

# Aspirina y cáncer de mama ¿Puede la aspirina proteger frente a recurrencias o mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama?

**Lucía Cañamero García.**

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España.

*En este artículo los autores exponen los resultados del ensayo clínico aleatorizado “Alliance (A011502)” sobre el papel de la aspirina frente a placebo como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama.*

*El desarrollo de este ensayo clínico se fundamenta en estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos previos acerca de la terapia con aspirina en enfermedad cardiovascular, en pacientes que habían superado un cáncer de mama, con resultados que sugerían una mejor supervivencia en cáncer de mama entre aquellos pacientes que reciben tratamiento con aspirina de manera regular.*

*Sin embargo, para que la aspirina se pueda convertir en parte de la terapia médica rutinaria en estos pacientes, era crucial llevar a cabo un estudio que evaluara los riesgos y beneficios y, específicamente, el papel de la aspirina en la prevención de recurrencias de cáncer de mama.*

*Todo ello motiva el desarrollo del estudio Alliance, un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado en Estados Unidos y Canadá, que incluyó un total de 3020 participantes que tenían cáncer de mama no metastásico, pero de alto riesgo.*

*El objetivo fue determinar si la aspirina disminuía el riesgo de recurrencias y de enfermedad invasiva en pacientes que habían superado un cáncer de mama.*

Chen WY, Ballman KV, Partridge AH, Hahn OM, Briccetti FM, Irvin WJ, Symington B, Visvanathan K, Pohlmann PR, Openshaw TH, Weiss A, Winer EP, Carey LA, Holmes MD. Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer, The Alliance A011502 Randomized Trial. JAMA, 2024; 331(20): 1714-1721. doi:10.1001/jama.2024.4840. Published online April 29, 2024.

## INTRODUCCIÓN

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) inhiben la producción de prostaglandinas por la enzima ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1 y COX-2). Estudios *in vitro* han demostrado que las células mamarias cancerígenas producen prostaglandinas en mayor cantidad que las células mamarias normales <sup>(2)</sup> y que la aspirina puede inhibir el crecimiento <sup>(3)</sup> y disminuir la invasividad de las células cancerígenas <sup>(4)</sup>, reducir las citoquinas implicadas en el desarrollo de metástasis óseas <sup>(3)</sup> y estimular la respuesta del sistema inmune <sup>(5)</sup>. Estudios en animales han demostrado que existe una actividad aumentada de la COX-2 en las células mamarias cancerígenas metastásicas <sup>(6)</sup>. En modelos animales de ratones COX-2 knockout y ratones wild-type, tratados con aspirina y/o AINEs, se objetivó que tenían un menor crecimiento tumoral <sup>(7)</sup>.

Sobre esta base surge la hipótesis de que el uso de aspirina posiblemente podría aumentar la supervivencia de pacientes con cáncer de mama.

Teniendo en cuenta estos datos preliminares de estudios *in vitro* en modelos animales, distintos autores analizaron los datos procedentes del estudio observacional prospectivo NHS (Nurses' Health Study) llevado a cabo en 2010, obteniendo resultados muy interesantes sobre el potencial de la aspirina para mejorar la supervivencia en cáncer de mama<sup>(8)</sup>. En este estudio, que contaba con datos correspondientes a 4164 enfermeras registradas, con diagnóstico de cáncer de mama en estadios I, II o III entre 1976 y 2002, el uso de aspirina después del diagnóstico se asoció con un menor riesgo de muerte por cáncer de mama. El RR ajustado de muerte (IC 95% para 1, 2-5 y 6-7 días de uso de aspirina a la semana, comparado con la no utilización, fue 1.07 [0,7-1,63], 0,29 [0,16-0,52] y 0,36 [0,24-0,54] respectivamente. No hubo diferencias para la asociación según el estadio, estado menopáusico, índice de masa corporal (IMC) y receptores hormonales. Los resultados fueron similares para la recurrencia a distancia<sup>(8)</sup>.

Además del NHS, múltiples estudios epidemiológicos observacionales y prospectivos han demostrado una asociación entre el uso regular de aspirina y una mejor supervivencia de cáncer mama.

En cuanto a la aspirina y la incidencia de cáncer de mama, no se han encontrado asociaciones tan fuertes como con la supervivencia, únicamente hay algún metaanálisis hasta la fecha, que sí que ha mostrado una reducción del riesgo de incidencia de cáncer de mama con el uso de aspirina<sup>(9-12)</sup>. Parece, por tanto, que la aspirina afecta mayoritariamente a la diseminación metastásica del cáncer de mama, más que al inicio de la enfermedad, de modo que sería más efectiva como tratamiento adyuvante que en prevención primaria.

