위암의 화학 예방 요법: 아스피린 포함 비스테로이드 소염제

최기돈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Chemoprevention of Gastric Cancer: Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Including Aspirin

Kee Don Choi

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Many reports have been published that provide epidemiological evidence supporting the efficacy of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer prevention. The presumed mechanism of chemoprevention is inhibition of cyclooxygenase (COX)-2. Aspirin exhibits an anticancerous effect through several inter-related mechanisms: prostaglandin synthesis and catabolism in epithelial cells, inhibition of Wnt- β -catenin signaling, inactivation of platelets, and the host immune response. Several clinical studies have demonstrated that aspirin and NSAIDs exhibit chemopreventive effects in stomach cancer. However, well-designed clinical studies to answer critical clinical questions such as additional benefits of aspirin or NSAIDs after eradication of *Helicobacter pylori*, and the net benefit despite the adverse effects of long-term intake of aspirin or NSAIDs, are needed. (**Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res 2017;17:169-174**)

Key Words: Anti-inflammatory agents, non-steroidal; Aspirin; Chemoprevention; Stomach neoplasms

서론

위암은 우리나라에서 갑상선 암을 제외하고 가장 흔히 발생하는 암으로, 사망률도 높은 중요한 암이다. 위암 발생에 영향을 미치는 요인으로는 식이요인을 포함한 환경적 요인, 유전적 원인, *Helicobacter pylori* 감염 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹ 우리나라에서는 위암의 2차예방, 즉 조기에 발견하고 사망률을 줄이기 위하여 정기적인 내시경 검진이 권고되고 있으나, 아직 1차예방에 대해서는 금연 등의 생활습관 개선 이외에는 뚜렷한 권고사항이 없는 실정이다.²

비스테로이드 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)는 통증과 발열을 감소시키고, 항염증 작용도 함께 나타낼 수 있는 약제이다. NSAIDs의 작용기전은 사이클로옥시제나제(cyclooxygenase, COX)를 억제하여 아라키돈산(arachidonic acid)이 프로스타글란딘(prostaglandin, PG), 프로스타사이클린(prostacyclin), 트롬복산(thromboxane)으로 변환되는 것을 막음으로써 염증을 조절하게 된다. 이러한 COX는 COX-1

과 COX-2로 나눌 수 있으며, COX-1은 대부분의 조직에 발현되며 정상적인 세포 작용을 유지하는 데 관여함으로써 위장 점막의 보호, 혈관의 항상성, 혈소판의 응집, 신장 기능 유지와 같은 항상성 유지 기능을 담당한다. 이에 비해 COX-2는 정상적으로는 거의 검출되지 않다가 유해한 자극에 대한 염증 반응으로 국소적으로 빠르게 유도된다.³ 암, 특히 대장암의 예방을 위한 아스피린과 NSAIDs의 효과를 뒷받침하는 역학적 증거는 비교적 많다. 이의 기전으로 추정되는 것은 COX-2의 억제이다. COX-2는 *H. pylori* 감염과 연관된 위암 발생기전에도 관여하는 것으로 보인다. *H. pylori*는 COX-2 과발현을 유도할 수 있고, COX-2 과발현이 위암 및 위암 전구 병변에서 관찰되었다.^{4,5}

급성관동맥증후군, 협심증, 폐쇄성 뇌졸중, 일시적 허혈성 발작 등의 심뇌혈관질환에서 아스피린의 2차 예방효과는 잘 확립되어, 여러 가이드라인에서 아스피린 사용이 권장되고 있다.^{6,7} 하지만 심뇌혈관질환이 없는 성인에서 1차예방을 위한 아스피린 사용에 대해서는 아직 논란이 있다. 심혈관계 이득보다 출혈의 위험이 높을 수 있기 때문이다. 미국당뇨병학회, 미국심장병 협회에서는 제2형 당뇨병 환자 중 고령의 고위험군에서 심혈관 질환의 1차예방을 위해 아스피린의 사용을 권유하고 있으나, 유럽심장병학회에서는 심혈관질환이 없는 경우 1차예방을 위한 장기적인 아스피린 사용은 추천하지 않고 있다.^{8,9}

