



ONCO Bulletin



ASPIRINA A BASSO DOSAGGIO E PREVENZIONE DEL TUMORE DEL COLON-RETTO: I RISULTATI INCORAGGIANTI DI UNO STUDIO DI COORTE NAZIONALE

Amalia Forte, Ph.D.

Il tumore del colon-retto è costituito dalla proliferazione incontrollata delle cellule della mucosa che riveste l'ultima parte dell'intestino¹ e attualmente rappresenta la terza neoplasia al mondo per tasso di incidenza e la seconda per tasso di mortalità, con un carico notevole a livello individuale e dei sistemi sanitari².

Per quanto riguarda l'Italia, secondo l'ultimo rapporto dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), il tumore del colon-retto rappresenta la terza neoplasia negli uomini e la seconda nelle donne, con una stima per l'anno 2023 di 50.500 nuovi casi (26.800 negli uomini e 23.700 nelle donne), in crescita rispetto al 2022³.

Le strategie di salute pubblica finalizzate alla riduzione del carico di questa patologia sono basate essenzialmente sullo sviluppo di programmi di screening per la prevenzione e l'iden-

tificazione precoce del tumore del colon-retto e l'aumento della consapevolezza dei **fattori e degli stili di vita che aumentano il rischio di tale neoplasia**, tra cui sedentarietà, sovrappeso, obesità, consumo di alcol, fumo, cattive abitudini alimentari (ad es. eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati), presenza di malattia di Crohn o di rettocolite ulcerosa, suscettibilità ereditarie (2-5%)^{1,2}.

Con particolare riferimento all'Italia, i programmi di screening attualmente offerti dal Sistema Sanitario Nazionale prevedono l'invito attivo ogni 2 anni dei cittadini di età compresa tra i 50 e i 69 anni (in alcune Regioni fino ai 74 anni) all'esecuzione del test per valutare la presenza di sangue occulto nelle feci, al fine di individuare eventuali polipi o adenomi (responsabili spesso del sanguinamento) prima che possano eventualmente degenerare in un cancro, o forme tumorali in una fase precoce in cui

è possibile intervenire più efficacemente e con meno complicazioni. Nel caso di positività al test del sangue occulto nelle feci, i programmi di screening prevedono, come esame diagnostico di approfondimento, l'esecuzione di una colonscopia che permette di esaminare l'intero colon-retto¹.

Nel contesto della prevenzione del tumore del colon-retto, anche la chemioprevenzione può rappresentare una strategia per inibire, rallentare o invertire il processo di carcinogenesi.

Studi osservazionali e sperimentazioni cliniche randomizzate precedenti hanno indicato l'aspirina come un agente particolarmente promettente per la prevenzione del tumore del colon-retto. Altri studi, spesso caratterizzati da incertezze e limiti, non hanno invece confermato l'associazione tra assunzione preventiva di aspirina e prevenzione del tumore del colon-retto. Uno studio da poco pubblicato su *American Journal of Gastroenterology* a firma di Nasifi S et al., che ha visto la collaborazione del National Institute of Public Health e dell'Università di Oslo, Norvegia, assieme all'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano, ha investigato l'associazione tra l'assunzione di bassi dosaggi di aspirina e i livelli di rischio di tumore del colon-retto in un'ampia coorte nazionale norvegese².

In maggior dettaglio, lo studio è stato condotto su oltre 2 milioni di soggetti di età pari o superiore a 50 anni, residenti in Norvegia per almeno 6 mesi nel periodo 2004-2018. I dati per i soggetti coinvolti e relativi a prescrizione di farmaci, fattori sociodemografici e insorgenza di tumori sono stati estratti dai relativi registri nazionali. L'associazione tra utilizzo di aspirina a basso dosaggio (prescritta ai soggetti di età >50 anni essenzialmente per la prevenzione primaria di eventi cardiovascolari) e rischio di tumore del colon-retto è stata stimata tramite modelli di regressione di Cox multivariata. Gli autori hanno inoltre calcolato il numero di casi di tumore del colon-retto potenzialmente evitati grazie all'uso di aspirina a basso dosaggio.

I soggetti sono stati seguiti nel corso di un follow-up mediano della durata di 10,9 anni, durante i quali il 26,5% dei soggetti ha utilizzato aspirina a basso dosaggio e l'1,8% ha ricevuto una diagnosi di tumore del colon-retto.

