



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Relación entre aspirina, irradiación y deprivación hormonal en el cáncer prostático

Santiago Vilar-González\*

Departamento de Oncología, Queen Alexandra Hospital, Cosham, Reino Unido

Recibido el 24 de junio de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 06 de noviembre de 2017

**PALABRAS CLAVE**

Cáncer de próstata;  
 Cáncer prostático;  
 Aspirina;  
 Anticoagulantes;  
 AINE;  
 Antiagregantes;  
 Radioterapia;  
 Braquiterapia  
 irradiación;  
 Deprivación hormonal;  
 Deprivación  
 androgénica

**KEY WORDS**

Cancer of prostate;  
 Prostatic cancer;  
 Aspirin;  
 Anticoagulants;  
 NSAIDs;  
 Antiaggregants;  
 Radiotherapy;  
 Brachithery;  
 Irradiation;  
 Hormonal deprivation;  
 Androgen deprivation

**Resumen** Se realiza una revisión sistemática de los estudios publicados en PubMed acerca de la relación existente entre el cáncer prostático y los anticoagulantes, en especial la aspirina. Por otro lado, se analiza el posible mecanismo aditivo o sinérgico de su asociación con la irradiación y la deprivación hormonal en el tratamiento del cáncer prostático. Para ello se describe la evidencia bibliográfica de la posible relación entre el uso de aspirina y la aparición desarrollo y mortalidad del cáncer prostático, profundizando en los mecanismos fisiopatológicos implicados. Se finaliza describiendo los trabajos donde se muestra la asociación entre anticoagulantes, irradiación y deprivación hormonal. Son necesarios ensayos aleatorizados que recojan factores relacionados con la enfermedad, las terapias y el paciente, para así obtener una evidencia no sesgada de su probable relación. De confirmarse la hipótesis de su efecto tanto en la prevención como en la adyuvancia al tratamiento del cáncer prostático, se abre todo un abanico de posibilidades futuras de gran repercusión en el tratamiento de esta patología tan prevalente. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Systematic review of studies published in PubMed about the relationship between prostate cancer and anticoagulants, especially aspirin. We analyze the role that their association with radiation and hormone deprivation and his possible synergistic effect in treatment. We describe bibliographic evidence of possible association between aspirin use and the onset development and mortality by prostate cancer. Continue delving into the pathophysiological mechanisms involved. Finally, we describe and discuss the works related to the association between anticoagulants, radiation and hormone deprivation. Randomized trials are guaranteed, taking into account disease-related, patients and therapies factors, in order to obtain unbiased evidence of their likely relationship. Once confirmed the hypothesis of its synergistic effect, in prevention and/or in adjuvant treatment setting of prostate cancer, it opens up a whole range of future possibilities of great impact in the management of this prevalent disease.

\*E-mail para correspondencia: [santiagov06@gmail.com](mailto:santiagov06@gmail.com) (S. Vilar-González)

## OBJETIVO, MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo del presente trabajo es doble: revisar, por un lado, la evidencia existente de la posible relación epidemiológica de los anticoagulantes (AC), en especial de la aspirina, con el cáncer prostático (CaP); y por otro lado, el papel que pudieran jugar, junto con la irradiación y la privación hormonal, en el tratamiento del CaP. Se ha procedido a realizar una búsqueda selectiva en PubMed utilizando los términos: *cancer of prostate* o *prostatic cancer*, en conjunción con los términos *aspirin*, *anticoagulants*, *NSAIDs*, *antiaggregants*, *radiotherapy*, *brachytherapy*, *irradiation*, *hormonal deprivation* y *androgen deprivation*. Tras su revisión se seleccionaron aquellos artículos de máxima relevancia por su metodología o resultados, sin limitación alguna en el tiempo pasado y hasta marzo de 2016. A través de ellos se accedió a otros de interés para el presente trabajo. Tras revisar de manera somera las evidencias epidemiológicas con el uso de la aspirina o los AC a la hora de prevenir el cáncer, se describen los mecanismos fisiopatológicos implicados en el posible efecto beneficioso de los AC sobre el CaP. A continuación, se mostrarán aquellos estudios que relacionan entre sí a los AC, la irradiación y la privación hormonal. Se acabará discutiendo aquellos aspectos que *a priori* puedan presentar un mayor interés, como es la hipótesis de una posible actuación sinérgica, donde la suma de estos factores puede jugar un papel importante en relación al tratamiento del cáncer.

## DESARROLLO

Existe evidencia de que los fármacos que alteran la homeostasia, tales como la aspirina y otros antiacoagulantes, pueden jugar un papel importante en relación al CaP. Esta evidencia sugiere que los AC podrían prevenir su aparición, desarrollo y diseminación. De todas maneras, la información clínica que examina dicha asociación presenta resultados no del todo concluyentes. También existe evidencia de una asociación positiva entre las enfermedades neoplásicas y el sistema de la coagulación. Es conocido el mayor riesgo de tromboembolia en los pacientes cancerosos, así como el mayor riesgo de desarrollo de cáncer en los pacientes con historia de discrasia sanguínea<sup>1-3</sup>.

Estudios realizados con aspirina en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (ECV) también han demostrado una reducción en la mortalidad por cáncer a largo plazo<sup>4</sup>.

