38/*Mitogen-Activated Protein Kinase*(MAPK), induksi autofagi sel kanker, dan inhibisi aktivasi *Nuclear Factor*(NF)- κ B juga merupakan mekanisme aspirin dalam menurunkan risiko CRC.^[26]

3.5 Dosis, Frekuensi, dan Durasi Konsumsi Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Meta-analisis dari 12 studi kohort tahun 1990 sampai 2012 oleh Ye et al menunjukkan bahwa konsumsi aspirin dapat menurunkan risiko kanker kolorektal sekitar 20-26%. Penggunaan aspirin dengan dosis rendah (<75 mg/hari) hanya menurunkan risiko CRC kurang dari 10%. Konsumsi aspirin 1x325 mg/hari menurunkan 20% risiko CRC, sedangkan dosis ganda 2x325 mg/hari mampu menurunkan 26% risiko CRC. Dengan hasil yang relatif tidak berbeda jauh, penggunaan dosis tinggi aspirin sebagai agen kemopreventif CRC perlu dipertimbangkan lagi. Selain tidak *cost-effective*, aspirin dosis tinggi meningkatnya risiko komplikasi perdarahan saluran cerna.^[27]

Tabel 1. Hubungan Dosis Aspirin dengan Penurunan Risiko CRC.^[27]

Dosis (mg/hari)	Penurunan Risiko CRC
<1x75	10%
1x325	20%
2x325	26%

Studi ini sesuai dengan studi kohort oleh Rodriguez et al di tahun 2017 terhadap 340.672 pasien berusia 40-89 tahun yang di *follow-up* selama 12 tahun di mana pemberian aspirin dosis rendah (75 mg/hari) efektif menurunkan insiden CRC. Aspirin dosis hingga empat kali lebih besar (300 mg/hari) dengan tidak menunjukkan peningkatan manfaat signifikan dan justru meningkatkan risiko pendarahan saluran cerna.^[28]

Tabel 2. Angka Kejadian CRC dengan Dosis dan Durasi Pemakaian Berbeda.^[28]

Daily Dose			
Low-dose aspirin use	Controls N = 10,000 n (%)	Cases N = 3033 n (%)	RR (95% CI)
75 mg	4128 (41.3)	1137 (37.5)	0.66 (0.60–0.73)
150 mg	402 (4.0)	107 (3.5)	0.62 (0.50–0.78)
300 mg	32 (0.3)	11 (0.4)	0.82 (0.41–1.64)
Duration of use			



< 1 year	1430 (14.3)	433 (14.3)	0.72 (0.63–0.82)
1-5 years	2370 (23.7)	632 (20.8)	0.64 (0.57–0.72)
≥ 5 years	762 (7.6)	190 (6.3)	0.61 (0.51–0.73)

Semakin lama durasi konsumsi aspirin, semakin berkurang risiko CRC. Penggunaan aspirin jangka panjang ≥ 5 tahun namun dengan dosis rendah direkomendasikan.^[27-30] USPSTF merekomendasikan penggunaan selama minimal 10 tahun.^[5]

Konsumsi aspirin frekuensi rendah (2-7 kali seminggu) menunjukkan lebih banyak penurunan risiko CRC semakin sering konsumsi, namun konsumsi frekuensi tinggi (>7 kali seminggu) tidak menunjukkan perbedaan berarti.²⁷

Dosis, frekuensi, dan durasi optimal aspirin sebagai kemopreventif CRC adalah dosis rendah 75-325 mg/hari dengan frekuensi 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Konsumsi aspirin dengan dosis tersebut tidak dipengaruhi jenis kelamin serta dapat sekaligus sebagai pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular.^[27-29]

3.6 Subjek Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal

Guideline USPSTF menyebutkan bahwa aspirin direkomendasikan untuk mencegah CRC dengan beberapa syarat, salah satunya memiliki risiko $\geq 10\%$ penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun berdasarkan usia, jenis kelamin, ras, profil lipid dan tekanan darah, DM, rokok, serta konsumsi obat. Perhitungan perkiraan risiko dapat dilakukan dengan mudah dengan mengisi data secara online di website *American College of Cardiology ASCVD Risk Estimator Plus*.^[31]