Received: September 2, 2017 Revised: October 26, 2017 Accepted: October 31, 2017

Corresponding author: Kee Don Choi

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3180, Fax: +82-2-3010-6517, E-mail: Keedon@amc.seoul.kr

Copyright © 2017 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이번 종설에서는 아스피린을 포함한 NSAIDs의 위장관암 예방효과를, 위암을 중심으로 정리하고자 한다.

본 론

1. 대장암과 식도암의 예방을 위한 아스피린의 효과

대장암 예방을 위한 아스피린의 효과를 뒷받침하는 역학적 증거는 비교적 많다. 10개의 코호트 연구 및 환자-대조군 연구의 메타분석 결과, 아스피린 사용이 대장암 발병률 29% 감소와 관련이 있었다(odds ratio [OR], 0.71; 95% confidence interval [CI], 0.66~0.77).¹⁰ 최근 연구에서 저용량 아스피린 처방을 5년 이상 연속적으로 투여한 환자에서 대장암 위험이 27% (OR, 0.73; 95% CI, 0.54~0.99) 감소하였다고 보고되었다.¹¹ 코호트 연구 및 환자-대조군 연구 외에도, 심혈관질환 예방을 위한 아스피린의 효과를 연구하기 위해 시행된 무작위 배정연구의 2차 분석을 통해, 장기 암 발생결과에 대한 데이터를 얻을 수 있게 되었다. 무작위 임상 시험에 대한 메타분석 결과, 하루 75~300 mg 용량으로 5년 이상 아스피린을 투여한 결과, 장기간의 대장암 위험은 24% (hazard ratio [HR], 0.75; 95% CI, 0.56~0.97) 감소하였다.¹² 위 연구에서는 아스피린 치료가 무작위로 배정되었기 때문에 교란변수의 영향으로 대장암 위험이 감소하였을 가능성은 낮다.

암예방 효과를 얻기 위해서는 장기간 아스피린 사용이 필요한 것으로 보인다. 51개 무작위 대조연구의 메타분석에서는 치료 3년 후에 암 발생률이 감소하였고 사망률은 5년 후부터 지속적으로 감소하였다.¹³ 장기간 아스피린 사용자에게 예방효과가 크다는 점은 관찰연구, 특히 대장암을 대상으로 한 관찰연구에서 더욱 뚜렷하다.^{14,15} 평균적인 대장암 위험군에서는 하루 75 mg 이상의 투여량에 대해 모두 발병률과 사망률의 감소가 나타나며, 복용량이 증가함에 따라 감소효과가 더 크지 않았다.¹² 대장 선종 예방을 위한 임상 시험의 메타분석에서, 표준 용량(300 또는 325 mg/일)과 저용량 아스피린(81 또는 160 mg/일)의 예방효과를 비교하였는데, 유사한 예방효과가 관찰되었지만, 진행성 선종의 감소효과는 고용량에서 크게 관찰되었다.¹⁶

2007년 미국 Preventive Services Task Force (USPSTF)는 아스피린을 대장암 예방에 일상적으로 사용하는 것에 대해 반대하였다. 그러나 2015년, USPSTF는 개정된 지침에서 이 입장을 바꾸었다. 심혈관질환 위험도가 10% 이상인 50세에서 59세 사이의 성인에게, 저용량 아스피린을 대장암 예방을 포함한 만성질환 예방을 위해 사용할 것을 등급 “B”로 권고하였다. 이는 “순 이익이 중등도 이상으로 상당하다는, 중간 또는 높은 정도의 확실성”이 있음을 나타낸다.¹⁷