Se dispone de evidencias del posible efecto de la aspirina sobre un número determinados de cánceres. Sabemos que puede prevenir su aparición y disminuir su mortalidad<sup>4-6</sup>. Diferentes estudios, incluyendo un metaanálisis, confirman la eficacia de la aspirina en la reducción del riesgo de mortalidad por adenocarcinomas, en especial del colorrectal<sup>5-9</sup>. De ahí el interés en constatar una posible relación con el carcinoma prostático. Existen multitud de estudios epidemiológicos que hablan de una asociación entre el uso de AC y un menor riesgo de aparición de CaP, de mortalidad por CaP y diagnósticos de CaP con factores clínicos de inicio menos agresivos<sup>7,10-14</sup>. También existen estudios en contra de esta relación<sup>9,15-18</sup>, aunque algunos de ellos con importantes

sesgos<sup>19</sup>. Recientemente se dispone de sendos metaanálisis que parecen confirmar esta relación positiva<sup>7,20</sup>. Parece ser necesaria una ingesta prolongada del fármaco de cara a obtener sus efectos positivos en cuanto a la prevención del cáncer<sup>5-7,9,10,12,21</sup>.

Por otro lado, los procesos fisiopatológicos implicados en la prevención del cáncer y su mortalidad son mediados por varios mecanismos de actuación, dependientes e independientes de la ciclooxigenasa (COX). Los dependientes de la COX son aquellos mediados por esta enzima, que convierte el ácido araquidónico en eicosanoides: leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas. Estas últimas son unos potentes mediadores de la inflamación y otros procesos fisiológicos. La aspirina inhibe de manera no selectiva sus dos isoformas, la COX-1 y la COX-2. La inhibición de la vía COX-1 es irreversible, incluso a dosis bajas diarias de aspirina<sup>22</sup>. Esta es la principal vía implicada en el control de la agregación plaquetaria, aunque también es la encargada de preservar la integridad de la mucosa gastrointestinal. Son precisas dosis mayores de aspirina para inhibir la vía COX-2<sup>22</sup>. La COX-2 es inducible por la acción de mitógenos, factores de crecimiento, oncogenes, citoquinas y carcinógenos<sup>23</sup>. Tras la activación inducida de esta vía se ponen en marcha toda una serie de mecanismos tales como la promoción de la angiogénesis, la inhibición de la apoptosis, la estimulación de la proliferación celular, la disminución de la inmunosupresión, etc., todos ellos factores claramente relacionados con la carcinogénesis<sup>24</sup>. Fruto de ello fue el interés mostrado en los inhibidores selectivos de la COX-2, tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer. Dicho interés decreció al comprobarse su perfil tóxico. La COX-2 es responsable de la síntesis de prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), agente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Por lo tanto, al inhibir selectivamente la COX-2 se rompe el equilibrio entre el efecto antitrombótico y el protrombótico mediado por el tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) generado por la COX-1, generándose la posibilidad de trombosis cardiovascular. Este es el mecanismo que explicaría su toxicidad.

Se ha constatado un aumento de la expresión de la COX-2 en determinados cánceres como el de próstata, vejiga y colon. Así como una posible relación entre la inhibición de dicha sobreexpresión por parte de la aspirina, y un menor riesgo de desarrollo y agresividad del CaP<sup>4,23</sup>. El papel de la COX-2 en la génesis del cáncer se reafirma al comprobarse una mayor probabilidad de desarrollar CaP en determinados polimorfismos tales como el rs2745557, el rs20415 y el rs20417<sup>24,25</sup>.

Para finalizar este apartado, la apoptosis y la angiogénesis pueden verse activadas por mecanismos independientes de la COX, sobre los que también inciden los AC<sup>23</sup>. Estos mecanismos son múltiples, cada día se describen nuevos y no es su descripción exhaustiva el motivo del presente trabajo (Tabla 1). Además, la aspirina podría actuar sobre los procesos inflamatorios crónicos implicados en el desarrollo del CaP. En concreto, podría actuar inhibiendo la formación de la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), la cual, a través de la activación de mediadores, se halla implicada en la carcinogénesis<sup>26</sup>. Recientemente se ha descrito que la PGE<sub>2</sub> silencia los genes supresores de tumores y de reparación del ADN mediante la metilación del ADN, mecanismo que nos ayuda a aclarar su mecanismo de acción<sup>27</sup>.

**Tabla 1.** Mecanismos de prevención del cáncer independientes de la COX

- Inhibición de la activación de Akt (proteincinasa antiapoptótica) por parte del celecoxib<sup>23</sup>
- Efecto antiproliferativo sobre línea celular del CaP PC3 del meloxicam<sup>28</sup>
- Inhibición del guanosinmonofosfato cíclico<sup>29</sup>
- Generación de radicales libres<sup>29</sup>
- Supresión de la proteína inhibidora de la apoptosis survivina<sup>29,30</sup>
- Activación de la lipoxina activada por aspirina<sup>31</sup>
- Inhibición del NF-KappaB, impidiendo la secreción de uPA en las PC3<sup>32</sup>
  - La uPA no podrá así participar en los mecanismos de adhesión celular, degradación de la matriz extracelular y migración
- Acción directa sobre el complejo uPA-receptor uPA<sup>32</sup>
- El ibuprofeno estimula la expresión del receptor de neurotrofina p75 en células del CaP, miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, con actividad proapoptótica<sup>33</sup>
- Inhibición de la expresión del leucotrieno B4 en PC3 por el celecoxib<sup>34</sup>
- Inducción de la expresión de NAG-1, gen relacionado con una mejor diferenciación del CaP<sup>35</sup>
- Regulación de la vía PKB/Akt, en especial de su isoforma Akt2, por la indometacina<sup>36</sup>
- El celecoxib es un potente inhibidor del receptor androgénico mediante la inducción/fosforilación del c-Jun<sup>37</sup>

## ASOCIACIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES CON LA IRRADIACIÓN Y LA DEPRIVACIÓN HORMONAL

En diversos trabajos se interrelaciona el uso de la aspirina o los AC con la irradiación y/o el uso de la deprivación hormonal. Así, en el estudio de Choe, et al.<sup>38</sup> se intenta valorar el efecto de los AC sobre la supervivencia en una cohorte prospectiva con 662 pacientes afectos de CaP que recibieron irradiación con intención curativa. Un 37% de ellos (243 pacientes) realizaban tratamiento médico con warfarina, clopidrogel y/o aspirina. En todos ellos se practicó radioterapia externa (RTE), implantes permanentes de semillas o ambos procedimientos. Se monitorizó el antígeno prostático específico (PSA) para el control bioquímico de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 49 meses, el control bioquímico a cuatro años fue significativamente mayor en aquellos pacientes que tomaban AC, concretamente del 91% frente al 78% ( $p = 0.0002$ ). Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad metastásica (SLEM) a cuatro años fue mayor (99 vs. 95%;  $p = 0.0248$ ). En el análisis por subgrupos, la mejora significativa del control bioquímico se registró únicamente en los pacientes de alto riesgo. Junto con la puntuación Gleason, el estadio y el PSA inicial, el uso de AC se asoció independientemente con la mejora del control bioquímico en el análisis multivariante.

En otro trabajo del mismo grupo<sup>39</sup> se observa el beneficio del uso de AC en una cohorte de 5,295 pacientes con CaP tratados mediante prostatectomía radical (PR) ( $n = 3,523$ ) y radioterapia ( $n = 1,772$ ). En este grupo, el 37% (1,982 pacientes) recibían AC en el momento de incluirlos en el estudio, manteniendo su ingesta a lo largo del mismo. Los AC utilizados se dividían en warfarina ( $n = 428$ ), clopidrogel ( $n = 287$ ), enoxaparina ( $n = 26$ ), aspirina ( $n = 1,649$ ) o combinaciones ( $n = 408$ ). El PSA medio fue de 6 ng/ml. En función del grupo de riesgo se dividían en: 41% bajo riesgo, 37% riesgo intermedio y 21% alto riesgo. Un 28% realizaban además deprivación hormonal (DH). El objetivo primario del estudio era valorar el riesgo de mortalidad específica de la enfermedad (MEE). Cabe señalar que los pacientes sin AC eran más jóvenes (mediana de 64 vs. 66 años,  $p < 0.01$ ) y más frecuentemente tratados con cirugía (69 vs. 62%,  $p < 0.01$ ). Tanto la puntuación Gleason como el estadio fueron similares en ambos grupos. Tras un seguimiento de 59 meses de mediana,

la MEE fue significativamente menor en los pacientes que tomaban AC frente a los que no (1 vs. 4% a 7 años y 4 vs. 10% a 10 años;  $p < 0.01$ ). Por grupos de riesgo, la reducción de la mortalidad fue mayor en los pacientes de alto riesgo (8 vs. 2% a 7 años y 22 vs. 4% a 10 años;  $p < 0.01$ ). Asimismo, se observó un menor riesgo de desarrollar metástasis óseas. El análisis en función del AC utilizado sugería que el efecto positivo se debía básicamente al uso de la aspirina. En el estudio multivariante, el uso de AC estaba independientemente asociado con un menor riesgo de muerte por CaP (HR: 0.53,  $p < 0.01$ ). Otros factores independientes fueron la puntuación Gleason, el uso de radioterapia combinada con DH y el uso de estatinas.

Cohen, et al.<sup>40</sup> valoran una cohorte prospectiva con 1899 pacientes que recibieron RTE tridimensional o radioterapia de intensidad modulada como tratamiento de rescate. La dosis media utilizada fueron 68 Gy y el PSA medio preRTE era de 0,5 ng/ml. Se excluyeron todos aquellos pacientes con DH. De toda la cohorte, un 31% realizaba tratamiento con AC. Por otro lado, se trataba de una cohorte de alto grado al ser un 35% de ellos T2, un 63% T3 y un 2% T4, así como presentar un 57% de ellos márgenes afectos. Tras un seguimiento medio de 50 meses, el análisis univariante objetiva relación con la supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB) a cinco años, con la supervivencia global (SG) y con la SLEM; mientras que el estudio multivariante solo observó una mejora de la SLRB (HR: 0,35; IC 95%: 0.155-0.786).

Caon, et al.<sup>41</sup> estudian la asociación existente entre los AC/estatinas y la comorbilidad con la supervivencia en una cohorte retrospectiva de 3,898 pacientes tratados con RTE. La edad media fue 70.3 años, utilizando un 23% de ellos estatinas y un 29% AC. El índice de comorbilidad de Charlson era de 0 en un 65%, 1 en un 25% y  $\geq 2$  en un 10%. Un 39% correspondía a un riesgo intermedio y un 44% a riesgo alto. Un 67% se hallaba en DH y la dosis mediana utilizada fue de 70 Gy. Seguimiento medio de 5.3 años. En el análisis multivariante, la ingesta de estatinas se asoció a una mejor supervivencia específica por cáncer ( $p = 0.049$ ). Una mejor SG se asoció al tratamiento con estatinas y DH (ambos  $p < 0.01$ ), con una tendencia deletérea con el uso de los AC ( $p = 0.04$ ).

Finalmente, Katz, et al.<sup>42</sup> revisan la relación entre AC y estatinas con el riesgo de CaP y la mejora de la supervivencia en una cohorte retrospectiva de 7,042 pacientes, 4,611 de ellos tratados con PR y 2,431 con RTE. Tras un seguimien-

to de cuatro años de mediana, en el estudio multivariante se objetivó asociación entre una menor mortalidad por cualquier causa tras PR (HR: 0,47; IC 95%: 0.30-0.75) o RTE (HR: 0,39; IC 95%: 0.25-0.59) y el uso de AC. También se objetiva dicha asociación por el uso de estatinas (HR tras PR: 0.35; IC 95%: 0.21-0.58; y HR tras RTE: 0.59; IC 95%: 0.37-0.94) Este estudio pone en evidencia la necesidad de una recogida de datos lo más amplia posible de cara a obtener el máximo de información en cuanto a las interrelaciones existentes.

