



La aspirina en la quimioprevención del cáncer colorrectal: ¿Una solución a un problema de salud pública?

Aspirin in the chemoprevention of colorectal cancer: A solution to a public health problem?



¹ Dr. Víctor M. López Barrios

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0004-6139-9358>

² Dra. Melissa M. Chacón Quirós

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0009-7223-3501>

³ Dra. Ariela M. Brealey Mora

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0006-0560-6177>

Recibido
16/04/2024

Corregido
25/07/2024

Aceptado
20/08/2024

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública. Representa el tercer tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado, y la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Así, la prevención y detección temprana siguen siendo estrategias clave para reducir su incidencia y mortalidad. En ese sentido, se ha estudiado a la aspirina, o ácido acetilsalicílico, como agente quimiopreventivo, siendo su uso controversial. Se ha planteado acciones tanto dependientes como independientes de la COX-2, así como efectos directos sobre la célula de CCR e indirectos sobre el microambiente tumoral. La evidencia que relaciona el uso de aspirina con una menor incidencia de CCR es sustancial y ha permitido establecer la recomendación del uso de aspirina a dosis bajas para disminuir la incidencia y mortalidad del CCR en un selecto grupo de pacientes. Además, su uso no debe sustituir el tamizaje ni las otras medidas de prevención. La presente revisión tiene como objetivo sintetizar la literatura disponible en relación a los mecanismos antitumorales de la aspirina y aspectos clínicos relevantes como la edad de inicio, duración, dosis recomendada y seguridad.

PALABRAS CLAVE: aspirina; cáncer colorrectal; cáncer; prevención primaria.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a public health issue. It ranks as the third most commonly diagnosed cancer and the third leading cause of cancer-related deaths worldwide. Thus, prevention and early detection remain key strategies for reducing its incidence and mortality. In this regard, aspirin, or acetylsalicylic acid, has been studied as a chemopreventive agent, with its use being controversial. Actions both dependent and independent of COX-2 have been proposed, as well



as direct effects on CRC cells and indirect effects on the tumor microenvironment. The evidence linking aspirin use to a lower incidence of CRC is substantial and has led to the recommendation of low-dose aspirin for reducing CRC incidence and mortality in a select group of patients. Furthermore, its use should not replace screening or other preventive measures. This review aims to synthesize the available literature regarding the antitumor mechanisms of aspirin and relevant clinical aspects such as age of initiation, duration, recommended dosage, and safety.

KEYWORDS: aspirin; colorectal cancer; cancer; primary prevention.

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18760](#). Correo: vmlopezbarrios@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18738](#). Correo: meliddachacong@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18675](#). Correo: abrealeym@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública. Sin contar el de piel, constituye el tercer tipo más frecuentemente diagnosticado, y la tercera causa de muerte por cáncer en todo el mundo tanto en hombres como en mujeres. Cada año, el CCR es responsable de más de 1.85 millones de casos nuevos y 850 000 muertes, con un preocupante aumento en su incidencia en la población más joven (1). Así, con una tasa de supervivencia a 5 años que varía entre 91-13%, dependiendo del estadio, la prevención y la detección temprana continúan siendo la forma más prometedora de reducir la carga por esta enfermedad (2).

La prevención del CCR incluye aspectos como: la endoscopia, el cribado o *screening* de la población, la quimioprofilaxis y los cambios en el estilo de vida. Lamentablemente, la falta de cumplimiento por parte de los pacientes, la impopularidad de los métodos empleados y su costo elevado, representan obstáculos para la detección oportuna, propiciando el creciente interés en la quimioprevención como estrategia para disminuir la incidencia y mortalidad asociada al CCR (3). En ese sentido, se han reportado diferentes compuestos, tales como metabolitos, vitaminas y minerales, y antiinflamatorios

no esteroideos (AINEs), como posibles agentes para prevenir el CCR. Entre estos, el ácido acetilsalicílico, o aspirina, parece ser el agente más prometedor.

