

Jacopo Demurtas, Alessandro Fillippi[†], Damiano Parretti, Andrea Salvetti

Medici di Medicina Generale, SIMG

Oltre la prevenzione cardiovascolare: le nuove frontiere dell'aspirina L'ASA in prevenzione cardio-oncologica

Ne ha fatta di strada l'acido acetilsalicilico (ASA) dalla sua scoperta a oggi.

La corteccia del salice (*salix alba*) era già nota nell'antichità per le sue proprietà analgesiche e antipiretiche.

Le origini dell'ASA si perdono nella notte dei tempi e le prime descrizioni dell'utilizzo della *salix alba* (da cui si otteneva l'acido salicilico) si trovano nel Papiro di Ebers e risalgono a 2000 anni a.C.

Lo stesso Ippocrate (460-377 a.C.), padre della medicina, avrebbe suggerito rimedi a base di salice.

Troviamo infatti segnalata nei suoi scritti ("Corpus Hippocraticum", V secolo a.C.) l'azione analgesica della linfa estratta dalla corteccia di salice.

Anche ai giorni nostri, nelle zone rurali della Grecia, i contadini masticano la corteccia del salice per i suoi effetti analgesici e febbrifughi.

Dopo i secoli bui e dopo un periodo di scarso utilizzo, la fortuita ri-scoperta nel XVIII secolo delle sue virtù a opera di Edward Stone e nel 1874 la stabilizzazione dell'acido salicilico mediante acetilazione a opera di Hoffman nei laboratori della Bayer, che certificava la nascita dell'ASA e la sua definitiva commercializzazione¹.

All'acido salicilico è sempre stata riconosciuta, in 4000 anni di storia e più, notevole poliedricità.

Questo "arzilla vecchietto" sembra avere ancora alcuni assi nella manica, che, se confermati dalle ricerche degli ultimi tempi,

apriranno le porte a una nuova frontiera di utilizzo dell'ASA.

L'ASA in Italia viene soprattutto utilizzato in prevenzione cardiologica, nello specifico in prevenzione primaria e secondaria, purché vengano soddisfatti determinati requisiti.

Le indicazioni, attualmente riportate in scheda tecnica, consentono l'utilizzo dell'ASA in prevenzione secondaria in:

1. *prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori*:
 - dopo infarto del miocardio;
 - dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA);
 - in pazienti con angina pectoris instabile;
 - in pazienti con angina pectoris stabile cronica;
2. *prevenzione della ri-occlusione dei bypass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA)*;
3. *prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV) nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.*

Inoltre, consentono l'utilizzo in prevenzione primaria degli eventi CV nei pazienti con: *rischio elevato di un primo evento CV maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità - ISS).*

Owero in quei pazienti in cui per una com-

binazione di sesso, età, abitudine al fumo, ipertensione, ipercolesterolemia e diabete, si preveda nei prossimi 10 anni un evento CV. In base ai dati dell'ISS, circa il 4% della popolazione tra i 30 e i 65 anni presenta un rischio CV > 20% a 10 anni: individuare questi soggetti è semplice anche nell'ambito della normale pratica clinica e può rappresentare un'importante opportunità per tutelare la salute di molti dei nostri pazienti².

Un recente documento pubblicato dall'*European Society of Cardiology* (ESC) suggerisce un approccio in 2 step al trattamento di pazienti con ASA in prevenzione primaria.

Occorre inizialmente considerare la candidatura del paziente al trattamento in base allo score locale del rischio di eventi CV maggiori a 10 anni (morte, infarto e ictus). I pazienti candidabili saranno quelli con un rischio a 10 anni superiore al 20% e quelli con un rischio compreso tra il 10 e il 20% verranno considerati "potenzialmente candidabili".

Il secondo step consisterà nella valutazione della sicurezza del trattamento nei pazienti ritenuti candidabili e potenzialmente candidabili. Viene presa in considerazione la storia di sanguinamenti non da causa reversibile, valutate le terapie concomitanti che possono aumentare il rischio di sanguinamento e, in assenza delle condizioni sopraindicate, ai pazienti con rischio superiore al 20% a 10 anni potrà essere somministrato ASA a

basse dosi (in Italia solo la dose da 100 mg è indicata in prevenzione primaria).