## DISCUSIÓN

De lo expuesto en la revisión, se infiere que los AC pueden contribuir a impedir el desarrollo, crecimiento y diseminación tumoral en los pacientes afectados de carcinoma prostático. En concreto pueden verse más beneficiados los pacientes con mayor riesgo de diseminación. A pesar de ello, sigue sin existir una información clara basada en ensayos clínicos adecuados.

Además, existen datos que avalan una menor agresividad en la presentación del CaP con el uso de AC<sup>43</sup>, lo cual también puede ser de suma importancia a la hora de disminuir la mortalidad por el CaP, de gran incidencia y prevalencia en los países desarrollados. Aunque también se dispone de información en contra de esta correlación con el perfil de presentación del CaP<sup>10</sup>.

A día de hoy, la radioterapia con la adición de DH es el tratamiento estándar en el CaP de alto riesgo<sup>44</sup>. Se ha constatado un claro beneficio en cuanto a supervivencia específica por cáncer, supervivencia global, supervivencia libre de recidiva clínica, de recidiva bioquímica o libre de diseminación a distancia<sup>44</sup>. La DH puede ser administrada tanto de manera neoadyuvante como concomitante o adyuvante. Es habitual en los pacientes de alto riesgo su instauración de manera neoadyuvante para proseguir de manera concomitante y adyuvante durante un tiempo prolongado (de 1,5 a 3 años en total)<sup>44</sup>. La justificación de juntar la DH a la irradiación de manera neoadyuvante radica en varios factores: la citorreducción del volumen prostático que nos permite aumentar las dosis sin tanta toxicidad, la disminución de la hipoxia tumoral aumentando la radiosensibilidad, el enlentecimiento del ciclo celular que implicaría una disminución de la repoblación celular durante la irradiación y finalmente un efecto directo de apoptosis sobre las células tumorales mediante un fenómeno de inmunomodulación<sup>45</sup>. Sobre esta base se ha especulado que la administración neoadyuvante de DH e irradiación podría tener un efecto aditivo (confirmado en modelos animales) e incluso supraaditivo. Finalmente, la DH actuaría esterilizando las micrometástasis ocultas, mientras que la irradiación mataría las células tumorales independientemente de su hormonosensibilidad, en un fenómeno de cooperación espacial similar al de la quimioirradiación<sup>45,46</sup>.

Derivado de todo ello podría pensarse que la adición de los AC a la irradiación pudiera jugar un papel similar al de la DH; en este caso, al impedir la diseminación metastásica a lo largo del desarrollo del cáncer<sup>47</sup>. Dicha hipótesis parece reafirmarse con el trabajo de Rothwell, et al.<sup>48</sup>, donde tras una ingesta prolongada de aspirina se diagnostican menos cánceres con metástasis de inicio, se disminuye el riesgo de desarrollo de metástasis y, finalmente, se reduce

el riesgo de mortalidad por cáncer, particularmente en los pacientes sin metástasis de inicio. Ello induce a pensar que la aspirina generaría tanto un enlentecimiento del crecimiento tumoral como una disminución de la diseminación metastásica. De ahí la importancia de no incluir pacientes metastásicos de inicio en todos aquellos ensayos clínicos que evalúan la reducción de la mortalidad específica por cáncer con el uso de AC<sup>39</sup>. Por otro lado, Woodward, et al.<sup>49</sup> postulan que con la DH se aumenta la oxigenación tumoral, radiosensibilizando al tumor. El mecanismo implicado sería mediante la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial, lo cual impediría la neoproliferación de una red vascular frágil e ineficiente alrededor del tumor que limitaría el aporte de oxígeno. Este mismo mecanismo de antiangiogénesis podría generarse por la adición de los AC en un mecanismo aditivo junto a la irradiación e incluso sinérgico junto a la DH<sup>50</sup>.

En cuanto a otras interrelaciones entre los AC y la irradiación, en el estudio de Anai, et al.<sup>51</sup> se puede observar que la sobreexpresión de COX-2 eleva la radiorresistencia de las células del CaP. Con la adición a la irradiación de celecoxib a dosis crecientes se constata un aumento del efecto citolítico de la irradiación. Otros estudios muestran también la mayor resistencia a la irradiación de las células del CaP que sobreexpresan COX-2<sup>52,53</sup>. Al igual que en el estudio de Anai, et al.<sup>51</sup>, otros trabajos con inhibidores selectivos de la COX-2 han mostrado su efecto radiosensibilizante<sup>53-55</sup>, incluso ante situaciones de hormonorrefractoriedad<sup>52</sup>; aunque también disponemos de algún trabajo con información opuesta<sup>56</sup>.

