

Prevenzione dei tumori con ASA, cosa c'è di vero?

Diverse evidenze attribuiscono all'ASA a basse dosi proprietà preventive sul cancro del colon-retto e potenzialmente anche su altri tipi di tumore, oltre a un ruolo protettivo contro la diffusione delle metastasi. Nei prossimi anni gli studi clinici saranno in grado di confermare o meno queste indicazioni preliminari

Andrea De Censi

*Direttore SC Oncologia Medica
EO Ospedali Galliera Genova*

Marilena Petrera

*Coordinamento Ricerca Clinica
in Oncologia
SC Oncologia Medica
EO Ospedali Galliera Genova*

L'aspirina è uno dei farmaci più conosciuti al mondo. Si è rivelata utile nel trattamento di diverse patologie, dal semplice raffreddore o mal di testa - grazie al suo effetto antinfiammatorio - alle malattie cardiovascolari - grazie all'effetto antiaggregante. Oggi, un maggior numero di evidenze attribuisce all'acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi, in generale comprese tra i 75 e i 100 mg, anche proprietà preventive sul cancro del colon-retto e, potenzialmente, anche su altri tipi di tumore. Già nel 2003 studi randomizzati condotti in USA hanno dimostrato che l'assunzione giornaliera di 81 mg di ASA era associata a una riduzione del 19% del rischio di recidiva di adenomi del colon.¹ Negli ultimi cinque anni si sono avute nuove conferme sull'utilità di ASA nel prevenire lo sviluppo del cancro dagli studi europei originariamente intrapresi per studiare gli effetti cardiovascolari del farmaco. Dal primo studio,² che ha incrociato i dati raccolti da cinque studi randomizzati-controllati, è emerso che ASA a una dose di almeno 75 mg/die (un quarto della dose normalmente assunta come antidolorifico, simile al dosaggio più utilizzato nella prevenzione cardiovascolare) per almeno 5 anni, è in grado di ridurre il rischio di cancro al colon del 25% e di mortalità associata a tumore colon-rettale del 35%. Successive metanalisi³ hanno evidenziato che l'uso regolare di