Pemberian aspirin sebagai agen kemopreventif juga dipertimbangkan pada pasien dengan risiko tinggi kanker kolorektal secara genetik maupun lingkungan. CRC secara *Age-Specific Relative incidence* (ASRI) lebih tinggi pada pria (20,6 tiap 100.000 individu) dari

pada wanita (14,3 tiap 100.000 individu). Mayoritas pasien dengan kanker sporadik memiliki usia >50 tahun, dengan tiga perempat pasien tidak memiliki riwayat keluarga.^[32]

Meski begitu, sebanyak 15-20% pasien CRC memiliki anggota keluarga dengan riwayat CRC. Di sebagian besar populasi barat, risiko seseorang untuk mengidap CRC adalah sekitar 3-5%. Risiko naik menjadi dua kali lipat apabila terdapat anggota keluarga tingkat pertama seperti adik, kakak, atau orangtua yang terdiagnosis CRC pada usia 50-70 tahun. Risiko menjadi tiga kali lipat apabila CRC didiagnosis di usia lebih muda (kurang dari 50 tahun). Risiko akan jauh meningkat pada individu yang memiliki ≥ 2 anggota keluarga yang menderita CRC.^[32]

Sindrom Lynch atau sindrom *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) adalah sindrom CRC herediter paling umum. Sindrom CRC herediter paling umum kedua adalah *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP). Banyak pasien dengan FAP mengalami adenoma kolorektal dan berlanjut menjadi CRC di usia muda. Sindrom CRC herediter lainnya adalah poliposis. Selain itu, kolitis kronis akibat *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) juga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya CRC.^[32]

3.7 Pertimbangan Pemberian Aspirin sebagai Agen Kemopreventif Kanker Kolorektal di Indonesia

Pemberian aspirin sebagai agen kemopreventif CRC di Indonesia sangat mungkin diterapkan. Selain harganya yang terjangkau, aspirin merupakan obat rumah tangga yang lazim dan sangat mudah didapat tanpa resep (obat bebas). Penggunaan jangka panjang aspirin juga tidak menyebabkan toleransi maupun adiksi.^[33]

Hal utama yang menyebabkan KPN dan ACS tidak merekomendasikan penggunaan jangka panjang aspirin sebagai agen kemopreventif CRC adalah risiko pendarahan saluran cerna. Studi kohort oleh Huang, et al terhadap 87.680 wanita pengguna aspirin jangka panjang menunjukkan bahkan risiko pendarahan saluran cerna sangat bergantung dengan dosis pemberian, dengan risiko terbesar

pada konsumsi >14 tablet 325 mg/minggu. Di sisi lain, peningkatan durasi konsumsi aspirin tidak meningkatkan risiko pendarahan secara signifikan setelah dilakukan penyesuaian dosis.^[34] Maka dari itu, penggunaan aspirin dosis panjang dengan *minimal effective dose* dapat diterapkan untuk menghindari risiko pendarahan saluran cerna.

Elwood dan Morgan bahkan menuliskan bahwa bahaya pendarahan pada penggunaan aspirin dosis rendah dan jangka panjang itu terlalu dilebih-lebihkan dibandingkan dengan manfaatnya mencegah kanker dan penyakit kardiovaskular. Pernyataan ini didukung data telaah sistematis mereka di tahun 2016 bahwa meskipun ada peningkatan signifikan risiko pendarahan saluran cerna karena penggunaan aspirin, tidak ada bukti sah adanya peningkatan pendarahan saluran cerna yang fatal. Risiko substantif penggunaan aspirin jangka panjang adalah 1 kematian dan 1 stroke yang terjadi tiap 1000 penggunaan aspirin selama 10 tahun.^[35]

Keputusan pemberian aspirin jangka panjang sebagai agen kemopreventif CRC harus mempertimbangkan keuntungan dan potensi bahaya penggunaannya. Untuk itu, selain pertimbangan matang dari dokter berdasarkan *guideline* dan studi terbaru, keputusan pasienlah yang menjadi dasar utama pemberian resep. Dokter berkewajiban menjelaskan semua keuntungan dan kerugian yang mungkin didapat dari konsumsi aspirin jangka panjang.