La aspirina es principalmente reconocida por sus propiedades analgésicas, antipiréticas y de profilaxis en el ámbito cardiovascular. Sin embargo, ha sido asociada durante mucho tiempo con un menor riesgo de CCR. La evidencia proviene, en su mayoría, de una gran cantidad de estudios observacionales, pero ha sido corroborada por los resultados de análisis combinados de ensayos clínicos aleatorizados para la prevención primaria o secundaria de eventos vasculares. No obstante, la quimioprevención mediante aspirina sigue siendo un tema controvertido, aún en debate la dosis y el periodo de duración más adecuados para una prevención eficaz (4,5).

El objetivo de la presente revisión es dotar al profesional de la salud con la información necesaria para entender los mecanismos de acción por los cuales la aspirina ejerce sus efectos antitumorales, así como los resultados de los estudios clínicos en relación a la dosis, duración y seguridad de la quimioprevención en CCR, permitiendo un mejor uso de este fármaco costo-efectivo y ampliamente disponible.

MÉTODO

Para el presente artículo se llevó a cabo una revisión bibliográfica, actualizada y detallada, que abarcó un total de 28 fuentes bibliográficas. Esta recopilación consistió en: 07 metanálisis, 07 estudios clínicos (01 aleatorizado y 06 observacionales) y 14 artículos de revisión, en idioma inglés o español y con una antigüedad no mayor a los cinco años. En la búsqueda se emplearon bases de datos como PubMed, Embase, Cochrane y Google Scholar; además, se utilizaron palabras clave como “antiinflamatorios no esteroideos”, “aspirina”, “quimioprevención”, “cáncer de colon”, “cáncer colorrectal” y “prevención primaria”, junto con sus equivalentes en inglés. Se excluyeron artículos que no se consideraron pertinentes para el tema en estudio y aquellos con más de cinco años de antigüedad.

LA ASPIRINA Y LA PREVENCIÓN DEL CCR

La evidencia que relaciona el uso de aspirina con una menor incidencia de CCR es sustancial. El primer estudio que mencionó dicha relación se realizó en 1988; un estudio de casos y controles que encontró una menor incidencia de CCR en personas que tomaban medicamentos que contenían aspirina. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios observacionales, metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, y ha sido el objeto de estudio de múltiples revisiones a la literatura.

Bosetti *et al.*, en 2020, publicaron un metanálisis abarcando los estudios observacionales disponibles hasta el 2019, evidenciando una reducción del riesgo, que variaba entre el 10% y el 35%, dependiendo de la dosis. Asimismo,

concluyó, con base en más de 45 estudios observacionales, que el uso de aspirina disminuye el riesgo de CCR en $\geq 25\%$ (5). De manera similar, Fu *et al.*, en 2023, publicaron otro metanálisis sobre los efectos preventivos de 13 agentes sobre el CRC, destacando una reducción en el riesgo de 30.4% en el caso de la aspirina (3). Otros autores, como Ghaddaf *et al.* y Wang *et al.*, en 2021, también concluyeron que la aspirina reduce el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales, sobre todo tras largos periodos de uso (6,7).

Con base en esta evidencia, el Grupo de Trabajo de Prevención de los Estados Unidos (USPSTF) y la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomiendan el uso de aspirina a dosis bajas para disminuir la incidencia y mortalidad del CCR en adultos menores de 70 años, sin factores riesgo para sangrado digestivo alto, con una esperanza de vida de al menos 10 años y un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años mayor o igual al 10% (8,9). Del mismo modo, en el Reino Unido se sugiere el uso de aspirina en pacientes con el síndrome de Lynch, una condición genética familiar caracterizada por mutaciones en genes de reparación del ADN, aumentando el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer, entre ellos el CCR; y en Australia, se recomienda que todas las personas entre 50 y 70 años consideren tomar aspirina en dosis bajas para reducir su riesgo de CCR (8,10). Además, hay evidencia, aunque en menor grado, de que el uso de aspirina como terapia adyuvante reduce la mortalidad y el riesgo de metástasis (11,12).