En cuanto a la relación entre AC y DH, un reciente trabajo pone en evidencia, tanto *in vitro* como *in vivo*, que tras la utilización del bloqueo hormonal completo con la utilización de flutamida como antiandrógeno se aumenta la expresión de COX-2, pudiendo estar este mecanismo implicado en el desarrollo de la resistencia a la DH<sup>57</sup>. Esta información abre la puerta al estudio del tratamiento adyuvante del CaP con DH combinada con inhibidores de la COX-2 en un mecanismo de cooperación. El papel de la adyuvancia con DH y AC también es estudiado de manera prospectiva y comparativa con la utilización de privación hormonal intermitente (DHI) en la recidiva bioquímica tras PR. Utilizando bicalutamida 150 mg al día en los periodos *on* en ambos grupos comparativos y etoricoxib 60 mg en los periodos *off* en el grupo de actuación. Se objetiva un mayor porcentaje de respuesta a la DHI y unos periodos *off* mayores con la utilización del inhibidor de la COX-2<sup>58</sup>. Y, por último, también se puede obtener un efecto sinérgico de los AC y la DH al haberse constatado que algunos AC presentan un potente efecto inhibitorio de la función del receptor androgénico<sup>37</sup>. De todas maneras, debemos ser cautos con la utilización conjunta de AC y DH por el potencial riesgo de hepatotoxicidad, lo cual podría limitar el supuesto beneficio por la necesidad del abandono precoz de la DH<sup>59</sup>.

La influencia de la sobreexpresión de la COX-2 y su relación con la supervivencia en los pacientes tratados con irradiación y DH queda también patente en un subestudio del ensayo Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02 (RTOG 92-02). Tras valorar a los 586 pacientes con suficiente información inmunohistoquímica al respecto, en el estudio multivariante se constató que el estado de sobreexpresión de la COX-2, como variable continua, es un

factor predictivo independiente de metástasis a distancia, de fallo bioquímico (según criterios ASTRO y Phoenix) y de cualquier fallo. Como covariable dicotómica, la sobreexpresión de COX-2 parece discriminar mejor la supervivencia de aquellos que reciben una secuencia corta de DH, frente a los que la reciben extensa. Este estudio da sustento a la posible asociación entre la expresión de COX-2 y la respuesta a la DH<sup>50</sup>. Ello reafirma la necesidad de estratificar a nuestros pacientes con CaP en función de su expresión de COX-2 como factor pronóstico independiente, tanto de mayor hormona y radiorresistencia, como de peor supervivencia. En función de esta información podremos valorar el reforzar el tratamiento prolongando el tiempo de DH o mediante la adición de inhibidores de la COX, este último punto por estudiar.

De cara a valorar la posible cooperación en la adyuvancia del CaP se puede afirmar que el efecto de los inhibidores de la COX-2 se ha mostrado independiente de la respuesta a la DH en líneas de CaP *in vitro*<sup>52,60</sup>, incluso a la hora de generar la apoptosis<sup>61</sup>. También se ha comprobado su efecto independiente de la irradiación<sup>38</sup>, al no observarse diferencias en cuanto a su eficacia disminuyendo las tasas de recidiva bioquímica al iniciar su uso antes o después de la irradiación.

Otro papel que jugar por los AC sería el de retrasar la necesidad de tratamiento tras la recidiva bioquímica. En un estudio fase II con enfermedad recurrente tras PR o RTE, Pruthi, et al.<sup>62</sup> muestran la eficacia en la utilización de celecoxib en la disminución de la concentración de PSA, retrasando así la necesidad de tratamiento.

En relación a una mayor eficacia relativa entre diferentes AC, existe evidencia de que la aspirina, frente a otros AC, es el principal responsable en la prevención del CaP, al igual que en la disminución de su mortalidad<sup>10,12,20,39,63</sup>. Aunque también existen estudios que no encuentran relación clara con la aspirina, ni con la dosis ni el tiempo de administración de la misma<sup>11,13,15,21,64</sup>. También existen datos en cuanto a la prevención del CaP y a su menor agresividad con acetaminofeno (paracetamol)<sup>43</sup>. En estudios *in vitro* con células de cáncer de próstata dependientes e independientes de andrógeno, el ibuprofeno frente a otros AC resultó ser muy superior en cuanto a la inducción de la apoptosis y la reducción de la supervivencia<sup>65</sup>. Estos datos divergentes entre diferentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) quizás tengan que ver con el grado de inhibición de la vía COX, así como su carácter reversible o irreversible. Sabemos que estudios *in vivo* mostraron que se requiere un 95% de supresión de la actividad COX-1 para bloquear la agregación plaquetaria inducida por TxA2. Este grado de supresión, siendo además irreversible, solo se logra con aspirina. Los restantes AINE ejercen una inhibición reversible y de menor intensidad (entre el 50-95%)<sup>66</sup>. De ello se puede deducir la necesidad de altas dosis de AINE a la hora de obtener un efecto beneficioso, dato confirmado en algún estudio de adenocarcinoma colorrectal<sup>63</sup>. De alguna manera esto podría ser extrapolado al efecto de los diferentes AC sobre el cáncer.

Algunos de los resultados negativos en los estudios epidemiológicos presentados, o incluso las conclusiones, deben ser valorados con cautela ante la posibilidad de sesgos. En muchos de ellos pueden estar implicados factores de confusión tales como el uso de estatinas, el tipo de dieta,

el índice de masa corporal (IMC), el hábito tabáquico, la actividad física, los tratamientos practicados, las comorbilidades, el tamaño muestral, las dosis y los intervalos de AC utilizados o incluso la realización de diferentes protocolos de cribado y seguimiento del CaP<sup>16,17,67</sup>. Cabe señalar que la mayoría de los estudios que contemplan el efecto positivo de los AC no recogen la toma de estatinas o a la inversa. Otro dato interesante se desprende del trabajo de Salinas, et al., en el cual se objetiva un efecto positivo a la hora de prevenir el cáncer en uno de los fenotipos concretos de expresión de la COX, en concreto el r12042763, lo cual abre las puertas a investigaciones en aquellos casos de sobreexpresión de COX ocasionadas por los polimorfismos de un solo nucleótido<sup>10</sup>.