Disponemos de datos procedentes de ensayos aleatorizados sobre enfermedad cardiovascular, fundamentalmente en pacientes con cáncer colorrectal o en riesgo de desarrollarlo, que han demostrado que la aspirina puede tener un efecto beneficioso a la hora de reducir la incidencia o prevenir la recurrencia de cáncer. Estos estudios han proporcionado evidencia sobre el potencial mecanismo de actuación de la aspirina en la prevención del cáncer, selección de la dosis y toxicidad. Los estudios se han centrado en la prevención de adenomas colorrectales, prevención primaria de cáncer colorrectal y tratamiento adyuvante de cáncer colorrectal y esófago-gástrico, demostrando, en general,

un beneficio con dosis de aspirina de 300 mg al día, argumentando que esta sería la dosis a utilizar en los pacientes con cáncer<sup>(13-16)</sup>.

En contraste con la evidencia disponible en cáncer colorrectal, no se han diseñado hasta la fecha, ensayos aleatorizados sobre la aspirina en el tratamiento del cáncer de mama.

## MÉTODOS Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo Alliance es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, realizado en Estados Unidos y Canadá, que incluyó 3020 participantes que tenían cáncer de mama no metastásico de alto riesgo. Se inscribieron participantes de 534 regiones, desde el 6 de enero de 2017 hasta el 4 de diciembre de 2020, con un periodo de seguimiento que duró hasta el 4 de marzo de 2023.

Los participantes fueron aleatorizados (estratificados por el estado de receptores hormonales [positivos vs negativos], índice de masa corporal [ $\leq 30$  vs  $>30$ ], estadio II vs III, y tiempo desde el diagnóstico [ $\leq 18$  vs  $>18$  meses]) en una proporción 1:1 para recibir 300 mg de aspirina (n=1510) o un placebo equivalente (n=1510), una vez al día.

La variable principal de análisis fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva y, como objetivo secundario, se analizó la supervivencia global de los pacientes.

## RESULTADOS

La mediana de edad de los pacientes fue de 53 años (rango, 23-69 años), con diversidad racial y étnica, siendo el 84.7% de raza caucásica. 16 participantes en el ensayo (0.5%) eran hombres y 3004 (99.5%) eran mujeres. La mediana de IMC fue de 29 (rango, 15-69) y 570 participantes (18.9%) eran mujeres en estado de premenopausia al momento de la aleatorización. La mayoría de los participantes tenían cáncer de alto riesgo: enfermedad invasiva con ganglios positivos (2677 de 3010 [88.9%]), receptores hormonales positivos (2677 de 3020 [88.6%]) o habían recibido quimioterapia (2514 de 3020 [83.2%]). La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el reclutamiento de los pacientes fue de 13.0 meses (rango, 0-226.0 meses).

Aunque el ensayo estaba planificado para que tuviera una duración de 5 años, se suspendió precozmente, después del primer análisis intermedio de seguridad (mediana de seguimiento 33,8 meses, rango 0,1-72,6)

porque los resultados estadísticos indicaron futilidad. En el momento de dicho análisis, se habían recogido 253 eventos de progresión (141 en el grupo de tratamiento con aspirina vs 112 en el grupo placebo), con una *hazard ratio* de 1.27 (IC 95%: 0,99-1,63 [p=0.06]). Todos los eventos de progresión, incluida muerte, progresión invasiva (tanto locorregional como a distancia) y desarrollo de nuevos eventos primarios (excepto cáncer de mama contralateral), fueron numéricamente más altos en el grupo de tratamiento con aspirina, pero las diferencias respecto al grupo placebo, no fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

No hubo diferencia en la supervivencia global de los pacientes (*hazard ratio* 1,19; IC 95%: 0,82-1,72) y el perfil de seguridad de la aspirina fue similar en ambos grupos, con una tasa similar de eventos adversos grado 3 y grado 4. Hubo 275 eventos adversos de grado 3 o superior, 130 (9.3%) en el grupo de aspirina y 145 (10.2%) en el grupo de placebo (Tabla 2). Solo se registraron 35 eventos de grado 4 o superior, 15 (1.1%) en el grupo de aspirina y 20 (1.4%) en el grupo de placebo. En el grupo de aspirina, se produjo 1 evento hematológico de grado 4 (neutropenia), 2 eventos cardíacos de grado 5 (infarto de miocardio y paro cardíaco) y 1 evento vascular de grado 4 (evento tromboembólico), pero no se observaron eventos gastrointestinales de grado 4 o 5. En el grupo de placebo, no se registraron eventos hematológicos, cardíacos, vasculares ni gastrointestinales de grado 4 o superior.