4. KESIMPULAN

Aspirin dikenal masyarakat luas sebagai obat dengan beragam khasiat, murah, dan mudah didapatkan. Aspirin juga efektif digunakan sebagai agen kemopreventif primer dan sekunder yang menurunkan insiden dan angka mortalitas akibat kanker kolorektal. Aspirin sebagai agen kemopreventif diberikan pada pasien usia 50-69 tahun dengan risiko tinggi kanker kolorektal dengan dosis rendah 75-325 mg/hari sebanyak 2-7 kali/minggu selama minimal 5 tahun. Risiko pendarahan saluran cerna akibat penggunaan jangka

panjang aspirin dapat diminimalisasi dengan pemberian dosis efektif terkecil (*minimal effective dose*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, et al. "Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study". *JAMA Oncol.* 3:4 (2017): 524-8.
2. "Indonesia: Estimated Age-Standardised Incidence and Mortality Rates: Both Sexes". *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012. WHO. 6 Juni 2018. <http://globocan.iarc.fr/Pages/factsheets_population.aspx>
3. Cooper, K., et al. "Chemoprevention of Colorectal Cancer: Systematic Review and Economic Evaluation". *Health Technol Assess.* 14:31 (2010): 1–206.
4. A Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN) Kemenkes RI. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Kolorektal*. Oleh Ibrahim Basir, et al. Juli 2017. 12 Agustus 2018. <<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKkolorektal.pdf>>.
5. "Final Recommendation Statement Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication". *U.S. Preventive Services Task Force*. 2016. 12 Agustus 2018. <<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/aspirin-to-prevent-cardiovascular-disease-and-cancer#table-of-contents>>.
6. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. Atlanta: American Cancer Society, 2017.
7. Landskron, G., et al. "Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment." *J Immunol Res.* (2014): 149185.