En estudios retrospectivos, se ha observado que el uso de estatinas también está asociado con un menor riesgo de CaP, con presentaciones menos agresivas, con menores tasas de recidiva bioquímica y con una mayor supervivencia<sup>14,41,67-69</sup>. Efectos similares se han observado en el cáncer de mama<sup>70</sup> no así con el de colon<sup>71</sup>. La toma de estatinas también podría estar relacionada con factores clínicos de presentación de la enfermedad como el nivel de PSA, el estadio o la puntuación Gleason<sup>67,68</sup>. Su posible acción podría estar relacionada con el tipo de estatina, la dosis utilizada y el tiempo de uso, ya que se ha observado una reducción del riesgo de recidiva bioquímica en relación con el incremento de la dosis<sup>70</sup>. En base a estudios preclínicos, el potencial anticanceroso de las estatinas se basaría en su capacidad antiproliferativa proapoptótica, radiosensibilizante y reguladora del perfil lipídico<sup>67,68</sup>.

Volviendo al papel de los AC, se precisa una terapia de larga duración con AC (entre 5 y 7,5 años) para obtener los beneficios en la quimioprevención del CaP y otros cánceres como el colorrectal. Además, existe un periodo de latencia para obtener los beneficios en cuanto a la presentación y la mortalidad del cáncer, que en el caso del CaP será mayor a cinco años, probablemente entre 8 y 15 años<sup>5-9,12,21</sup>. Dicho periodo de latencia también se ha comprobado necesario con el acetaminofeno (paracetamol)<sup>43</sup>. Por otro lado, interrupciones en su toma harían perder todo el beneficio obtenido en cuanto a su prevención<sup>5</sup>. Estos datos plantean la posibilidad de iniciar la ingesta de aspirina a baja dosis entre los 40-50 años de cara a prevenir la presentación, agresividad y mortalidad por CaP<sup>50,72</sup>. Quedaría por clarificar la dosis y la duración para obtener el máximo beneficio. Todo ello debe ser valorado en relación a la posible toxicidad ocasionada. Existe cierta evidencia a favor y en contra de una relación entre dosis y respuesta con el uso de la aspirina y su efecto beneficioso, aunque una reciente declaración de consenso estima superiores los beneficios<sup>6,7,21</sup>. La utilización de dosis bajas (entre 75 a 300 mg diarios) frente a dosis altas ( $\geq 500$  mg) sigue previniendo la incidencia y mortalidad por cáncer presentando un perfil de toxicidad más adecuado<sup>5,7,12,72</sup>. A pesar de la utilización de dosis bajas de aspirina, la incidencia de úlceras gastroduodenales sigue siendo del 11%<sup>73</sup>. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de sangrado gastroduodenal serían la existencia de úlcera o sangrado gastrointestinal previo, las dosis más elevadas de aspirina, la edad mayor de 70 años, el uso de AINE y corticoides concomitantes y la infección por *Helicobacter pylori*<sup>74</sup>. Por ello es necesario tener presente la prevención

de la toxicidad gastrointestinal con la adición de inhibidores de la bomba de protones que han demostrado su eficacia en este punto<sup>74</sup>. Por otro lado, se ha objetivado una disminución del riesgo de sangrado extracraneal con el uso prolongado de la aspirina, lo cual aporta datos sobre su seguridad a largo plazo<sup>75</sup>.

Es por su perfil tóxico, particularmente el riesgo de hemorragias severas, que se ha limitado su uso en la prevención del cáncer<sup>74</sup>. Ello se podría contrarrestar con los estudios epidemiológicos que demuestran que su uso regular presenta efectos protectores en la ECV<sup>72</sup>.

Para finalizar, recientes hallazgos relacionan la privación andrógena con un riesgo mayor de desarrollo de cáncer colorrectal<sup>76</sup>. Al beneficio obtenido por la ingesta continuada de aspirina en cuanto a prevenir la mortalidad por CaP se le sumaría el hecho de contrarrestar el mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en los pacientes con DH<sup>77</sup>. Además, según algunos estudios preclínicos y clínicos, podría prevenir la rectitis radioinducida<sup>77</sup>; aunque también disponemos de trabajos que refieren un aumento de la gravedad con su uso<sup>78</sup>.

