

Uso de aspirina después de cáncer colorrectal

Aspirin use and survival after diagnosis of colorectal cancer. JAMA 2009;302:649-658.

Abstract copyright © American Medical Association. All rights reserved. Used with permission.

CHAN AT, OGINO S, FUCHS CS.

Nivel de Evidencia: II-2

Contexto. Aspirina reduce el riesgo de neoplasia colorrectal en estudios randomizados e inhibe el crecimiento tumoral y metástasis en modelos animales. Sin embargo, la influencia de la aspirina en la sobrevida y después del diagnóstico de cáncer colorrectal no se conoce.

Objetivo. Examinar la asociación entre uso de aspirina después de diagnóstico sobre cáncer colorrectal específico y supervivencia en general.

Diseño. Lugar y participantes. Estudio prospectivo de cohorte de 1.279 hombres y mujeres diagnosticados con cáncer colorrectal estadios I, II, o III. Los participantes fueron reclutados en 2 cohortes de profesionales de la salud a través de la nación en 1980 y 1986 previo al diagnóstico y fueron seguidos hasta Junio 1 de 2008.

Resultados. Después de un promedio de seguimiento de 11.8 años, hubo un total de 193 muertes (35%) y 81 muertes específicas por cáncer colorrectal (15%) entre 549 participantes quienes regularmente usaron aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal, comparado con 287 muertes totales (39%) y 141 muertes por cáncer colorrectal específico (19%). Entre 730 participantes que no usaron aspirina. Comparadas con las no usuarias, las participantes que regularmente usaron aspirina después del diagnóstico experimentaron un RR multivariable para mortalidad específica para cáncer colorrectal de 0.71 (IC 95%, 0.56-0.95) y para mortalidad global de 0.79; (IC 95%, 0.65-0.97) entre 719 participantes quienes no usaron aspirina antes del diagnóstico, el uso de aspirina indicado después del diagnóstico se asoció con un RR multivariable para mortalidad específica

por cáncer colorrectal de 0.53; (IC 95%, 0.33-0.86).

Entre 459 participantes con cánceres colorrectales que fueron aseguibles para estudios inmuno histoquímicos, los efectos de la aspirina diferían significativamente de acuerdo a la expresión de ciclo oxigenasa 2(COX-2) (p para interpretación =.04). Uso regular de aspirina después del diagnóstico se asoció con bajo riesgo de mortalidad específica por cáncer de colon entre participantes en quienes tumores primarios sobre expresaron COX-2 (RR multivariable, 0.39; IC 95%, 0.20-0.76). Mientras el uso de aspirina no se asoció con bajo riesgo en aquellos con tumores primarios con débil o ausente expresión (RR multivariable, 1.22; IC 95%, 0.36-4.18).

Conclusiones. El uso regular de aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal se asocia a más bajo riesgo de mortalidad global y específica para cáncer colorrectal, especialmente en aquellos individuos con tumores que sobre expresan COX-2.

Comentario. El concepto de usar aspirina para prevenir cáncer viene desde los 1970 cuando se observaron altos niveles de prostaglandinas en tumores de colon, mamas y pulmón. La sangre venosa drenada de esos tumores tenía más altos niveles de prostaglandinas cuando los tumores eran grandes e invasivos. Muchos experimentos se hicieron con una gran variedad agentes no esteroideos (pero con dosis mayores a las usadas en el cuidado de los pacientes) para determinar si ello podía inhibir químicamente el crecimiento y el tamaño de los tumores inducidos químicamente en roedores.

Aunque estos tumores inducidos químicamente no se metastasiaban en el mismo grado

que los tumores humanos, estos estudios dieron inicio a estudios experimentales posteriores para cáncer de colon.

La aspirina es un inhibidor de síntesis de prostaglandinas mediados por COX. La enzima COX-1 gobierna la producción de prostaglandinas fisiológicamente importantes (flujo sanguíneo y hemodinámicas) y protección de mucosa gástrica (flujo sanguíneo gástrico, regulación de ácido, óxido nítrico, y secreción de moco) mientras la enzima COX-2 se amplifica durante las reacciones inflamatorias y gobierna la producción de prostaglandinas relacionadas con la inflamación. En células como las plaquetas, donde no hay la capacidad de renovar la enzima COX-1, la aspirina bloquea la producción de prostaglandinas durante la vida de la plaqueta. Ésta forma la base de la acción antitrombótica cardioprotectora de la aspirina. Los efectos de la aspirina en la enzima COX-2 resultan en productos que tienen propiedades antiinflamatorias. Aunque la COX-1 es un componente constitutivo de la célula, COX-2 es inducido en las células de cáncer de colon y múltiples estudios han mostrado que una gran proporción de células de cáncer de colon expresan COX-2 en la superficie. Inhibidores selectivos de COX-2 se han desarrollado debido a los severos efectos gastrointestinales (GI), de la aspirina.