8. Menter, D. G. dan Dubois, R. N.. "Prostaglandins in Cancer Cell Adhesion, Migration, and Invasion". *Int J Cell Biol*. 723419 (2012).
9. "Acetylsalicylic Acid". Drugbank. 2018. 8 Juni 2018. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00945>
10. Ugurlucan, M., et al. "Aspirin: From a Historical Perspective. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 7:1 (2012): 71-6.
11. Boutaud, O. "Inhibition of the Biosynthesis of Prostaglandin E2 By Low-Dose Aspirin: Implications for Adenocarcinoma Metastasis". *Cancer Prev Res (Phila)*. 9:11 (2016): 855-65.
12. "Aspirin". *MIMS (The Monthly Index of Medical Specialities)*. 2018. 8 Juni 2018. <http://www.mims.com/indonesia/drug/info/aspirin?mtype=generic>
13. Chubak, J., et al. "Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force". *Evidence Synthesis*. 133 (2015).
14. Soriano, L. C., Gabarro, M. S., dan Rodriguez, L. A. G. "Incidence of colorectal cancer in new users and non-users of low-dose aspirin without existing cardiovascular disease: A cohort study using The Health Improvement Network". *Int J Cardiol*. 248 (2017): 378–81.
15. Algra, A. M. dan Rothwell, P. M.. "Effects of Regular Aspirin on Long-Term Cancer Incidence and Metastasis: a Systematic Comparison of Evidence from Observational Studies versus Randomised Trials". *Lancet Oncol*. 13:5 (2012): 518–27.
16. Soon, S. S., et al. "Cost-Effectiveness of Aspirin Adjuvant Therapy in Early Stage Colorectal Cancer in Older Patients". *PLoS One*. 9:9 (2014): e107866.
17. Drew, D. A., et al. "ASPIrin Intervention for the REDuction of Colorectal Cancer Risk (ASPIRED): a Study Protocol for a Randomized Controlled Trial". *Trials*. 18:1 (2017): 50.
18. Dixon, D. A., et al. "Chapter 2: Mechanistic Aspects of COX-2 Expression in Colorectal Neoplasia." *Recent results Cancer Res*. 191 (2013): 7–37.
19. "The Crosstalk of PTGS2 and EGF Signaling Pathways in Colorectal Cancer - Scientific Figure". *Research Gate*. 2018. 11 Agustus 2018. https://www.researchgate.net/The-crosstalk-between-COX-2-and-EGF-signaling-pathway-in-CRC_fig1_258429924.
20. Jang, K. Y., et al. "Expression of Cyclin D1 is Associated with β -Catenin Expression and Correlates with Good Prognosis in Colorectal Adenocarcinoma". *Translational Oncology*. 5:5 (2012):370–8.
21. Wang, Q., et al. "Deptor Is a Novel Target of Wnt/ β -Catenin/c-Myc and Contributes to Colorectal Cancer Cell Growth". *Cancer Res*. 78:12 (2018): 3163–75.
22. Gong, A. dan Huang, S. "FoxM1 and Wnt/ β -Catenin Signaling in Glioma Stem Cells." *Cancer research*. 72:22 (2012): 5658–62.
23. Dovizio, M., et al. "Mechanistic and Pharmacological Issues of Aspirin as an Anticancer Agent". *Pharmaceuticals*. 5:12 (2012): 1346–71.
24. Qin, Z. Y., et al. "Cyclooxygenase-2 expression and Its Association With Vascular Endothelial Growth Factor, Microvessel Density and Clinicopathologic Characteristics of Colorectal Carcinoma". *Bangladesh J Pharmacol*. 11 (2016): 110–5.
25. Rao, C.V., et al. "Lipoxygenase and Cyclooxygenase Pathways and Colorectal Cancer Prevention." *Current Colorectal Cancer Reports*. 8:4 (2012): 316–24.
26. Wang, Y., et al. "TGF- β 1 Mediates The Effects of Aspirin on Colonic Tumor Cell Proliferation and Apoptosis". *Oncol Lett*. 15:4 (2018): 5908–9.
27. Ye, X., et al. "Dose–Risk and Duration–Risk Relationships between Aspirin and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Cohort Studies". *PLoS One*. 8:2 (2013): e57578.
28. Rodriguez, L. A. G., et al. "New Use of Low-Dose Aspirin and Risk of Colorectal Cancer by Stage at

- Diagnosis: A Nested Case–Control Study in UK General Practice. *BMC Cancer*. 17 (2017): 637.
29. Algra, A. M. dan Rothwell, P. M.. "Effects of Regular Aspirin on Long-Term Cancer Incidence and Metastasis: a Systematic Comparison of Evidence from Observational Studies Versus Randomised Trials". *Lancet Oncol*. 13:5 (2012): 518–27.
 30. Garcia-Albeniz, X., and Chan, A.T. "Aspirin for the Prevention of Colorectal Cancer." *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 25 (2012): 461–72.
 31. 31 D "Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) Risk Estimator Plus". *American College of Cardiology*. 2018. 12 Agustus 2018. <<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#/calculate/estimate/>>.
 32. Kuipers, E.J., et al. "Colorectal Cancer". *Nat Rev Dis Primers*. 1 (2015):15065.
 33. Gilman, A. G.. *Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi, Ed. 10, Vol. 2*. Penerjemah Tim Alih Bahasa Sekolah Farmasi ITB. Jakarta: EGC, 2012. Terjemahan dari *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed*, 2001. 675–6.
 34. Huang, E. S., et al. "Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding." *The American Journal Of Medicine*. 124:5 (2011): 426–33.
 35. Elwood, P. C., et al. "Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk." *PLoS One*. 11:11 (2016): e0166166.