**Tabla 1. Eventos de progresión**

	Aspirina (n=1510)	Placebo (n=1510)
<b>Muerte</b>	<b>12 (0,79%)</b>	<b>4 (2,65%)</b>
<b>Progresión invasiva</b>	<b>104 (6,89%)</b>	<b>89 (5,89%)</b>
<b>Recurrencia locorregional</b>	<b>27 (1,79%)</b>	<b>22 (1,46%)</b>
<b>Recurrencia a distancia</b>	<b>77 (5,10%)</b>	<b>67 (4,44%)</b>
<b>Nuevo evento primario</b>	<b>25 (1,66%)</b>	<b>19 (1,26%)</b>
<b>Cáncer de mama contralateral</b>	<b>2 (0,13%)</b>	<b>7 (0,46%)</b>
<b>TOTAL eventos de progresión</b>	<b>141 (9,34%)</b>	<b>112 (7,4%)</b>

Modificada de Chen WY. et al, 2024 (1)

Tabla 2. Eventos adversos grado 3 o superior

	Aspirina (n=1510)	Placebo (n=1510)
<b>TOTAL de eventos grado <math>\geq 3</math></b>	<b>130 (9,3)</b>	<b>145 (10,2)</b>
Hematológicos	12 (0,9)	14 (1,0)
Cardiacos	10 (0,7)	5 (0,4)
Gastrointestinales	4 (0,3)	11 (0,8)
Musculo-esqueléticos	14 (1,0)	9 (0,6)
Vasculares	25 (1,8)	21 (1,5)
<b>TOTAL de eventos grado 4</b>	<b>15 (1,1)</b>	<b>20 (1,4)</b>
Hematológicos	1 (0,1)	0
Gastrointestinales	0	0
Cardiacos	2 (0,1)	0
Vasculares	1 (0,1)	0

**Modificada de Chen WY. et al, 2024 (1).**

Los datos de eventos adversos se recopilaron a partir de la revisión de registros médicos con la colaboración del médico responsable del paciente. Se clasificaron de acuerdo a la versión 4.03 de los criterios terminológicos comunes para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE).

**COMENTARIO**

El ensayo Alliance es el primer ensayo aleatorizado y controlado con placebo sobre ácido acetilsalicílico en pacientes con cáncer de mama no metastásico de alto riesgo. En base a sus resultados, concluye que la terapia adyuvante diaria con ácido acetilsalicílico no ofrece protección frente a la recurrencia del cáncer de mama ni mejora la supervivencia de estos pacientes en el seguimiento temprano.

Este resultado tan definitivo en cáncer de mama, quizá se deba a factores diferenciadores que tienen que ver con la influencia hormonal en el desarrollo de estos tumores, así como factores fisiopatológicos relacionados con la inflamación y la biología tumoral, ya que contrastan con los obtenidos previamente para el cáncer colorrectal, en los que sí se ha demostrado que la aspirina desempeña un papel importante en la prevención y tratamiento del cáncer.

Los resultados obtenidos en el ensayo Alliance se sustentan en una base más sólida que los datos disponibles previamente en la literatura para cáncer de mama, que sí sugerían eficacia de la aspirina. La Dra. Wendy Y. Chen, del *Dana-Farber Cancer Institute* (Boston, EEUU), principal investigadora del estudio y sus colaboradores, concluyen que a pesar de ser un fármaco prometedor y ampliamente disponible, el ácido acetilsalicílico no se debe, por tanto, pautar de manera rutinaria como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama.

Quizá, pese a los esfuerzos por incluir diversos grupos de pacientes dentro del estudio Alliance, un aspecto "criticable" sea la poca representación de ciertos subgrupos, como algunas minorías raciales. Estos colectivos, tienen riesgo de exposición a factores estresores crónicos a lo largo de su vida, que en último término favorecen la inflamación, aceleran el envejecimiento biológico y contribuyen a que haya

una disparidad en el riesgo de cáncer, recurrencia y mortalidad en estos individuos, que sí que podrían beneficiarse potencialmente del tratamiento con aspirina, un medicamento antiinflamatorio.

¿Podemos esperar que los resultados de este estudio afecten a la práctica clínica habitual en cáncer de mama?