Había esperanzas de que esos inhibidores COX-2 específicos podían prevenir la formación de adenomas premalignos de colon. Los inhibidores COX-2, sin embargo, se les encontró serios efectos secundarios. Por ejemplo el celecoxib mostró un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares serios en una forma relacionada con la dosis cuando se usó en un estudio de prevención de adenomas colorrectales, y se recomendó la suspensión temprana de la droga. La aspirina es un inhibidor de la expresión COX-2 a bajas dosis y por lo tanto se consideró una medicación buena candidata para la así llamada quimioprevención contra el cáncer de colon.

El Women's Health Initiative no mostró beneficios para las mujeres reclutadas tomando aspirina antes del diagnóstico- esto es, no fue quimioprotectora para la prevención de un cáncer inicial.

El estudio Physicians'Health mostró el mismo efecto. En el Reino Unido, sin embargo, el estudio British Doctors Aspirin y el United Kingdom Transient Ischemic Attack Aspirin demostraron una reducción significativa en el riesgo de cáncer colorrectal. La diferencia entre estos estudios, se piensa está relacionada con la dosis de aspirina usada. En los estudios de USA, la dosis fue 50 mg y 162.5 mg diarios, mientras la dosis en Reino Unido fue de 500 mg y 300 mg a 1200 diarios.

Chan y col. reportaron que, para pacientes que habían tenido cáncer de colon, la aspirina es quimioprotectora después de que el diagnóstico estaba hecho. Estos autores evaluaron los efectos a largo plazo de uso de aspirina entre pacientes quienes se reclutaron en el estudio Health y en el estudio Professionals Follow Up. Ellos obtuvieron 76 especímenes de cáncer de colon estado I, II y III en 16 años de seguimiento en un estudio y 58% de los casos de un segundo estudio. Analizaron la expresión de COX-2 en esos tumores. En una evaluación previa, encontraron que el riesgo de cáncer colorrectal se redujo en los cánceres COX-2 positivos pero no en los COX-2 negativos. En este estudio, el beneficio del uso de aspirina después del diagnóstico apareció confinado a esas personas con tumores primarios COX-2 positivos. Ellos también buscaron si la sobrevida se mejoró con tratamiento con aspirina después del diagnóstico y encontraron que se asoció con disminución de la mortalidad asociada con expresión de COX-2.

A estos pacientes no se les pidió que tomaran aspirina- ellos lo determinaron por sí mismos reportando cuestionarios; por lo tanto no fue un estudio prospectivo, randomizado dobleciego. Interesantemente entre estos pacientes quienes tomaron aspirina antes del diagnóstico de cáncer, la continuación de la aspirina no prolongó su longevidad. Los autores determinaron que el uso regular de aspirina después del diagnóstico de cáncer colorrectal estaba asociado con disminución de la recurrencia.

¿Representan estos estudios toda la población, indicando que podemos trasladar esta información al uso diario de nuestros pacientes? La población estudiada se compuso de profesionales que habían participado en un estudio a largo

plazo y habían sido evaluados antes del estudio por su cooperación dentro de los lineamientos del estudio. La aspirina no es una medicación benigna. Tiene potenciales consecuencias significativas en el tracto GI con el uso a largo plazo, como sangrados, contracturas, dispepsia y colitis. Estos hallazgos no están confinados a la mucosa gástrica pero pueden encontrarse en todo el tracto gastrointestinal. Al menos 10% a 20% de los pacientes que usan NSAIDs desarrollan síntomas. Los estudios que han evaluado los efectos de la aspirina en el desarrollo de cáncer de colon han durado por lo menos 20 años. El largo período del estudio se relacionó con el largo intervalo de tiempo para el desarrollo de adenomas en la tradicional secuencia de adenoma carcinoma, más de 10 años.

Entonces, el uso de aspirina como quimioterapia expone al paciente a muchos años de potenciales complicaciones GI.