Sin embargo, algunos estudios no han encontrado relación entre el uso de aspirina y el riesgo de CCR cuando esta se inicia después de los 70 años o se toma por menos de 10-20 años. Lo anterior propició

que el USPSTF, ante la evidencia contradictoria, cambiara su recomendación a “grado C”, abogando por mayor individualización en la toma de decisiones y desaconsejando su inicio en mayores de 60 años. Ante esto, resulta crucial identificar los mecanismos por los cuales la aspirina tiene efectos antitumorales, así como los regímenes de tratamiento óptimos y los subgrupos de pacientes que más se benefician de su uso (8,13).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA ASPIRINA

El ácido acetilsalicílico (AAS), comúnmente conocido como aspirina, es un ácido orgánico perteneciente a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), reconocido por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y anti-trombóticas. Su uso es extenso en el área de la cardiología.

Al igual que otros miembros de los AINEs, la aspirina ejerce su acción inhibiendo las ciclooxigenasas (COXs), especialmente la COX-1 y la COX-2, enzimas encargadas de catalizar la formación de prostanoídes a partir del ácido araquidónico. La COX-1 se manifiesta de forma constitutiva y es fundamental en la producción de tromboxano (TX), específicamente el TXA₂, mediador implicado en la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. En contraste, la COX-2 es inducible y suele expresarse en condiciones inflamatorias e hipóxicas, donde interviene en la síntesis de la prostaglandina E₂ (PGE₂) (8).

A pesar de que la inhibición de la vía de la COX representa una diana conocida de la aspirina, las investigaciones recientes han destacado la presencia de acciones adicionales, independientes de la COX, que podrían explicar la eficacia de la aspirina en

las estrategias de prevención y tratamiento del cáncer. De este modo, aunque se desconocen los mecanismos moleculares exactos, la evidencia permite creer que ejerce efectos tanto directos, sobre las células del CCR, como indirectos, sobre el microambiente tumoral, inhibiendo así varias vías relacionadas con el CCR, incluida la síntesis de prostaglandinas, la activación plaquetaria, la señalización de Wnt a β -catenina, la inflamación, entre otras (4,14).

ACCIONES DE LA ASPIRINA SOBRE LA TUMOROGÉNESIS DEL CCR

Vías dependientes de la COX

La COX-1 cataliza la producción de prostaglandinas que mantienen la función fisiológica normal, mientras que la COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, mitógenos o factores de crecimiento y generalmente está asociada con procesos patológicos como infecciones, heridas y cáncer. La sobreexpresión de COX-2 desencadena factores de transcripción dependientes del protooncogen c-Jun, que se unen al promotor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y promueven la acumulación de este en las células, favoreciendo su transformación maligna. Asimismo, la prostaglandina E₂ (PGE₂) tiene la capacidad de incrementar la angiogénesis, la reproducción celular, la migración y la capacidad invasiva, provoca resistencia a la muerte celular y regula la respuesta inmunitaria (15). Así, y dado que el paciente con CCR presenta niveles elevados de PGE₂ y sobreexpresión de la COX-2 en el 45% de los adenomas y en el 85% de los carcinomas de colon, la inhibición de la COX-2 debería, por lo tanto, detener la carcinogénesis (16).

De este modo, la aspirina, mediante la acetilación e inhibición de la COX, interfiere con la síntesis de prostaglandinas, especialmente los precursores PGG₂ y PGH₂, resultando en la mitigación de diversas respuestas proinflamatorias. Al modificar irreversiblemente la COX-2, la aspirina aumenta la generación de mediadores antiinflamatorios y pro-resolventes como resolvinas, protectinas y lipoxinas, los cuales desempeñan un papel importante en la detección de la inflamación y la actividad quimio-cinética asociada al cáncer (4,15). Así, se ha propuesto que los efectos beneficiosos de la aspirina sobre el CCR podrían estar relacionados principalmente con la inhibición directa de la COX-2. Estudios observacionales han evidenciado que el beneficio en el uso de aspirina para reducir el riesgo de CCR está principalmente asociado con tumores positivos para COX-2, respaldando el papel crucial de esta vía en la patogénesis de la enfermedad (15,16).