Questi i risultati principali dello studio:

- l'uso dell'aspirina rispetto al non averla mai usata è stato associato a un minor rischio di tumore del colon-retto (Hazard ratio [HR]=0,87, intervalli di confidenza [IC] al 95% 0,84-0,90).
- L'associazione tra uso dell'aspirina a basso dosaggio e rischio di tumore del colon-retto si è rivelata più forte per le forme più avanzate del tumore. In particolare, è stata più evidente per il tumore del colon-retto metastatico (HR=0,79; IC al 95% 0,74-0,84) rispetto a quello localmente avanzato (HR=0,89; IC al 95% 0,85-0,92) e localizzato (HR=0,93; IC al 95% 0,87-1,00; $P_{\text{eterogeneità}}=0,001$).
- È stato anche evidenziato un trend significativo tra la durata dell'uso di aspirina a basso dosaggio e il rischio di tumore del colon-retto: HR=0,91 (IC al 95% 0,86-0,95) per un uso <3 anni, HR=0,85 (0,80-0,91) per un uso ≥3 e <5 anni, e HR=0,84 (0,80-0,88) per ≥5 anni di uso rispetto al non averla mai usata ($P_{\text{trend}} < 0,001$).
- Gli autori dello studio hanno infine stimato che l'uso di aspirina ha evitato 1073 casi di tumore del colon-retto (IC al 95% 818-1338) nel periodo dello studio.
- L'associazione tra assunzione di aspirina a basso dosaggio e riduzione del rischio di tumore del colon-retto si è rivelata simile in soggetti di sesso maschile e femminile, in soggetti di età inferiore o superiore ai 70 anni e per tumori del colon prossimali, distali e del retto.
- Infine, l'assunzione di compresse di aspirina da 160 mg è risultata essere associata a una maggiore riduzione del rischio di tumore del colon-retto rispetto all'assunzione di compresse da 75 mg.

In base ai risultati fin qui riassunti, si può concludere che nella coorte nazionale norvegese presa in considerazione, l'uso di aspirina a basso dosaggio è risultato essere stato associato a un minor rischio di tumore del colon-retto.

La numerosità dei soggetti analizzati e la durata dello studio condotto da Nasifi S et al. hanno consentito una stratificazione in base alle caratteristiche sociodemografiche dei pazienti e alle caratteristiche del tumore del colon-retto, oltre a una va-

lutazione dei differenti dosaggi e durata di assunzione dell'aspirina. I possibili **meccanismi d'azione alla base dell'effetto protettivo dell'aspirina a basso dosaggio nei confronti del tumore del colon-retto sono diversi**. Tra questi, è stato ipotizzato che l'aspirina sia in grado di bloccare la forma mutata del gene APC (acronimo che indica *adenomatous polyposis coli*, ovvero poliposi adenomatosa del colon). APC è un gene oncosoppressore le cui mutazioni sono responsabili del 70-90% dei casi di poliposi adenomatosa familiare, una patologia caratterizzata dallo sviluppo di centinaia di polipi precancerosi che possono portare a tumore del colon-retto se non trattati⁴.

Il blocco del gene APC mediato dall'aspirina porta all'inibizione del pathway KRAS e conseguentemente al blocco della formazione di polipi adenomatosi. Un'altra possibile spiegazione dell'associazione tra assunzione di aspirina a basso dosaggio e riduzione del rischio di tumore del colon-retto, in particolare per l'efficacia nei confronti dei tumori in fase più avanzata, è basata sul meccanismo d'azione antiplastrinico dell'aspirina.

Questo farmaco antinfiammatorio non steroideo infatti inibisce irreversibilmente l'enzima ciclossigenasi (COX), portando alla riduzione dei livelli di prostaglandina E2 e all'inibizione della proliferazione cellulare, dell'infiammazione e dell'angiogenesi nei tumori già formati. In alternativa, è stato ipotizzato che l'assunzione di aspirina aumenti la probabilità di sanguinamento di eventuali adenomi presenti, portando ad un maggior ricorso alla colonscopia e conseguentemente alla rimozione degli adenomi stessi e di altri possibili precursori del tumore del colon-retto.

Si è infine ipotizzato che i soggetti che assumono aspirina a basso dosaggio tendono a far maggior ricorso al medico in caso di disagio a livello del tratto gastrointestinale, aumentando così la possibilità di fare ricorso a screening per il tumore del colon-retto e a una eventuale diagnosi precoce.

Saranno necessarie ulteriori sperimentazioni cliniche randomizzate per confermare i risultati incoraggianti di questo studio di coorte osservazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=5541&area=tumori&menu=screening>
2. Nafisi S, Støer NC, Veierød MB, et al. Low-dose aspirin and prevention of colorectal cancer: evidence from a nationwide registry-based cohort in Norway. *Am J Gastroenterol*. 2024 Feb 1. doi: 10.14309/ajg.0000000000002695
3. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2023/12/2023_AIOM_NDC-web.pdf
4. Lanas A, Tacconelli S, Contursi A, et al. Biomarkers of Response to Low-Dose Aspirin in Familial Adenomatous Polyposis Patients. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 25; 15 (9): 2457. doi: 10.3390/cancers15092457.