식도암 예방을 위한 아스피린의 효과를 뒷받침하는 역학적

증거는 대장암에 비해 적은 편이나, 아스피린을 사용한 환자에서 식도암 사망률의 감소가 일관되게 관찰되었다. 5년간 추적 관찰한 무작위 배정연구에서 58%의 사망률 감소와 코호트 연구에서 44%의 사망률 감소가 보고되었고, 식도암 발생률은 환자-대조군 연구에서는 43%, 코호트 연구에서는 27% 감소하였다.^{18,19} 무작위 배정연구의 메타분석에서는 아스피린이 주로 선암에서 효과가 있음을 시사하지만, 관찰연구에서는 편평 세포암(39%)과 선암(36%)에서 비슷한 감소효과를 보였다.^{14,18,20}

2. 위암 예방을 위한 아스피린을 포함한 NSAIDs의 효과

COX-2의 과발현은 비분분부 위암과 분화가 좋은 위암의 특징으로, 위암의 예방에 아스피린과 NSAIDs가 효과가 있을 가능성을 시사한다.²¹ 한 메타분석에서는 아스피린 사용 후 20년간 추적관찰한 결과를 분석하였는데, 아스피린을 10년 미만으로 사용한 경우에는 위암 감소효과가 유의하지 않았으나(HR, 1.36; 95% CI, 0.64~2.90; $P=0.43$), 10년 이상 아스피린을 사용한 경우 위암 사망률이 유의하게 감소하였다(HR, 0.42; 95% CI, 0.23~0.79; $P=0.007$).²²

다른 메타분석에서 아스피린의 위암 위험 감소효과는 29% (환자-대조군 연구 33%, 코호트 연구 22%)로 보고되었다.²³ 아스피린의 위암 예방효과는 비분분부 위암에서 유의하게 관찰되었고(risk ratio [RR], 0.59; 95% CI, 0.44~0.74), 헬리코박터

Table 1. Summary about Relative Risks of Aspirin Use and Risk of Gastric Cancer

	No. of studies	No. of cases	RR (95% CI)
All studies	15	6,868	0.71 (0.60~0.82)
Study design			
Case-control	8	4,437	0.67 (0.54~0.81)
Cohort	7	2,431	0.78 (0.60~0.95)
Sample source			
Hospital-based	4	1,731	0.63 (0.51~0.75)
Population-based	11	5,137	0.72 (0.59~0.86)
Geographical region			
USA	9	3,547	0.66 (0.53~0.79)
Europe	5	2,338	0.85 (0.64~1.05)
Asia	1	983	0.61 (0.48~0.77)
Cancer site			
Cardia	7	1,222	0.81 (0.60~1.03)
Non-cardia	8	2,914	0.59 (0.44~0.74)
<i>Helicobacter pylori</i> infection			
Yes	2	366	0.49 (0.28~0.70)
No	2	249	0.81 (0.43~1.18)

Modified from the article of Ye et al. PLoS One 2013;8:e71522.²³
RR, risk ratio; CI, confidence interval.

감염이 있는 군에서 아스피린의 위암 예방효과가 높았다(RR, 0.49; 95% CI, 0.28~0.70) (Table 1).²³

국민건강보험공단 코호트자료를 이용한 국내 연구결과가 최근 발표되었다. 이 연구에서는 고혈압 또는 당뇨병 환자 200,000명 중 6개월 이상 아스피린 100 mg을 규칙적으로 복용한 환자의 위암 발생률을 아스피린 비사용자와 비교하였다. 규칙적으로 아스피린을 복용한 환자에서 위암 발생률이 낮았으나 통계적 유의성은 없었다(0.8% vs. 1.1%, $P=0.114$). 하지만 3년 이상 규칙적으로 아스피린을 복용한 환자에서는 유의한 위암 발생 위험 감소효과가 있었다(adjusted HR, 0.40; 95% CI, 0.16~0.98; $P=0.045$).²⁴