## CONCLUSIÓN

Se han objetivado efectos positivos de los AC, especialmente la aspirina, sobre el CaP en relación a su incidencia, perfil de presentación, velocidad de progresión y desarrollo de metástasis. Todo ello puede repercutir de manera considerable en la supervivencia del CaP. Más aun teniendo en cuenta la alta incidencia y prevalencia del mismo, y del mayor efecto de la aspirina sobre los pacientes de alto riesgo. Todo lo expuesto sugiere que la aspirina podría jugar un papel importante en la quimioprevención y el tratamiento del CaP, siempre y cuando el balance riesgo/beneficio de su uso así lo aconsejara. Su efecto se sumaría de este modo al de las terapias establecidas en la actualidad para el cáncer de próstata de alto riesgo, como son la irradiación y la privación hormonal. Consistiría en un ejercicio de cooperación temporoespacial hasta ahora no evaluado y que encierra, si así se confirmara, un gran potencial. Por tanto, son necesarios estudios aleatorizados que den respuesta a estas cuestiones. De ahí se derivaría la necesidad de incluir en futuras investigaciones a los pacientes en tratamiento con irradiación y privación hormonal, recogiendo una serie de ítems relacionados con la presentación, evolución y mortalidad del CaP como son la ingesta de AC y/o estatinas, el tiempo de uso, el tipo y la dosis de los mismos. Y además otros factores que puedan confundir los resultados, como la dieta, la actividad diaria, el peso, el IMC, el hábito tabáquico y la frecuencia y tipo de cribado de su CaP.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sørensen HT, Baron JA. Hypercoagulability preceding cancer. Venous thromboembolism and subsequent cancer risk. *J Thromb Haemost*. 2005;3(3):583-4.
- Prandoni P, Lensing A, Büller H, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992; 327(16):1128-33.
- Mandalà M, Barni S, Prins M, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol*. 2010;21(4):871-6.
- Moyad M. An introduction to aspirin, NSAIDs, and COX-2 inhibitors for the primary prevention of cardiovascular events and cancer and their potential preventive role in bladder carcinogenesis: part II. *Semin Urol Oncol*. 2001;19(4):306-16.
- Streicher SA, Yu H, Lu L, Kidd MS, Risch HA. Case-control study of aspirin use and risk of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(7):1-10.
- Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol*. 2015;26(1): 47-57.
- Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9759):31-41.
- Jacobs E, Newton C, Gapstur S, Thun M. Daily Aspirin Use and Cancer Mortality in a Large US Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(16):1208-17.
- Cao Y, Nishihara R, Wu K, et al. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):762-9.
- Salinas CA, Kwon EM, FitzGerald LM, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2010;172(5):578-90.
- Dhillon PK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Long-term aspirin use and the risk of total, high-grade, regionally advanced and lethal prostate cancer in a prospective cohort of health professionals 1988-2006. *Int J Cancer*. 2011;128(10):2444-52.
- Perron L, Bairati I, Moore L, Meyer F. Dosage, duration and timing of nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2003;106(3):409-15.
- Dasgupta K, Di Cesar D, Ghosn J, Rajan R, Mahmud S, Rahme E. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer occurrence. *Cancer J*. 2006;12(2):130-5.
- Alizadeh M, Sylvestre M-P, Zilli T, et al. Effect of statins and anticoagulants on prostate cancer aggressiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(4):1149-53.
- Brasky TM, Velicer CM, Kristal AR, Peters U, Potter JD, White E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3185-8.
- Menezes RJ, Swede H, Niles R, Moysich KB. Regular use of aspirin and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17(3):251-6.
- Bosetti C, Talamini R, Negri E, Franceschi S, Montella M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(1):
- Coogan PF, Kelly JP, Strom BL, Rosenberg L. Statin and NSAID use and prostate cancer risk. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(7):752-5.
- Assayag J, Pollak MN, Azoulay L. The use of aspirin and the risk of mortality in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2015;193(4):1220-5.
- Mahmud SM, Franco EL, Aprikian AG. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2010;127(7):1680-91.
- Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603-13.
- Doutremepuich C, Aguejof O, Desplat V, Eizayaga FX. Paradoxical effect of aspirin. *Thrombosis*. 2012;2012:676237.
- Aparicio Gallego G, Díaz Prado S, Jiménez Fonseca P, García Campos R, Cassinello Espinosa J, Antón Aparicio L. Cyclooxygenase-2 (COX-2): a molecular target in prostate cancer. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(11):694-702.
- Cheng I, Liu X, Plummer S, Krumroy L, Casey G, Witte J. COX2 genetic variation, NSAIDs, and advanced prostate cancer risk. *Brit J Cancer*. 2007;97(4):557-61.
- Zhang H, Xu Y, Zhang Z, Liu R, Ma B. Association between COX-2 rs2745557 polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *BMC Immunol*. 2012;13(1):14.
- Miao L, Grebhardt S, Shi J, Peipe I, Zhang J, Mayer D. Prostaglandin E2 stimulates S100A8 expression by activating protein kinase A and CCAAT/enhancer-binding-protein-beta in prostate cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(11):1919-28.