No obstante, se plantea que la inhibición de la COX-1 también puede tener un impacto secundario en la supresión de la COX-2 mediante la modificación del microambiente tumoral. La aspirina inhibe temporalmente la COX-2 en células nucleadas debido a la síntesis continua de esta. Por tanto, y en teoría, se requeriría de dosis altas y constantes de aspirina para inhibir la COX-2 en las células epiteliales. Sin embargo, la eficacia similar de la aspirina en dosis bajas en comparación con dosis más alta para prevenir el CCR ha llevado a sugerir que la inhibición de la COX-1 en las plaquetas podría indirectamente suprimir la expresión de la COX-2 en el tejido colorrectal; a este se le conoce como “la hipótesis plaquetaria” (17). El evento inicial para la tumorigénesis en el tejido colorrectal es la agregación y

activación plaquetaria tras una lesión a la mucosa, produciendo así la liberación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF), citoquinas proinflamatorias (interleucina-1 β) y mediadores lipídicos (PGE₂ y TXA₂) que promueven el crecimiento o la proliferación de las células nucleadas adyacentes. Seguidamente, las plaquetas activas intervienen en múltiples etapas de la carcinogénesis; promueven la proliferación celular mediante la regulación al alza de c-MYC, estimulan la angiogénesis y la transición epitelial-mesenquimal, permiten la evasión de la lisis tumoral por parte de las células NK al secretar factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y transferir moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) de las plaquetas a las células tumorales, y favorecen la diseminación metastásica al propiciar la adhesión y permeabilidad del endotelio. Asimismo, y en respuesta al microambiente, las células estromales producen prostanoídes y otros factores de crecimiento que estimulan la expresión de COX-2 (4,17). Por lo tanto, la aspirina también ejerce un efecto antitumoral mediante la inhibición de la actividad plaquetaria y de la expresión de la COX-2 (directa e indirectamente).

Vías independientes de la COX

Existen varias vías intracelulares, dependientes e independientes de la PGE₂, involucradas en la tumorigénesis del CCR, y sobre las cuales la aspirina también actúa.

La vía de señalización de WNT (canónica) es crucial en la patogénesis del CCR. Cuando está inactiva, se forma un complejo de destrucción reconocido por las ubiquitinas y que conduce a la degradación

proteosomal. Al activarse, se da la acumulación citoplasmática de β -catenina que propicia la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular. Por su parte, la PGE2 estimula el receptor EP2, inactivando el complejo de destrucción y aumentando también los niveles de β -catenina. Así, la aspirina inhibe la producción de PGE2 e inactiva la proteína fosfatasa A2 (PPA2), restaurando la degradación de β -catenina (4,16,17).

Del mismo modo, al disminuir los niveles de PGE2, la aspirina inhibe las vías de EGFR/PIK3CA/AKT/PPAR δ y Ras/Raf/MEK/ERK. Estas vías son fundamentales para la supervivencia y muerte celular, estando hiperactivas en varios tipos de cáncer (incluido el CCR). Así, la aspirina detiene el crecimiento y la proliferación celular, al impedir la unión de c-Raf con Ras e inhibir a ERK y otros miembros de la familia de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), y promueve la apoptosis de células cancerosas al afectar la fosforilación de AKT (4,15,16).