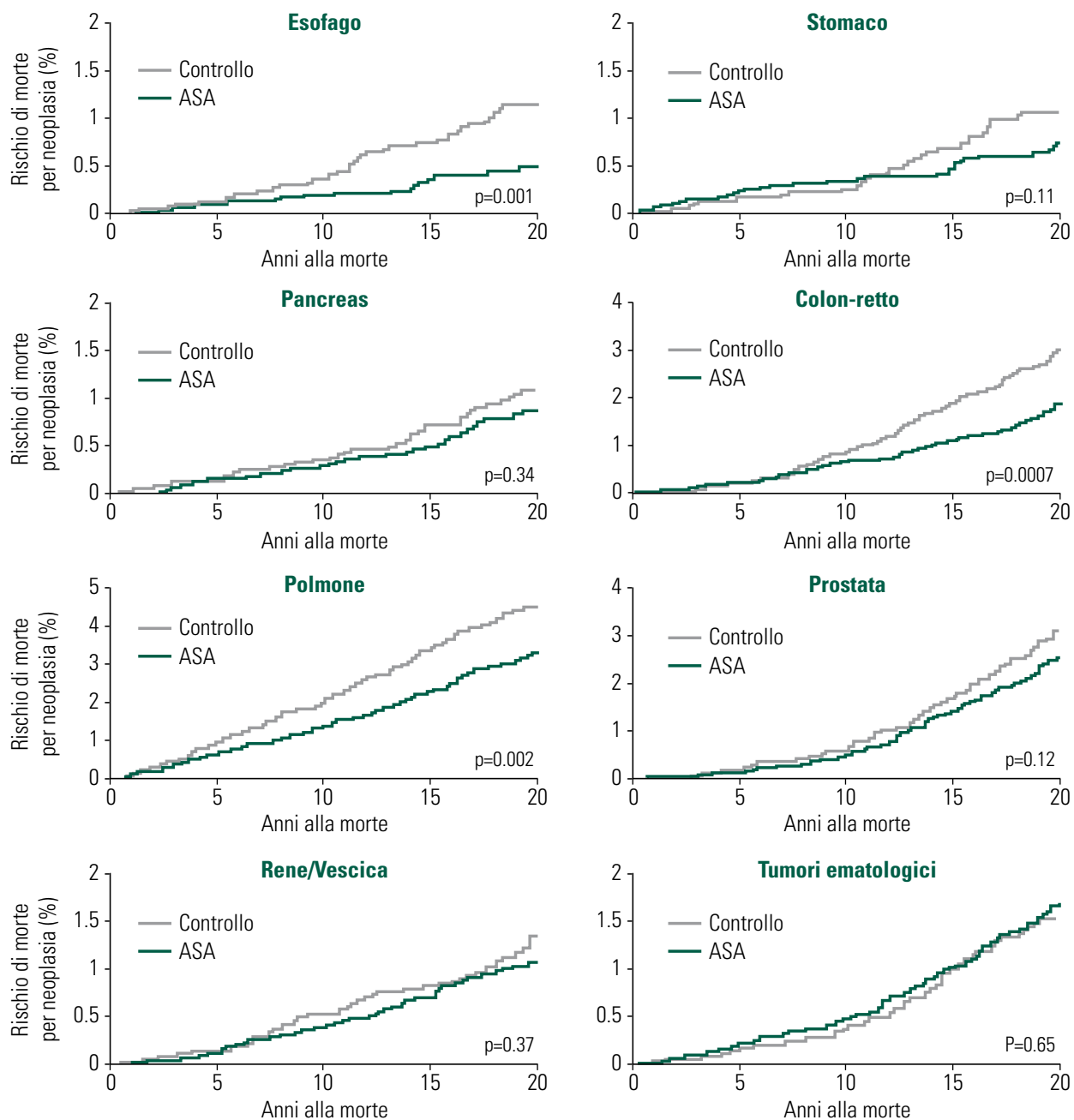
almeno 75 mg di ASA protegge dalla morte per diverse neoplasie (tra cui quella all'esofago, al polmone, allo stomaco, al pancreas e al cervello) in una percentuale compresa tra il 20% e il 35%.

Nell'arco di 20 anni il rischio si riduce in percentuali del 40% per il tumore intestinale, del 30% per quello polmonare, del 10% per quello alla prostata e del 60% per quello esofageo (*figura 1*). Gli ultimi studi di Rothwell e coll. pubblicati nel 2012,⁴ hanno invece messo in evidenza il ruolo protettivo di ASA contro la diffusione delle metastasi. Gli autori hanno indagato l'insorgenza di metastasi nei 987 soggetti che avevano sviluppato neoplasie solide mentre partecipavano a 5 trial di valutazione dell'efficacia cardiovascolare di ASA (≥ 75 mg/die).

Nell'arco di 6.5 anni, ASA è stata associata ad una riduzione del rischio di sviluppare metastasi (*hazard ratio* [HR] 0.64; IC 95% da 0.48 a 0.84), con una riduzione del 46% dell'adenocarcinoma. Gli effetti sono indipendenti dall'età e dal sesso dei pazienti, e il beneficio maggiore è risultato per i fumatori. Si ipotizza che tale effetto sia dovuto all'inibizione dell'aggregazione piastrinica che il farmaco esercita a basse dosi, impedendo l'adesione della cellula neoplastica alle cellule endoteliali del vaso sanguigno e il successivo passaggio dal vaso ai tessuti. L'ASA è stata studiata anche in