Per i pazienti con rischio compreso tra 10 e 20% sarà necessario un approccio diverso, andando a valutare per ciascun paziente la familiarità per neoplasie gastrointestinali (soprattutto carcinoma del colon retto), le preferenze e le aspettative del paziente, per decidere se sottoporlo o meno a terapia con ASA a basse dosi³.

Allo stato attuale delle conoscenze, l'ASA agisce inibendo le ciclossigenasi 1 e 2 (COX1 e 2) e la produzione di trombossano A2 (TXA2) e prostaglandine (PG), con il blocco temporaneo dell'aggregazione piastrinica. La ridotta aggregabilità delle piastrine è responsabile sia dei benefici documentati a livello del sistema CV, sia dell'aumento del rischio di sanguinamento, principale effetto collaterale dell'utilizzo dell'ASA a lungo termine.

Recenti studi hanno evidenziato che l'ASA avrebbe anche un ruolo protettivo nei confronti dei tumori, espletando la sua azione su complessi meccanismi di trasduzione del segnale a livello molecolare coinvolti nei processi di crescita cellulare, migrazione, invasione, inibizione dell'apoptosi e promozione dell'angiogenesi⁴.

Infatti, l'inibizione mediata dall'ASA andrebbe ad agire, ad esempio, sulla ciclina D e sul bcl2, con inibizione della crescita e proliferazione, sul VEGF (*vascular endothelial growth factor*) bloccando i meccanismi di neoangiogenesi tumorale⁵.

Inoltre, la stessa inibizione dell'aggregazione piastrinica giocherebbe un ruolo importante nei processi che generano e accompagnano il processo di metastatizzazione. In particolare sembra che nel corso del processo di diffusione a distanza le piastrine circondino le cellule tumorali impedendo il loro riconoscimento da parte delle difese immunitarie dell'organismo, favorendo così la colonizzazione di altri tessuti e l'ASA, inibendo il processo di aggregazione piastrinica, faciliterebbe l'espulsione delle cellule atipiche.

Molti studi retrospettivi sull'utilizzo dell'ASA a basso dosaggio in prevenzione CV hanno evidenziato anche una diminuzione della mortalità per tumori nelle categorie di pazienti trattate, il che ha fatto supporre un ruolo protettivo dell'ASA e, quindi, un

suo potenziale utilizzo nella prevenzione oncologica.

Sulla base di questi risultati sono state eseguite delle metanalisi dei lavori pubblicati, che hanno valutato la mortalità per tumore nei gruppi di pazienti in trattamento con ASA^{6,7}.

I risultati sono sorprendenti in quanto dai dati riportati da queste revisioni è possibile stimare che nei gruppi di pazienti che hanno assunto ASA quotidianamente si registra una riduzione dell'incidenza di nuovi casi cancro (138 eventi evitati ogni 10.000 persone trattate per 10 anni), della mortalità da cancro (84-100 morti da cancro evitate) e del numero di morti non CV (43-91 morti non CV evitate).

L'efficacia sulla mortalità generale non è chiara, ma nei pazienti caratterizzati da un rischio più elevato (mortalità basale 18,6% in 10 anni) i risultati sembrano significativi (137 decessi da ogni causa evitati). Sempre dagli stessi dati emerge che il trattamento è complicato da emorragie clinicamente importanti nella misura di 89 nuovi casi ogni 10.000 persone trattate per 10 anni.

L'analisi di Rothwell et al.⁶ ha mostrato che nei pazienti con durata di trattamento superiore ai 4 anni, è stata ottenuta una riduzione di hazard rate delle morti per cancro pari a 34% a 5 anni con un periodo di latenza dell'effetto sulla riduzione delle morti per cancro diverso a seconda del tumore.

Il medico di medicina generale (MMG) dovrà quindi far presente al paziente, in termini sintetici, ma corretti il possibile effetto benefico di prevenzione oncologica.

Questo potrà:

- rafforzare la motivazione all'uso;
- aiutare a superare le difficoltà legate a effetti collaterali "minori";
- migliorare l'aderenza alla terapia da parte del paziente.