Por otra parte, e independiente de los niveles de PGE2, la aspirina también actúa inhibiendo la vía NF- κ B, factor de transcripción importante en procesos inflamatorios e inmunológicos, que adicionalmente en la tumorigénesis está implicado con la proliferación celular, la angiogénesis y la expresión de genes antiapoptóticos. Así, al retener la proteína NF- κ B en el citoplasma, previene la transición epitelial-mesenquimal e induce la apoptosis de las células cancerígenas (4,16). Similarmente, en la vía AMPK/mTOR, la aspirina induce la senescencia de las células de CCR, creando un desequilibrio energético mediante la regulación al alza de sirtuina 1 (SIRT1) y la fosforilación de la proteína

quinasa activada por AMP (AMPK). Además, inhibe a la diana de rapamicina en células de mamíferos (mTOR) tanto mediante una acción directa como indirecta al activar AMPK. Esto induce a la autofagia de las células de CCR (4). Por último, la aspirina también induce la apoptosis al aumentar la permeabilidad mitocondrial, lo que activa las caspasas a través del citocromo C y Apaf-1, y al acetilar moléculas como el gen proapoptótico p53, aumentando su afinidad al ADN, la expresión de p21Cip y la muerte celular apoptótica (15).

PERFIL DE LA QUIMIOPREVENCIÓN: EDAD DE INICIO, DURACIÓN Y DOSIS RECOMENDADA

El aumento en la incidencia del CCR en la población cada vez más joven plantea una consideración importante: ¿cuándo es el mejor momento para iniciar la quimiopreención con aspirina? Las diferentes guías disponibles, incluida la de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA), recomiendan el uso de aspirina a dosis bajas para disminuir la incidencia y mortalidad del CCR en adultos entre 50-69 años, sin factores riesgo para sangrado digestivo alto, y con una esperanza de vida de al menos 10 años y un riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años mayor o igual al 10% (18). Por otra parte, el ensayo clínico ASPREE, en 2021, no encontró asociación alguna entre el uso de aspirina y el riesgo de CCR en pacientes mayores de 70 años después de un seguimiento de 4.7 años (13). Lo anterior es congruente con lo concluido por otros autores Guo *et al.*, quienes, en un análisis conjunto, no evidenciaron menor riesgo de CCR al iniciar la aspirina a una edad más avanzada (70 años). La

evidencia en ese sentido ha sido inconsistente, sugiriendo poco o ningún beneficio y advirtiendo inclusive acerca de la posibilidad de daño, lo que amerita actuar con cautela en dicha población (19,20).

Seguidamente, el riesgo de CCR disminuye a medida que la duración del uso de aspirina a dosis bajas aumenta (5,13). Nafisi *et al.* documentaron una reducción en el riesgo de CCR del 9% tras menos de 3 años, del 15% tras 3-5 años y del 16% para 5 años o más de uso de aspirina (13). Así, es probable que la duración mínima necesaria sea de aproximadamente 10 años, lo que es congruente con lo descrito en la literatura (21).

De forma similar, se ha observado un beneficio quimiopreventivo, poco claro, en un amplio rango de dosis, desde dosis estándar o mayores (325 mg/día o más) hasta uso intermitente de bajas dosis. No obstante, la dosis recomendada para la prevención del CCR y, por ende, la de mayor evidencia es de 75-100 mg diarios (dosis baja), pudiendo ser necesario aumentar la dosis en algunos pacientes, dependiendo de factores como la altura, el peso o el índice de masa corporal (IMC), que pueden influir en la biodisponibilidad de la aspirina (22).

Con respecto a la seguridad, el uso a largo plazo de la aspirina se ha asociado con un aumento en el riesgo de eventos hemorrágicos, especialmente sangrados gastrointestinales (no fatales); además, se ha observado que dicho riesgo aumenta con la dosis y la edad del paciente, y disminuye con la coadministración con inhibidores de bomba de protones (4,23). Cabe destacar que las guías desaconsejan el uso de AINEs distintos a la aspirina para la prevención del CCR dado el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y

gastrointestinales. Asimismo, la quimioprevención no debe sustituir el tamizaje de CCR ni tampoco las medidas de prevención basadas en el control de los factores de riesgo modificables y el mejoramiento de hábitos de estilo de vida saludable (9,18).