아스피린 외의 NSAIDs도 유사한 위암 예방효과를 보여주었다. 총 9개의 연구(8개의 환자-대조군 연구, 1개의 코호트 연구)를 대상으로 2003년 시행된 메타분석에서 NSAIDs 사용은 위암의 위험 감소와 관련이 있었으며, 요약 OR은 0.78 (95% CI, 0.69~0.87)이었다. 아스피린(OR, 0.73; 95% CI, 0.63~0.86)과 비아스피린 NSAIDs (OR, 0.74; 95% CI, 0.55~1.00)의 위험 감소 정도는 비슷하였다. NSAIDs를 규칙적으로 사용하는 경우 불규칙적으로 사용하는 경우에 비해 위험 감소효과가 더 컸다(OR, 0.57; 95% CI, 0.44~0.74). 위험 감소효과는 비분분부 위암에서 관찰되었고(OR, 0.72; 95% CI, 0.58~0.89) 분분부 위암에서는 관찰되지 않았다.²⁵

3. *H. pylori* 감염과 아스피린을 포함한 NSAIDs

H. pylori 감염이 있는 경우, 아스피린의 위암 예방효과가 크다고 알려져 있다.^{26,27} 스웨덴에서 시행된 지역사회 기반 환자-대조군 연구에서, 헬리코박터 감염군에서 아스피린 사용의 위암 OR은 0.6 (95% CI, 0.4~1.0), 헬리코박터 비감염군에서 OR은 0.8 (95% CI, 0.4~1.5)이었다.²⁷

H. pylori 감염과 NSAIDs의 상호 작용과 위암 예방효과를 확인하기 위해 대만 국민건강보험 데이터베이스를 이용한 대규모 후향적 코호트 연구가 수행되었다.²⁸ 전체 52,161명의 환자가 비NSAID 사용자($n=27,016$)와 규칙적 NSAID 사용자 코호트($n=25,145$)로 구성되었다. NSAID를 사용하지 않은 소화성 궤양 환자는 일반 인구에 비해 위암 위험이 유의하게 높았지만 (SIR, 2.11; 95% CI, 2.07~2.15), NSAID를 정기적으로 사용하는 사람들은 일반 인구에 비해 위암 위험이 유의하게 낮았다 (standardized incidence ratios [SIR], 0.79; 95% CI: 0.77~0.81). 7년간의 위암 누적 발생률은 NSAID를 사용하지 않는 환자에서 규칙적 NSAID 사용자의 누적 발생률보다 유의하게 높았다(6.4% vs. 4.7%; $P=0.0051$). *H. pylori* 양성인 위궤양 환자에서 NSAID의 예방효과가 가장 컸다.²⁸

4. 장상피화생과 COX-2 억제제

헬리코박터 감염과 연관된 장상피화생에서 COX-2가 과발현되어 있음이 알려져 있고, 제균 후에 장상피화생이 지속되면, COX-2 활성화가 계속됨이 보고되었다.²⁹ 한 연구에서는 헬리코박터 제균 후 장상피화생이 있는 환자들을 대상으로 COX-2 억제제인 celecoxib을 8주간 사용하였을 때, 24.2%에서 장상피화생이 호전되었음을 보고하였고,³⁰ 다른 연구에서는 celecoxib을 12개월간 사용하였을 때, 44.3%에서 장상피화생이 호전되었음을 보고하였다.³¹ Wong 등³²은 헬리코박터 감염이 있는 위축성 위염, 장상피화생, 이형성 환자를 대상으로 헬리코박터 제균 치료와 COX-2 억제제인 celecoxib의 효과를 확인하기 위해 무작위 배정연구를 시행하였다. 총 2년간 celecoxib 200 mg을 하루 두 차례 투여하였다. 위약군에 비해 celecoxib 치료군에서 위 병변의 호전을 보인 환자가 유의하게 많았고 (OR, 1.72; 95% CI, 1.07~2.76), 위약군에 비해 헬리코박터

