ASA dopo cancro del colon?

Data 02 maggio 2010
Categoria gastroenterologia

Uno studio osservazionale suggerisce che l'ASA riduce la mortalità totale e cancro-specifica in soggetti con pregresso cancro del colon, ma la cautela nell'interpretazione di questi risultati è d'obbligo data la natura dello studio stesso.

In questo studio prospettico di coorte è stata valutata l'associazione tra uso di ASA dopo una diagnosi di cancro del colon e mortalità. Si tratta in realtà dell'insieme di due studi di coorte iniziati rispettivamente nel 1980 e nel 1986, in cui i partecipanti erano stati arruolati prima della diagnosi di cancro del colon e seguiti fino al giugno 2008. In totale sono stati studiati 1279 pazienti con diagnosi di cancro del colon in stadio I,II o III.
Dopo un follow-up medio di 11,8 anni si sono registrati 193 decessi totali (35%) e 81 decessi da cancro del colon (15%) nei 549 partecipanti che regolarmente usavano ASA dopo la diagnosi di cancro del colon. Al contrario tra i 730 partecipanti che non usavano ASA si sono avuti 287 decessi (39%) e 141 decessi da cancro del colon (19%).
L'uso regolare di ASA riduce quindi il rischio di morte cancro-specifica del 29% (HR mutivariata 0,71; 95%CI 0,53-0,95) e il rischio di morte da tutte le cause del 21% (HR multivariata 0,79; 95CI 0,65-0,97).
Fra i 719 partecipanti che non usavano ASA prima della diagnosi, l'assunzione di ASA dopo la diagnosi risultava associata ad una riduzione della mortalità specifica del 47% (HR 0,53; 95%CI 0,33-0,86).
L'analisi immunoistochimica (possibile in 459 partecipanti) ha permesso di evidenziare che l'ASA riduceva la mortalità specifica nei casi di tumori con iperespressione della COX-2 (HR 0,39; 95%CI 0,20-0,76) ma non in quelli con espressione della COX-2 debole o assente (HR 1,22; 95%CI 0,36-4,18). L'iperespressione della COX-2 era presente in circa il 70% dei casi testati.
Gli autori concludono che l'uso regolare di ASA dopo una diagnosi di cancro colorettale riduce la mortalità cancro-specifica e quella totale, soprattutto nei casi di tumore con iperespressione della COX-2.

Fonte:

Chan AT et al. Aspirin Use and Survival After Diagnosis of Colorectal Cancer. JAMA. 2009 Aug 12; 302:649-658.

Commento di Renato Rossi

Già nel 2003 uno studio randomizzato e controllato aveva dimostrato che l'ASA alla dose di 325 mg/die è in grado di ridurre il rischio di sviluppo di adenomi del colon in soggetti con pregresso cancro colorettale. Sempre nel 2003 un altro studio su pazienti con recente diagnosi di adenoma del colon aveva dimostrato che l'ASA alle dosi di 81 mg/die ha un modesto effetto nel prevenire lo sviluppo di adenomi . Nel 2004 venne pubblicato uno studio osservazionale su oltre 27.000 donne con anamnesi negativa per adenoma, cancro del colon-retto, malattie infiammatorie intestinali o poliposi familiare . Anche in quel caso si vide che l'uso regolare di aspirina era associato alla riduzione del rischio di adenoma colorettale. Tuttavia l'effetto maggiore si aveva con dosi (>14 compresse alla settimana) che superano quelle normalmente raccomandate per la prevenzione cardiovascolare.
Una revisione Cochrane, sempre del 2004, concludeva che l'ASA riduce in maniera significativa il rischio di recidiva di polipi adenomatosi sporadici dopo 1-3 anni di trattamento, mentre le evidenze sono a favore della regressione, ma non della eliminazione o della prevenzione, degli adenomi nella poliposi familiare .
Nel Nurses' Health Study , uno studio osservazionale prospettico di coorte, erano state arruolate quasi 83.000 donne, seguite per 20 anni, dal 1980 al 2000. Si notò che le donne che assumevano ASA (almeno 325 mg due volte alla settimana) avevano una riduzione del rischio di sviluppo del cancro del colon del 23%. Però questo effetto era evidente solo dopo almeno 10 anni di assunzione regolare dell'antiaggregante. Anche per i FANS si evidenziarono risultati simili. L'altro lato della medaglia era rappresentato da un maggior rischio di emorragie gastrointestinali: il rischio relativo era di 0,77 per le non-users, di 1,40 per le donne che assumevano da 6 a 14 dosi alla settimana di ASA e di 1,54 per chi superava le 14 dosi. Gli autori concludevano che l'aspirina potrebbe avere un ruolo nella prevenzione del cancro del colon sia prossimale che distale (ma non per il cancro rettale), tuttavia le dosi da usare sarebbero molto più elevate rispetto a quelle usate per la prevenzione cardiovascolare.
La rivista Lancet, nel 2007, pubblicò l'analisi di due ampi RCT di cui era disponibile un follow-up post trial di almeno 10 anni : il British Doctors Aspirin Trial (5.139 pazienti arruolati, due terzi trattati con aspirina 500 mg/die per 5 anni e un terzo che serviva da controllo in aperto) e l'UK-TIA Aspirin Trial (2.449 soggeti arruolati, due terzi allocati ad aspirina 300 o 1200 mg/die e un terzo che serviva da controllo in aperto). Inoltre gli autori passarono in rassegna i maggiori studi di tipo osservazionale, al fine di stabilire se l'associazione tra uso di aspirina e riduzione del rischio di cancro del colon era in accordo con i dati degli RCT. Nei due RCT la somministrazione di aspirina riduceva l'incidenza di cancro del colon del 26% (pooled HR 0,74; IC95% 0,56-0,97). Questo effetto si rendeva evidente dopo un tempo di latenza di 10 anni ed era maggiore dopo 10-14 anni dalla randomizzazione nei pazienti che avevano assunto il farmaco per 5 anni o più. In 19 studi di tipo caso-controllo e in 11 studi di coorte l'uso regolare di aspirina o di un FANS risultava associato ad una riduzione del rischio di cancro del colon, specialmente per usi superiori ai 10 anni, con nessuna differenza tra ASA e FANS. Tuttavia l'associazione era presente solo per dosi di 300 mg/die o più di ASA, mentre risultava inconsistente per