Se recomienda antes del inicio de tratamientos a largo plazo con aspirina o NSAID que se debe estratificar el riesgo cardiovascular y GI (ver la excelente revisión de Gupta y Eisen 2009¹). Si el paciente es positivo para H. Pylori, entonces debe ser primero tratado con antibiótico e inhibidores de la bomba de protones. Aumentar la dosis es aumentar el riesgo de un evento adverso, siendo las personas mayores las de mayor riesgo.

Sulindac, que primariamente inhibe COX-2, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para pacientes con poliposis adenomatosa familiar en la cual los estudios han mostrado que esta medicación reduce el número y tamaño de los pólipos adenomatosos en pacientes quienes han tenido colectomía con anastomosis iliorrectal. Poliposis de mayor grado también disminuyó significativamente.

Una segunda vía de cáncer colorrectal fue descrita, primero en los 1990 que está relacionada con adenomas aserrados. Estos pólipos a menudo se encuentran en el lado derecho del colon, más frecuentes en mujeres, y crecen más rápidamente en comparación con los adenomas tradicionales. Un total de 100% de esos tumores se reporta que expresan MUC6² relacionada con mucina gástrica. Podría ser interesante saber si los cánceres colorrectales que no responden a la aspirina estaban en este grupo. Los

adenomas aserrados pueden tener mutaciones BRAF, un alto grado de inestabilidad microsatélite, y un amplio promotor de metilación. Este último grupo tiene una relación inversa con sobre expresión de COX-2 y se espera que no responda al tratamiento con aspirina. Entonces la inhibición COX-2 puede no jugar un papel tan grande en las etapas iniciales de la formación de los pólipos en la vía de los aserrados. Aunque el número de estudios es limitado, un estudio de cáncer colorrectal vs. cáncer de colon mostró que hubo una fuerte correlación inversa con expresión de COX-2 y cáncer colorrectal en caucásicas y una relación inversa muy débil en afroamericanas³. Las afroamericanas son más propensas a desarrollar cáncer de colon y su mortalidad es más alta, por lo que este es un hallazgo interesante. También se podría esperar que estas neoplasias no respondieran a la inhibición COX-2 en estados tempranos de la tumorigénesis. Se necesita más información acerca de las características moleculares de estos tumores.

En resumen, ciertamente aún no tenemos la bolita mágica para prevenir el cáncer de colon con quimioterapia. La tasa de éxito usando aspirina es menos del 50% para protección de cáncer de colon. Tenemos algunos indicios de que puede ser posible si se desarrollan otros agentes. Uno de ellos es un donante de óxido nítrico (ON) una modificación de la aspirina, NCX 4016. Este novedoso NSAID donante de ON promete pasar las limitaciones de los no esteroideos tradicionales. La aspirina con una molécula covalente de ON pegada es 1.000 veces más efectiva inhibiendo el crecimiento celular que la aspirina sola en la prevención de cáncer de colon. El ON protege la mucosa gástrica de la injuria de la aspirina reduciendo la isquemia microvascular, sosteniendo los mecanismos de defensa y llevando a una disminución del sangrado GI alto. Esto es verdad en estudio in vivo e in vitro. En animales, NCX 4016 han mostrado ser seguros y efectivos en cirrosis, artritis, diabetes, y animales viejos⁴. ON-aspirina también ha sido probada en ensayos clínicos.

Michelle Inkster, MD, PhD

Department of Gastroenterology and Hepatology
Cleveland Clinic Cleveland, OH

Referencias

1. Gupta M, Eisen GM. NSAIDS and the gastrointestinal tract. *Curr Gastro Reports* 2009;11:345-353.
2. Owens SR, Chiosea SI, Kuan SF. Selective expression of gastric mucin MUC6 in colonic sessile serrated adenoma but not in hyperplastic polyps aids in morphological diagnosis of serrated polyps. *Mod Pathol* 2008;21:660-669.
3. Kim S, Martin C, Galanko J, Woosley JT, Schroeder JC, Keku TO, Satia JA, Halubi S, Sandler RS. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and distal bowel cancer in whites and African Americans. *Am J Epidemiol* 2008;68:1292-1300.
4. Bolla M, Momi S, Gresele P, Del Soldato P. Nitric oxide-donating aspirin (NCX 4016): an overview of its pharmacological properties and clinical perspectives. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:145-154.