Figura 1

Riduzione del rischio di morte per neoplasia con ASA a basse dosi



ASA	6258	5816	5243	4485	2634	6258	5816	5243	4485	2634
Controllo	4244	3948	3545	3006	1493	4244	3948	3545	3006	1493

da Rothwell et al. Lancet 2011; 377: 31-41

soggetti con specifiche mutazioni genetiche. Liao⁵ e coll. hanno riportato di recente i risultati provenienti da un'analisi retrospettiva sul Nurses' Health Study e l'Health Professionals Follow-up Study. I pazienti con tumore al colon caratterizzati dalla presenza di mutazioni del gene PIK3CA che hanno utilizzato regolarmente ASA dopo la diagnosi hanno mostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza, consistente in una riduzione del 46% della mortalità complessiva e dell'82% della mortalità legata nello specifico al colon-retto, mentre i soggetti con genotipo PIK3CA *wild-type* che hanno assunto regolarmente il farmaco dopo la diagnosi non hanno avuto benefici sulla mortalità di nessun tipo.

Una seconda analisi, pubblicata di recente,⁶ ha esaminato la correlazione tra l'uso di ASA e il rischio di cancro del colon-retto a seconda dello status genico di BRAF. I risultati indicano che l'uso regolare di ASA è associato a una significativa diminuzione del rischio di cancro del colon-retto, ma solo per i tumori con gene BRAF *wild-type* (*hazard ratio*, HR, aggiustato 0.73; IC al 95% 0.64-0.83). L'unico trial randomizzato fino ad ora pubblicato che ha analizzato come "end-point primario" lo sviluppo di cancro del colon è lo studio CAPP2,⁷ nei soggetti ad alto rischio per alterazioni genetiche, affetti da sindrome di Lynch. Questo studio che ha utilizzato dosi di ASA di 600 mg/die ha dimostrato una riduzione di quasi il 50% della mortalità per cancro del colon e dell'endometrio associati alla sindrome di Lynch.

Il meccanismo di azione con cui l'ASA esercita il suo effetto pre-

ventivo sul cancro non è del tutto chiaro, ma sembra legato alla sua azione antinfiammatoria, in particolare modo inibizione della COX-2 che è sovraespressa nella maggior parte dei tumori del colon-retto. Inoltre gli studi sul PIK3CA e BRAF suggeriscono un meccanismo d'azione più complesso che coinvolge, nella fase preventiva, le vie di trasduzione del segnale RAS-RAF-MEK-ERK e nella fase successiva la diagnosi di cancro al colon, il pathway PI3K-PTEN-AKT-mTOR.⁸

Come tutti i farmaci anche l'acido acetilsalicilico ha effetti collaterali, inibendo la COX-1 a livello principalmente del tratto gastrointestinale può indurre emorragie che si manifestano nei primi mesi di trattamento; il rischio aumenta con l'età, la dose e la presenza di *Helicobacter pylori* il quale espone chi lo ha contratto ad un rischio pari a tre volte superiore di future emorragie nello stomaco.⁹

► Studio di terapia adiuvante

A breve partirà uno studio di terapia adiuvante italiano, randomizzato di fase III, lo studio AIDA (Adjuvant Intervention with Daily Aspirin) che valuterà l'efficacia di ASA gastroresistente 100 mg per ridurre la recidiva da cancro del colon, stadio II e III, su circa 2.700 pazienti. Quindi a 100 anni dalla sua scoperta, questo farmaco continua a stupirci con "effetti speciali", con dati epidemiologici che sembrano dimostrare come l'effetto antitumorale stia diventando importante almeno quanto quello cardiovascolare. Nei prossimi anni gli studi clinici saranno in grado di confermare o meno queste indicazioni preliminari.

Bibliografia

1. Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348(10): 891-9.
2. Rothwell PM et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376(9754): 1741-50.
3. Rothwell PM et al. 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.
4. Rothwell PM et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591-601.
5. a) Liao X et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med* 2012; 367: 1596-606. b) Domingo E et al. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2013;
6. Nishihara R, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA* 2013; 309: 2563-2571.
7. Burn J et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081-87.
8. Pasche B. Differential effects of aspirin before and after diagnosis of colorectal cancer. *JAMA* 2013;309(24):2598-9
9. Chan, FK. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013;144(3):528-35.

www.qr-link.it/video/1213



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone un video di approfondimento sull'argomento