

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VI

Novembre 2003

numero 9

APPUNTI DI TERAPIA

L'aspirina nella prevenzione degli adenomi del colon e del retto

a cura di Giorgio Bartolozzi

Questo insieme di studi clinici e di commenti riguarda un problema (la prevenzione del cancro colorettale) che interessa la pediatria solo marginalmente. Esso tuttavia si presta, come esempio, a dimostrare una volta ancora l'importanza dell'applicazione delle regole dell'Evidence Based Medicine per interpretare bene un risultato e soprattutto per fornire al medico pratico gli elementi base per esercitare al meglio la propria professione. Per combattere il cancro del colon e del retto di recente è stata sollevata l'attenzione sulla possibilità della chemioprevenzione. Fra i tanti farmaci che vengono studiati, l'aspirina sembra avere la migliore posizione: Un effetto dell'aspirina è biologicamente plausibile; l'aspirina determina in parte l'inibizione della cicloossigenasi-2, un enzima che si trova nel cancro colon-rettale. Studi epidemiologici hanno dimostrato una riduzione del 40-50% nel rischio di neoplasia del colon-retto. In pazienti con poliposi familiare, il sulindac (strettamente correlato all'indometacina, in commercio in Italia sotto il nome di Algocetil, Clinoril e Sulen) e il celecoxib (specifici inibitori della cicloossigenasi-2) hanno ridotto il numero e la grandezza dei polipi adenomatosi. Tuttavia l'uso dell'aspirina negli umani non ha dimostrato nessuna riduzione nell'incidenza del cancro colonrettale sia in uno studio durato 5 anni che in uno durato 12 anni. E' tuttavia difficile eseguire prove cliniche definitive con l'aspirina o con altri FANS per la prevenzione primaria o secondaria del cancro colorettale, perché sono necessari un grandissimo numero di soggetti e osservazioni prolungate nel tempo. Tuttavia, poiché si pensa che lo sviluppo di molti cancri del colon-retto seguano il passaggio dall'adenoma al carcinoma, una prova clinica nella quale l'aspirina riduca la percentuale d'insorgenza di ricorrenza di adenomi può dimostrare indirettamente la sua efficacia. Due studi sono stati condotti per valutare questa possibilità. In uno studio (**Sandler R.S., Hallabi S., Baron J.A. et al. – A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer – N Engl J Med 2003, 348:883-90**) 635 pazienti, che erano stati trattati per cancro colorettale furono assegnati a un gruppo che ricevette 325 mg di aspirina enteroprotetta al giorno o a un gruppo placebo. Il trattamento durò 31 mesi: uno o più adenomi vennero riscontrati nel 17% dei

pazienti trattati con aspirina e nel 27% del gruppo placebo ($P=0,004$). Nonostante una riduzione nel numero degli adenomi nel gruppo trattato, la loro grandezza media non variò significativamente nei due gruppi, né la proporzione di pazienti con adenomi avanzati. La dimostrazione di un nuovo polipo nel gruppo aspirina, in confronto al gruppo placebo fu dello 0,64, indicando che l'aspirina ritarda lo sviluppo degli adenomi (**Imperiale T.F. - Aspirin and the prevention of colorectal cancer – N Engl J Med 2003, 348:879-81**). Nell'altro studio (**Baron J.A., Cole B.F., Sandler R.S.W. et al. -. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas – N Engl J Med 2003, 348:891-9**) 1.121 pazienti, che erano stati operati di asportazione di adenoma, vennero assegnati a caso a un gruppo che ricevette 81 mg di aspirina al giorno, a un gruppo che ricevette 325 mg di aspirina al giorno o infine a un gruppo placebo. La durata media del trattamento fu di 33 mesi. L'incidenza di uno o più adenomi fu del 47% nel gruppo placebo, del 38% nel gruppo trattato con 81 mg di aspirina e del 45% nel gruppo trattato con 325 mg di aspirina. Tumori avanzati vennero trovati nel 12,9% del pazienti del gruppo placebo, nel 7,7% di quelli del gruppo che ricevette 81 mg al giorno e nel 10,7% fra quelli del gruppo che venne trattato con 325 mg al giorno. Per tumori in stadio avanzato (almeno 1 cm di diametro, o con aspetto tubulovilloso e villosa, o con grave displasia o con cancro invasivo) il rispettivo rischio relativo fu di 0,59 e di 0,83. La percentuale di ricadute di adenoma fu significativamente più bassa nel gruppo che prendeva le dosi più basse, ma per ragioni non chiare, le dosi più alte di aspirina non ridussero significativamente la percentuale di ricadute. Queste pubblicazioni indicano che l'aspirina riduce il rischio di adenomi ricorrenti in soggetti con una storia di cancro colorettale o di adenoma. L'aspirina allora deve essere raccomandata per la chemioprevenzione secondaria nelle persone con storia di neoplasia colorettale o per la prevenzione primaria nel 90% delle persone di 50 o più anni che sono considerate a rischio di cancro colorettale? Questa questione richiede un'attenta valutazione dell'importanza clinica del rischio, della durata del trattamento e della grandezza della protezione (e dei pericoli) dell'aspirina. D'altra parte poiché la sorveglianza endoscopica della neoplasia ricorrente porta al riconoscimento e alla rimozione della maggior parte o di tutti i tumori, il vero beneficio clinico, evitare o ritardare la polipectomia una volta su 10-19 persone trattate con aspirina, sembra essere molto piccolo. **Stime dei numeri necessari per trattare di alcuni benefici e dei pericoli dell'aspirina ***

Prognosi	Numeri necessari per trattare	Durata del trattamento **
Prevenzione secondaria		
Ricaduta di un adenoma di una qualsiasi grandezza	10	31 mesi
Ricaduta di un tumore avanzato	19	33 mesi
Prevenzione primaria		
Qualsiasi evento riferibile a una malattia coronaria cardiaca ***	50-250	5 anni
Cancro coloretale	471-962	> 5 anni
Morte per cancro coloretale	1250	10-20 anni o più
Effetti collaterali		
Emorragia gastrointestinale	100	26-28 mesi
Emorragia grave gastrointestinale	300-800	4-6 anni
Stroke emorragico	800	4-6 anni
Stroke		

emorragico

800

4-6 anni

* Il numero necessario per trattare è il contrario della differenza fra i due rischi assoluti. La prevenzione secondaria si riferisce alla prevenzione degli eventi in persone con una storia di adenoma o di cancro coloretale. La prevenzione primaria si riferisce alla prevenzione degli eventi in persone senza una storia di adenoma o di cancro coloretale. ** Tutti i valori sono medie, eccetto la durata del trattamento per adenoma ricorrente, che è il valore della mediana *** Gli eventi includono l'infarto del miocardio non fatale e la morte per malattia coronaria di cuore.

E' inoltre necessario tener conto degli effetti negativi dell'aspirina sia nel senso di emorragie gastrointestinali che di stroke emorragico. Viene concluso che, sebbene l'aspirina possa avere un qualche beneficio nella prevenzione del cancro coloretale, essa non può ancora essere raccomandata per questa specifica indicazione e non deve essere considerata come un sostituto dello screening e della sorveglianza. D'altra parte la determinazione se l'aspirina abbia un ruolo nel prevenire il cancro coloretale deve derivare dai risultati clinici, rivolti a determinare se essa può essere usata per ridurre la frequenza richiesta o l'intensità dello screening e della sorveglianza.