CONCLUSIONES

En conclusión, el CCR, debido a su alta incidencia y mortalidad, se ha convertido en una problemática de salud pública. La prevención y el diagnóstico temprano constituyen la piedra angular de los esfuerzos para reducir su carga. En ese sentido, la aspirina ha surgido como un agente prometedor en la quimioprevención del CCR, respaldada por una amplia evidencia que demuestra una reducción significativa en el riesgo; llevando a incluir esta recomendación como parte de las guías clínicas actuales en prevención de esta enfermedad. Sin embargo, su uso debe ser cuidadosamente considerado, individualizando cada caso y tomando en cuenta factores como la edad de inicio, la duración y la dosis, así como los posibles efectos secundarios, especialmente el sangrado gastrointestinal. Asimismo, su uso no debe sustituir el tamizaje ni las otras medidas de prevención del CCR. Lo anterior se cree posible mediante mecanismos dependientes e independientes de la COX-2, que actúan sobre las células de CCR y el microambiente tumoral, planteando la posibilidad de beneficios tanto en la prevención como el tratamiento y la supervivencia. Resulta imperante continuar investigando para optimizar el uso de este fármaco, costo-eficiente y ampliamente disponible, en la prevención y el tratamiento del CCR.

REFERENCIAS

1. Chhikara BS, Parang K. Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chem Biol Lett.* 2023;10(1):451. Available from: <https://scholar.google.com/scholar?q=urn:bn:sciencein.cbl.2023.v10.451>
2. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:233-254. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21772>
3. Fu Q, Liao H, Li Z, Chen X, Zhang X, Di J. Preventive effects of 13 different drugs on colorectal cancer: a network meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2023;19(5):1428-1445. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms/167480>.
4. Grancher A, Michel P, Di Fiore F, Sefrioui D. Colorectal cancer chemoprevention: is aspirin still in the game? *Cancer Biol Ther.* 2022;23(1):446-461. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384047.2022.2104561>
5. Bosetti C, Santucci C, Gallus S, Martinetti M, La Vecchia C. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an update meta-analysis through 2019. *Ann Oncol.* 2020;31(5):558-568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.012>.
6. Ghaddaf AA, Aziz M, Alomari MS, Abdulhamid AS, Alharbi FA, Mullah AN, Zaidi SF. Influence of aspirin on prevention of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1711-1722. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03880-3>.
7. Wang L, Zhang R, Yu L, Xiao J, Zhou X, Li X, Song P, Li X. Aspirin Use and Common Cancer Risk: A Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *Front Oncol.* 2021;11:690219. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690219>
8. Hoskin AJ, Holt AK, Legge DN, Collard TJ, Williams AC, Vincent EE. Aspirin and the metabolic hallmark of cancer: novel therapeutic opportunities for colorectal cancer. *Explor Target Antitumor Ther.* 2023;4:600-615. DOI: <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00155>.
9. Liang PS, Shaukat A, Crockett SD. AGA Clinical Practice Update on Chemoprevention for Colorectal Neoplasia: Expert Review. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021;19(7):1327-1336. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.014>
10. Onwuka SR, Boyd L, Wijesuriya R, Broun K, Marker J, Shub M, McIntosh JG, Macrae F, Chondros P, Saya S, Novy K, Jenkins MA, Walter FM, Trevena L, Martinez Gutierrez J, Fishman G, Emery J. Should I Take Aspirin? (SITA): RCT of a decision aid for cancer chemoprevention. *Br J Gen Pract.* 2024;BJGP.2023.0385. DOI: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2023.0385>
11. Ma S, Han T, Sun C, Cheng C, Zhang H, Qu G, Bhan C, Yang H, Guo Z, Yan Y, Cao C, Ji Z, Zhou Q. Does aspirin reduce the incidence, recurrence, and mortality of colorectal cancer? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:1653-1666. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00384-021-03889-8>
12. Elwood PC, Morgan G, Delon C, Prottly M, Galante J, Pickering J, Watkins J, Weightman A, Morris D. Aspirin and cancer survival: a systematic review and meta-analyses of 118 observational studies of aspirin and 18 cancers. *E cancer.* 2021;15:1258. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1258>
13. Nafisi S, Støer NC, Veirød MB, Randel KR, Hoff G, Löfling L, Bosetti C, Botteri E. Low-Dose Aspirin and Prevention of Colorectal Cancer: Evidence from a Nationwide Registry-Based Cohort in Norway. *Am J Gastroenterol.* 2024;00:1-10. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002695>
14. Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158(2):368-388. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.047>
15. Belayneh YM, Amare GG, Meharie BG. Updates on the molecular mechanisms of