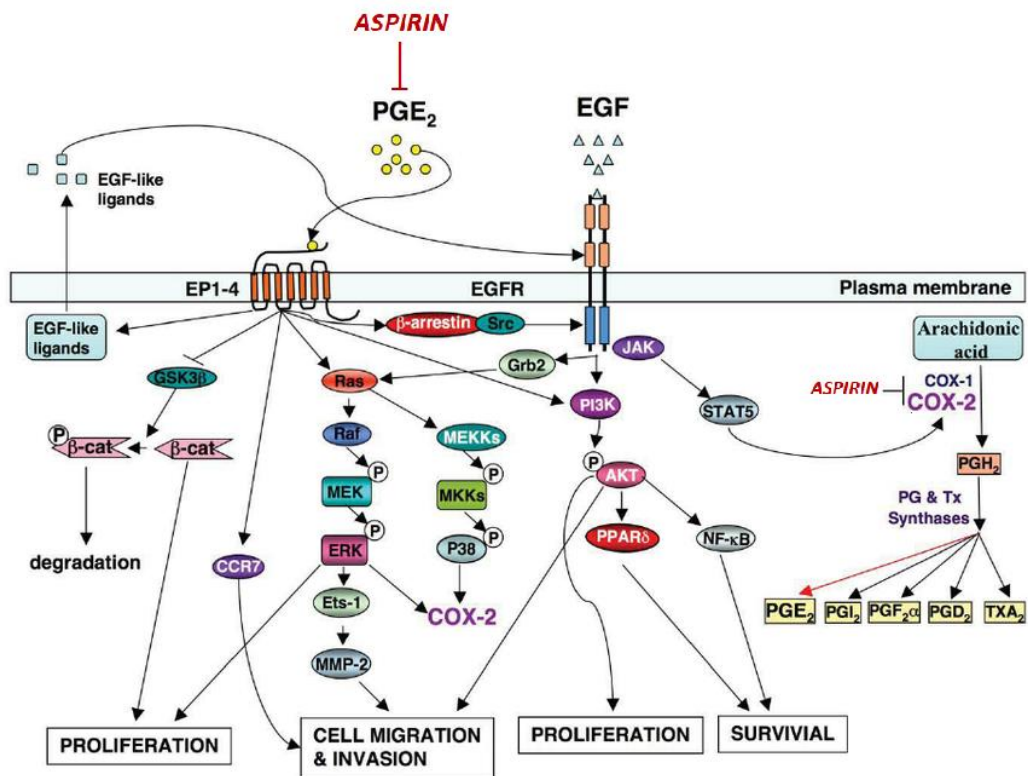
LAMPIRAN

Population	Recommendation	Grade
Adults aged 50 to 59 years with a $\geq 10\%$ 10-year CVD risk	The USPSTF recommends initiating low-dose aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease (CVD) and colorectal cancer (CRC) in adults aged 50 to 59 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk, are not at increased risk for bleeding, have a life expectancy of at least 10 years, and are willing to take low-dose aspirin daily for at least 10 years.	B
Adults aged 60 to 69 years with a $\geq 10\%$ 10-year CVD risk	The decision to initiate low-dose aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults aged 60 to 69 years who have a 10% or greater 10-year CVD risk should be an individual one. Persons who are not at increased risk for bleeding, have a life expectancy of at least 10 years, and are willing to take low-dose aspirin daily for at least 10 years are more likely to benefit. Persons who place a higher value on the potential benefits than the potential harms may choose to initiate low-dose aspirin.	C
Adults younger than 50 years	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults younger than 50 years.	I
Adults aged 70 years or older	The current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating aspirin use for the primary prevention of CVD and CRC in adults aged 70 years or older.	I

Grade	Definition	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
C	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I State ment	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the clinical considerations section of USPSTF Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

Lampiran 1. USPSTF Final Recommendation Statement Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Preventive Medication.^[5]





Lampiran 2. Mekanisme Aspirin dalam Pencegahan CRC melalui Inhibisi COX-2 dan Penurunan Produksi PGE₂ (COX-Dependent Mechanism).^[19]