dosi minori. Gli autori concludevano che 300 mg/die o più di aspirina per circa 5 anni sono efficaci nella prevenzione primaria del cancro del colon, con un tempo di latenza però superiore ai 10 anni.
Il problema, tuttavia, non è tanto stabilire se l'aspirina o un FANS siano utili nella prevenzione del cancro del colon, quanto se la loro somministrazione offra un bilancio globale favorevole. Della questione si interessò la United States Preventive Services Task Force che concluse che se si usassero ASA o FANS per la prevenzione del cancro del colon i rischi sarebbero maggiori dei benefici.
Per una metanalisi dei trials in cui è stato provato l'ASA versus placebo per la prevenzione secondaria degli adenomi colorettali, recentemente, ha dimostrato che il farmaco è efficace nel ridurre il rischio di recidiva (pooled risk ratio 0,83; 95% CI 0,72-0,96).
Vi sono quindi numerosi dati di letteratura che permettono di affermare che l'ASA è in grado di ridurre il rischio di sviluppo di adenomi e cancri del colon così come il rischio di recidiva. Tuttavia non sappiamo se a questo corrisponda un miglioramento di end-point hard come la mortalità totale e la mortalità da cancro del colon. La risposta proveniente dallo studio recensito in questa pillola sembrerebbe positiva, tuttavia va ricordato che si tratta di un lavoro di tipo osservazionale e non randomizzato per cui i risultati potrebbero essere gravati da vari tipi di bias. In effetti alla domanda se l'ASA debba entrare a far parte dell'armamentario terapeutico nel paziente operato per cancro colorettale possono rispondere solo RCT disegnati a questo scopo, con adeguati follow-up e casistica.
Conclusione, d'altra parte, condivisa dagli stessi autori dello studio secondo i quali, finchè non saranno condotti trials in questo senso, l'ASA o altri inibitori della COX-2 non possono essere raccomandati per il trattamento del cancro colorettale, specialmente considerando la loro possibile tossicità gastrointestinale.

Referenze

1. Sandler RS et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas in Patients with Previous Colorectal Cancer. N Engl J Med 2003 Mar 6; 348: 883-890
2. Baron JA et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. N Engl J Med 2003 Mar 6; 348: 891-899
3. Chan A.T. et al. A Prospective Study of Aspirin Use and the Risk for Colorectal Adenoma
Ann Intern Med 2004, Feb 3; 140:157-166
4. Asano TK et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas.Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004079.
5. Chan AT et al. Long-term Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Colorectal Cancer. JAMA 2005 Aug 24; 294:914-923.
6. Flossmann E et al. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. Lancet 2007 May 12; 369:1603-1613
7. U.S. Preventive Services Task Force. Routine Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for the Primary Prevention of Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2007 March 6; 146:361-364
8. Cole BF et al. Aspirin for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas: Meta-analysis of the Randomized Trials. Journal of the National Cancer Institute 2009 Feb 18; 101:256-266