- aspirin in the prevention of colorectal cancer: Review. *J Oncol Pharm Practice*. 2021;0(0):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1078155220984846>
16. Kolawole OR, Kashfi K. NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1432. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031432>
17. Sankaranarayanan R, Kumar DR, Altinoz MA, Bhat GJ. Mechanisms of Colorectal Cancer Prevention by Aspirin—A Literature Review and Perspective on the Role of COX-Dependent and -Independent Pathways. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9018. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21239018>
18. Shaukat A, Kahi C, Burke C, Rabeneck L, Sauer B, Rex D. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116(3):458-479. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001122
19. Guo CG, Ma W, Drew DA. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer Among Older Adults. *JAMA Oncol*. 2021;7(3):428-435. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.7338
20. Perisetti A, Goyal H, Tharian B, Inamdar S, Mehta JL. Aspirin for prevention of colorectal cancer in the elderly: friend or foe? *Ann Gastroenterol*. 2021;34(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.20524%2Faoq.2020.0556>
21. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); Apr, 2022. (Evidence Synthesis, No. 211). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580192/>
22. Drew DA, Chan AT. Aspirin in the Prevention of Colorectal Neoplasia. *Annu Rev Med*. 2021;72:415-430. DOI: <https://doi.org/10.1146%2Fannurev-med-060319-120913>
23. Shami JJ, Zhao J, Pathadka S, Fai WE, Blais JE, Vora P, Soriano GM, Cheung KS, Leung WK, Wong IC, Chan EW. Safety and effectiveness of low-dose aspirin for the prevention of gastrointestinal cancer in adults without atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based cohort study. *BMJ Open*. 2022;12:e050510. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-050510
24. Lin HD, Vora P, Soriano-Gabarró M, Chan KA. Association Between Low-Dose Aspirin Use and Colorectal Cancer Incidence in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2026494. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.26494.
25. Sada O, Ahmed K, Jeldo A, Shafi M. Role of Anti-inflammatory Drugs in the Colorectal Cancer. *Hospital Pharmacy*. 2020;55(3):169-181. DOI: <https://doi.org/10.1177/0018578718823736>
26. Hamoya T, Tomono S, Miyamoto, Fujii G, Wakabayashi K, Mutoh M. Theoretical basis validation and oxidative stress markers for cancer prevention clinical trials of aspirin. *Sci Rep*. 2023;13:21883. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-023-49254-3>
27. Barber LE, Bertrand KA, Sheehy S, White LF, Roy HK, Rosenberg L, Palmer JR, Petrick JL. Aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drug use and occurrence of colorectal adenoma in Black American women. *Int J Cancer*. 2023;153(12):1978-1987. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34674>
28. Lei J, Zhou Z, Fang J, Sun Z, He M, He B, Chen Q, Paek C, Chen P, Zhou J, Wang H, Tang M, Yin L, Chen Y. Aspirin induces immunogenic cell death and enhances cancer immunotherapy in colorectal cancer. *International Immunopharmacology*. 2023;121:110350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110350>