Los resultados del ensayo Alliance plantean la cuestión de si la falta de beneficio de la aspirina, podría explicarse, en parte, por variaciones relacionadas con la edad biológica de los pacientes, entre las que se incluye la heterogeneidad de la respuesta inmune y la función plaquetaria, la respuesta inflamatoria y las interacciones entre el huésped y el microambiente tumoral.

A este respecto es interesante señalar la opinión de la Dra. Jeanne S. Mandelblatt, del *Georgetown Lombardi Institute for Cancer and Aging Research* (Washington, EEUU) y los investigadores de su equipo. En una editorial que acompaña al artículo<sup>(17)</sup>, comentan los resultados del ensayo, valorando su diseño y su aproximación global, pero mencionan que los profesionales sanitarios pueden encontrar desafiante integrar estos nuevos hallazgos en la práctica clínica rutinaria, porque los resultados sugieren una falta de eficacia de la intervención, pero dejan algunas preguntas sin responder.

Los investigadores proponen que se debería tener en cuenta la interrelación que existe entre el cáncer, la edad biológica y el envejecimiento de los pacientes, a la hora de diseñar futuros ensayos oncológicos<sup>(17)</sup>.

A pesar del resultado negativo, bastante definitivo, sobre el uso de aspirina para mejorar la supervivencia libre de enfermedad invasiva entre los pacientes que han superado un cáncer de mama, parece razonable individualizar el tratamiento de los pacientes, dejando que los oncólogos y médicos de atención primaria, puedan discutir entre ellos y con sus pacientes los posibles riesgos y beneficios del uso de aspirina para otros fines, más allá del cáncer, como la prevención cardiovascular.

## REFERENCIAS

1. Chen WY, Ballman KV, Partridge AH *et al.* Aspirin vs Placebo as Adjuvant Therapy for Breast Cancer The Alliance A011502 Randomized Trial. *JAMA*. 2024;331(20):1714-1721.
2. Bennett A, Charlier EM, McDonald AM, *et al.* Prostaglandins and breast cancer. *Lancet*. 1977;2:624-626.
3. Sotiriou C, Lacroix M, Lagneaux L, *et al.* The aspirin metabolite salicylate inhibits breast cancer cells growth and their synthesis of the osteolytic cytokines interleukins-6 and -11. *Anticancer Res*. 1999;19:2997-3006.
4. Natarajan K, Mori N, Artemov D, *et al.* Phospholipid profiles of invasive human breast cancer cells are altered towards a less invasive phospholipid profile by the anti-inflammatory agent indomethacin. *Adv Enzyme Regul*. 2000;40:271-284.
5. Blomgren H, Rotstein S, Wasserman J, *et al.* *In vitro* capacity of various cyclooxygenase inhibitors to revert immune suppression caused by radiation therapy for breast cancer. *Radiother Oncol*. 1990;19:329-335.
6. Kundu N, Yang Q, Dorsey R, *et al.* Increased cyclooxygenase-2 (cox-2) expression and activity in a murine model of metastatic breast cancer. *Int J Cancer*. 2001;93:681-686.
7. Williams CS, Tsujii M, Reese J, *et al.* Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000;105:1589-1594.
8. Holmes M, Chen WY, Li L, *et al.*, Aspirin intake and survival after breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(9): 1467-72.
9. Khuder SA, Mutgi AB. Breast cancer and NSAID use: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2001; 84(9): 1188-92.
10. Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: an updated quantitative review to 2005. *Cancer Causes Control*, 2006; 17(7): 871-88.
11. Mangiapane S, Blettner M, Schlattmann P. Aspirin use and breast cancer risk: a metaanalysis and meta-regression of observational studies from 2001 to 2005. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008; 17(2): 115-24.
12. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2008; 100(20): 1439-47.
13. Cole BF, Logan RF, Halabi S, *et al.* Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101(4): 256-66.
14. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, *et al.* Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011; 378(9809): 2081-7.
15. Lipton A, Scialla S, Harvey H, *et al.* Adjuvant antiplatelet therapy with aspirin in colo-rectal cancer. *J Med*, 1982; 13(5-6): 419-29.
16. Liu JF, Jamieson GG, Wu TC, *et al.* A preliminary study on the postoperative survival of patients given aspirin after resection for squamous cell carcinoma of the esophagus or adenocarcinoma of the cardia. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(5): 1397-402.
17. Mandelblatt JS, Mainor C, Hudson BI. The Aspirin Conundrum-Navigating Negative Results, Age, Aging Dynamics, and Equity. *JAMA*, 2024; 331(20): 1709-1711.