27. Xia D, Wang D, Kim S-H, Katoh H, DuBois RN. Prostaglandin E2 promotes intestinal tumor growth via DNA methylation. *Nat Med*. 2012;18(2):224-6.
28. Montejo C, Barcia E, Negro S, Fernández-Carballido A. Effective anti-proliferative effect of meloxicam on prostate cancer cells: development of a new controlled release system. *Int J Pharm*. 2010;387(1-2):223-9.
29. Tinsley HN, Grizzle WE, Abadi A, et al. New NSAID targets and derivatives for colorectal cancer chemoprevention. *Recent Results Cancer Res*. 2012;191:105-20.
30. Yoo J, Lee YJ. Aspirin enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in hormone-refractory prostate cancer cells through survivin down-regulation. *Mol Pharmacol*. 2007;72(6):1586-92.
31. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 73(3-4):163-77.
32. Lloyd FP, Slivova V, Valachovicova T, Sliva D. Aspirin inhibits highly invasive prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2003;23(5):1277-83.
33. Wynne S, Djakiew D. NSAID inhibition of prostate cancer cell migration is mediated by Nag-1 Induction via the p38 MAPK-p75(NTR) pathway. *Mol Cancer Res*. 2010;8(12):1656-64.
34. Gao P, Guan L, Zheng J. Role of leukotriene B4 in celecoxib-mediated anticancer effect. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;402(2):308-11.
35. Kawahara T, Ishiguro H, Hoshino K, et al. Analysis of NSAID-activated gene 1 expression in prostate cancer. *Urol Int*. 2010;84(2):198-202.
36. Lincová E, Hampl A, Pernicová Z, et al. Multiple defects in negative regulation of the PKB/Akt pathway sensitise human cancer cells to the antiproliferative effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(6):561-72.
37. Pan Y, Zhang J-S, Gazi MH, Young CYF. The cyclooxygenase 2-specific nonsteroidal anti-inflammatory drugs celecoxib and nimesulide inhibit androgen receptor activity via induction of c-Jun in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(8):769-74.
38. Choe KS, Correa D, Jani AB, Liauw SL. The use of anticoagulants improves biochemical control of localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Cancer*. 2010;116(7):1820-6.
39. Choe KS. Aspirin use and the risk of prostate cancer death in men treated with RP or EBRT: Results from the CaPSURE database. *ASTRO 52<sup>nd</sup>*. 2010: Abstract 270.
40. Cohen R, Li T, Horwitz E, et al. Aspirin use reduces the risk of biochemical failure and distant metastases following post-prostatectomy radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S391-2.
41. Caon J, Paquette M, Pickles T. Statin and ASA use in regards to comorbidity and outcome in men with prostate cancer treated with curative intent radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):S420.
42. Katz MS, Carroll PR, Cowan JE, Chan JM, D'Amico AV. Association of statin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use with prostate cancer outcomes: results from CaPSURE. *BJU Int*. 2010;106(5):627-32.
43. Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, Gapstur SM. A large cohort study of long-term acetaminophen use and prostate cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1322-8.
44. Vilar-González S, Maldonado-Pijuan X, Andrés-García I. [Does the pharmacological class effect between the different luteinizing hormone releasing hormone analogues used in the treatment of prostate cancer have to be assumed?]. *Actas Urol Esp*. 2010;34(9):749-57.
45. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(3):646-55.
46. Zietman AL, Prince EA, Nakfor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(5):1067-70.
47. Hejna M, Raderer M, Zielinski C. Inhibition of Metastases by Anticoagulants. *J Nat Cancer Inst*. 1999;91(1):22-36.
48. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JFF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012;379(9826):1591-601.
49. Woodward W, Wachsberger P, Burd R, Dicker A. Effects of androgen suppression and radiation on prostate cancer suggest a role for angiogenesis blockade. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2005;8(2):127-32.
50. Khor L-Y, Bae K, Pollack A, et al. COX-2 expression predicts prostate-cancer outcome: analysis of data from the RTOG 92-02 trial. *Lancet Oncol*. 2007;8(10):912-20.
51. Anai S, Tanaka M, Shiverick KT, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 correlates with resistance to radiation in human prostate adenocarcinoma cells. *J Urol*. 2007;177(5):1913-7.
52. Wen B, Deutsch E, Eschwege P, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 enhances antitumor effect of irradiation on hormone refractory human prostate carcinoma cells. *J Urol*. 2003;170(5):2036-9.
53. Nakata E, Mason KA, Hunter N, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(2):369-75.
54. Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res*. 2000;60(5):1326-31.
55. Handrick R, Ganswindt U, Faltin H, et al. Combined action of celecoxib and ionizing radiation in prostate cancer cells is independent of pro-apoptotic Bax. *Radiother Oncol*. 2009;90(3):413-21.
56. Ohneseit PA, Krebiehl G, Dittmann K, Kehlbach R, Rodemann HP. Inhibition of cyclooxygenase-2 activity by celecoxib does not lead to radiosensitization of human prostate cancer cells in vitro. *Radiother Oncol*. 2007;82(2):229-38.
57. Cai Y, Lee Y-F, Li G, et al. A new prostate cancer therapeutic approach: combination of androgen ablation with COX-2 inhibitor. *Int J Cancer*. 2008;123(1):195-201.
58. Di Silverio F, Sciarra A, Gentile V. Etoricoxib and intermittent androgen deprivation therapy in patients with biochemical progression after radical prostatectomy. *Urology*. 2008;71(5):947-51.
59. D'Amico AV, Kantoff PW, Chen M-H. Aspirin and hormone therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2737-8.
60. Shigemura K, Shirakawa T, Wada Y, et al. Antitumor effects of etodolac, a selective cyclooxygenase-II inhibitor, against human prostate cancer cell lines in vitro and in vivo. *Urology*. 2005;66(6):1239-44.
61. Hsu A, Ching T, Wang D, Song X, Rangnekar V, Chen C. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem*. 2000;275(15):11397-403.
62. Pruthi RS, Derksen JE, Moore D, et al. Phase II trial of celecoxib in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. 2006;12(7 Pt 1):2172-7.
63. Friis S; Riis AH, Erichsen R, Baron JA, Sørensen HT. Low-Dose Aspirin or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Colorectal Cancer Risk: A Population-Based, Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):347-355.
64. Mahmud SM, Franco EL, Turner D, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a population-based nested case-control study. *PLoS One*. 2011;6(1):e16412.
65. Andrews J, Djakiew D, Krygier S, Andrews P. Superior effectiveness of ibuprofen compared with other NSAIDs for reducing the survival of human prostate cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;50(4):277-84.
66. Howard PA, Delafontaine P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):519-25.
67. D'Amico AV. Statin use and the risk of prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy with or without hormone therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2651-2.
68. Gutt R, Tonlaar N, Kunnavakkam R, Karrison T, Weichselbaum RR, Liauw SL. Statin use and risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2653-9.
69. Marcella SW, David A, Ohman-Strickland PA, Carson J, Rhoads GG. Statin use and fatal prostate cancer: A matched case-control study. *Cancer*. 2012;118(16):4046-52.
70. Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1461-8.
71. Ng K, Ogino S, Meyerhardt JA, et al. Relationship between statin use and colon cancer recurrence and survival: results from CALGB 89803. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(20):1540-51.
72. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016;164(12):836-45.

© Permayner México 2017. No podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. SII contactar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

73. Yeomans ND, Lanas A, Talley N, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):795-801.
74. Lanas A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):163-73.
75. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR, et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012;379(9826):1602-12.
76. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo Y-F, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1760-70.
77. Doi H, Kamikonya N, Takada M, et al. The Impact of low-dose aspirin on radiation proctitis in rats. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):S722.
78. Takeda K, Ogawa Y, Ariga H, et al. Clinical correlations between treatment with anticoagulants/antiaggregants and late rectal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1831-4.