Table 2. Summary of Selected Studies on the Risk of GC and Aspirin/NSAIDs Use

Author	Year	Country	Study type	Drug type	Definition of use	RR (95% CI)	Findings
Kim et al. ²⁴	2016	Korea	Cohort	Aspirin	100 mg for ≥ 6 months	0.71 (0.47~1.08)	Longer duration of aspirin use reduced GC risk
Cook et al. ³³	2013	USA	RCT	Aspirin	100 mg of alternate-day	0.75 (0.39~1.45)	Aspirin use could not reduce GC risk
Rothwell et al. ²²	2011	UK	RCT	Aspirin	Variable dosage, daily	0.69 (0.43~1.10)	Longer duration of aspirin use reduced GC risk
Wu et al. ²⁸	2010	Taiwan	Cohort	Aspirin, non-aspirin NSAIDs	≥ 28 /month for ≥ 6 months	0.79 (0.77~0.81)	Regular NSAID use reduced GC risk
Lindblad et al. ³⁴	2005	Sweden	Case-control study	Non-aspirin NSAIDs	Any use	0.65 (0.44~0.94)	Longer duration of non-aspirin NSAIDs use reduced GC risk, aspirin use could not reduce GC risk

RR, risk ratio; CI, confidence interval; GC, gastric cancer; RCT, randomized controlled trial; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

제균군에서 위 병변의 호전을 보인 환자가 많았다(OR, 2.19; 95% CI, 1.32~3.64). 헬리코박터 제균 후 celecoxib을 사용한 군에서는 위 병변의 호전이 유의하지 않았다.³² 아스피린과 NSAIDs의 위암 예방효과에 대한 주요 연구결과를 Table 2에 요약하였다.^{22,24,28,33,34}

5. 아스피린 암예방 효과의 기전

아스피린은 상피세포에서의 PG 합성과 분해, Wnt- β -catenin signaling의 억제, 혈소판 억제, 숙주 면역 반응 조절 등 상호 관련된 여러 가지 기전을 통해 항암 효과를 나타내는 것으로 보인다. 고용량으로 COX-2를 직접 억제함으로써 아스피린은 아라키돈산이 PGE2로 전환되는 것을 차단한다. 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase (PGDH)는 PGE2를 PGE-M으로 분해대사하는 과정에서의 속도제한 효소로, COX-2의 대사 길항제로 작용한다. 아스피린의 효과는 PGDH의 발현에 의해 향상될 수 있다. PGE2는 세포막 수용체인 EP2의 활성화를 통해 Wnt- β -catenin 신호 전달을 활성화시킬 수 있다. PGE2는 cAMP와 protein kinase A (PKA) 신호 전달을 활성화시켜 cytosolic β -catenin을 더욱 안정화시킨다. 아스피린은 protein phosphatase 2A (PP2A)의 불활성화를 통해 β -catenin을 더욱 억제할 수 있다. 대장암 발암기전에서 COX-2와 β -catenin의 발현이 상향 조절되어 세포 증식, 성장 및 생존이 증가한다. 저용량 아스피린과 관련된 항혈소판 효과는 COX-1의 억제를 통해 매개된다. COX-1은 아라키돈산을 혈소판의 동원 및 활성화를 촉진시키는 주요 대사 산물인 트롬복산 A2 (TXA2)로 전환시킨다. 만성 염증 또는 점막 손상에 반응하여 대장상피에 모집된 혈소판 및 염증 세포, 특히 호중구 및 섬유 아세포가 대장 상피세포의 COX-2 주변분비 활성제로서 작용할 수 있다.^{19,35-37}