Il MMG nella valutazione del paziente candidato ad ASA in prevenzione CV dovrebbe sapere che i benefici del trattamento oncologico a lungo termine si concretizzeranno in una riduzione dell'11% del rischio di cancro, in una riduzione tra il 15 e il 23% del rischio di morte da cancro, in una riduzione tra l'8 e il 12% del rischio di morte non vascolare. Dovrebbe tuttavia essere informato che le conclusioni di efficacia sulla mortalità da ogni altra causa risultano meno

chiare. L'utilizzo dell'ASA in prevenzione oncologica è particolarmente interessante nei riguardi dei tumori associati a mutazione del PIK3, presenti nel 15-20% dei tumori del colon-retto, come pure nei tumori della mammella, dell'ovaio, dell'endometrio ed epatocellulare⁷.

Il paziente dovrebbe sapere che i benefici del trattamento saranno controbilanciati da un incremento del 52% del rischio di emorragia extracranica e da un incremento del 32% del rischio di emorragia cerebrale; tuttavia in termini assoluti il rischio di base della popolazione trattata viene aumentato dall'ASA solo in modo modesto, eventualmente presente entro i primi 3 anni di terapia.

Al paziente dovrebbe essere spiegato che solo lunghi trattamenti (> 5 anni) comportano riduzione del rischio di morte da cancro e che l'efficacia del trattamento è direttamente proporzionale (almeno per alcuni tumori) alla durata del trattamento stesso e sembrano persistere a lungo, anche 20 anni dopo sospensione della terapia.

I pazienti più anziani (soprattutto di sesso maschile) dovrebbero essere avvisati che potranno essere esposti a un maggior rischio di emorragie.

Non è chiara la dose ottimale di ASA in prevenzione oncologica, ma non esistono probabilmente buoni motivi per preferire dosi superiori a 75-100 mg al giorno.

Deve essere anche chiarito al paziente che l'efficacia sulla mortalità da cancro è stata dimostrata solo per somministrazioni quotidiane (mai a giorni alterni!).

Il rapporto rischio-efficacia dovrebbe essere comunque tarato non solo sulle preferenze del paziente, ma anche sul rischio individuale nei confronti dei vari endpoint, che in seguito a situazioni intercorrenti potrebbe essere molto più elevato di quello della popolazione studiata nei trial (ovviamente un paziente con precedenti di ulcera è molto più predisposto a complicanze emorragiche!).

In sintesi l'approccio più corretto per il MMG allo stato attuale delle cose e alla luce delle più recenti acquisizioni, è quello di *non ignorare il possibile effetto di prevenzione oncologica nel momento in cui valuta il bilancio rischio-beneficio di una*

terapia cronica con ASA. Il MMG dovrà quindi tener presente il rischio di sanguinamento, la necessità in questi casi di prescrizione di un protettore gastrico (anche considerando il sesso e l'età) e tutte quelle caratteristiche che rendono quello specifico paziente idoneo o meno a un trattamento cronico con ASA a basse dosi, tenendo sempre presente che la terapia deve essere *patient tailored* ("cucita sul paziente").

Il fatto che dalle indagini effettuate emerge che solo lunghi trattamenti (> 5 anni) comportano riduzione del rischio di morte da cancro e che l'efficacia della terapia sia

direttamente proporzionale (almeno per alcuni tumori) alla durata del trattamento stesso potrebbe essere utilizzato dal MMG per rinforzare l'aderenza del paziente alla terapia.

Bibliografia

- 1 Diarmuid J. *Aspirina. L'incredibile storia della pillola più famosa del mondo*. Donzelli Editore 2005, pp. IX-313.
- 2 Filippi A. *ASA e prevenzione cardiovascolare*. Rivista SIMG 2014;(4):3-5.
- 3 Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. *Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis*. J Am Coll Cardiol 2014;64:319-27.
- 4 Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. *The role of aspirin in cancer prevention*. Nat Rev Clin Oncol 2012;9:259-67
- 5 Markowitz SD. *Aspirin and colon cancer-targeting prevention?* N Engl J Med 2007;356:2195-8.
- 6 Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, 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.
- 7 Demurtas J, Battaglia A, Cancian M. *L'aspirina ci stupisce ancora?* www.progettoasco.it/laspirina-ci-stupisce/#.VJABTyiFXKQ