6. 아스피린의 출혈 위험도

출혈 위험의 증가는 아스피린의 가장 중요한 부작용이다. 출혈성 뇌졸중은 드물지만 가장 심각하고 치명적인 부작용이다. 아스피린 사용시 출혈성 뇌졸중의 위험이 32~36% 가량 증가하는 것으로 알려져 있다. 더욱 흔한 것은 위장관 출혈을 포함한 두개강외 출혈이다. 저용량 또는 표준 용량의 아스피린을 사용하였을 때 출혈 위험이 30~70% 가량 증가하는 것으로 알려져 있다. 전반적으로 위장관 합병증의 발생률은 70세 이상에서 급격히 증가하며, 사망률도 비슷한 경향을 보인다. 70세 이하인 경우에는 합병증 발생률과 이로 인한 사망률은 비교적 낮다.³⁸

결론

비교적 많은 수의 관찰연구들이 아스피린 또는 NSAIDs가 위암 예방효과가 있다는 사실을 보고하였지만, 많은 연구들에서 아스피린의 용량이 기술되어 있지 않고, 아스피린과 NSAIDs 사용자를 모두 포함하는 등, 잘 설계된 임상연구는 많지 않은 실정이다. 헬리코박터 제균 치료가 조기 위암 내시경 절제술 후, 위축성 위염 등과 같은 위암 발생 고위험군에서 위암 발생을 낮출 수 있음을 시사하는 연구결과들이 축적되고 있다.³⁹⁻⁴¹ 하지만 장상피화생이나 심한 위축성 위염을 가진 환자군에서는 헬리코박터 제균 치료만으로 위암의 위험을 완전히 없애지 못한다.⁴² 현 시점에서 위암 예방목적으로 아스피린 투여를 결정하기에는 증거가 충분하지 않다. 헬리코박터 제균 치료 후 아스피린 또는 NSAIDs가 추가적인 위암 예방효과가 있는지, 아스피린 또는 NSAIDs의 장기간 사용으로 인한 부작용을 고려하였을 때 순이익은 어떤지 등을 확인하기 위해, 잘 설계된 임상연구가 필요하다.

아스피린은 상호 관련된 여러 가지 기전을 통해 항암 효과를 나타내는 것으로 보인다. 아스피린은 상피세포에서 직접 COX-2를 억제하거나 혈소판의 COX-1의 억제를 통한 주변분비 효과로, 아라키돈산이 PGE2로 전환되는 것을 차단한다. 아스피린에 의한 PGE2 합성의 억제는 PGDH의 upregulation에 의해 향상될 수 있다. 아스피린은 직접 또는 PGE2의 하향 조절을 통해 Wnt 신호 전달을 억제할 수 있다. 이렇게 복잡적이고 상호 연관된 기전을 분석하여, 장기간 아스피린 또는 NSAIDs 처방으로 혜택을 가장 많이 볼 수 있는 환자군을 선별하기 위한 바이오마커의 개발이 필요하다.

REFERENCES

1. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current perspectives on gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:413-428.
2. Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Risk factors and clinical outcomes of gastric cancer identified by screening endoscopy: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:301-309.
3. Kim D, Sung YK. New COX-2 inhibitors. *Korean J Med* 2016;91:250-256.
4. Shao Y, Sun K, Xu W, Li XL, Shen H, Sun WH. *Helicobacter pylori* infection, gastrin and cyclooxygenase-2 in gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2014;20:12860-12873.
5. Saukkonen K, Rintahaka J, Sivula A, et al. Cyclooxygenase-2 and gastric carcinogenesis. *APMIS* 2003;111:915-925.
6. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

- Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):776S-814S.
7. Paek YJ, Yoon JL. Aspirin in the prevention of cardiovascular disease and cancer. J Korean Med Assoc 2014;57:348-356.
8. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. Circulation 2010;121:2694-2701.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-2381.
10. Nan H, Hutter CM, Lin Y, et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. JAMA 2015;313:1133-1142.
11. Friis S, Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer risk: a population-based, case-control study. Ann Intern Med 2015;163:347-355.
12. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. Lancet 2010;376:1741-1750.
13. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FG, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet 2012;379:1602-1612.
14. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol 2012;13:518-527.
15. Bosetti C, Rosato V, Gallus S, Cuzick J, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. Ann Oncol 2012;23:1403-1415.
16. Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. J Natl Cancer Inst 2009;101:256-266.
17. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med 2016;164:836-845.
18. Ratnasinghe LD, Graubard BI, Kahle L, Tangrea JA, Taylor PR, Hawk E. Aspirin use and mortality from cancer in a prospective cohort study. Anticancer Res 2004;24:3177-3184.
19. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:259-267.
20. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. Ann Oncol 2015;26:47-57.
21. Song J, Su H, Zhou YY, Guo LL. Cyclooxygenase-2 expression is associated with poor overall survival of patients with gastric cancer: a meta-analysis. Dig Dis Sci 2014;59:436-445.
22. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2011;377:31-41.
23. Ye X, Fu J, Yang Y, Gao Y, Liu L, Chen S. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2013;8:e71522.
24. Kim YI, Kim SY, Kim JH, et al. Long-term low-dose aspirin use reduces gastric cancer incidence: a nationwide cohort study. Cancer Res Treat 2016;48:798-805.
25. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1784-1791.
26. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Aspirin protects against gastric cancer: results of a case-control study from Moscow, Russia. Int J Cancer 1999;82:473-476.
27. Akre K, Ekström AM, Signorello LB, Hansson LE, Nyrén O. Aspirin and risk for gastric cancer: a population-based case-control study in Sweden. Br J Cancer 2001;84:965-968.
28. Wu CY, Wu MS, Kuo KN, Wang CB, Chen YJ, Lin JT. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. J Clin Oncol 2010;28:2952-2957.
29. Sheu BS, Yang HB, Sheu SM, Huang AH, Wu JJ. Higher gastric cyclooxygenase-2 expression and precancerous change in *Helicobacter pylori*-infected relatives of gastric cancer patients. Clin Cancer Res 2003;9:5245-5251.
30. Hung KH, Yang HB, Cheng HC, Wu JJ, Sheu BS. Short-term celecoxib to regress long-term persistent gastric intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:48-53.
31. Sheu BS, Tsai YC, Wu CT, Chang WL, Cheng HC, Yang HB. Long-term celecoxib can prevent the progression of persistent gastric intestinal metaplasia After *H. pylori* eradication. Helicobacter 2013;18:117-123.
32. Wong BC, Zhang L, Ma JL, et al. Effects of selective COX-2 inhibitor and *Helicobacter pylori* eradication on precancerous gastric lesions. Gut 2012;61:812-818.
33. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med 2013;159:77-85.
34. Lindblad M, Lagergren J, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:444-450.
35. Garcia-Albeniz X, Chan AT. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2011;25:461-472.
36. Drew DA, Cao Y, Chan AT. Aspirin and colorectal cancer: the

- promise of precision chemoprevention. Nat Rev Cancer 2016;16:173-186.
37. Chan AT, Arber N, Burn J, et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. Cancer Prev Res (Phila) 2012;5:164-178.
38. Thorat MA, Cuzick J. Prophylactic use of aspirin: systematic review of harms and approaches to mitigation in the general population. Eur J Epidemiol 2015;30:5-18.
39. Bae SE, Choi KD, Choe J, Chang HS, Jung HY. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric cancer prevention in healthy asymptomatic population. Gastroenterology 2017;152: S60-S61.
40. Bae SE, Jung HY, Kang J, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous recurrence after endoscopic resection of gastric neoplasm. Am J Gastroenterol 2014;109: 60-67.
41. Choi IJ. Current evidence of effects of *Helicobacter pylori* eradication on prevention of gastric cancer. Korean J Intern Med 2013;28:525-537.
42. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. Gastrointest Endosc 2016;84:618-624.