

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Marzo 2004

numero 3

APPUNTI DI TERAPIA

FANS nella carcinogenesi del colon-retto

di G.Bartolozzi

Il cancro del colon-retto è la seconda causa di morte per cancro nei Paesi occidentali: esso avviene molto di rado nel bambino, ma l'interesse del rilievo è tale da meritare di essere conosciuto anche dai pediatri.

Esistono numerose strategie per ridurre la mortalità per questo cancro, basate sulla dimostrazione precoce della malattia o delle lesioni precorritrici (adenomi) attraverso gli screening endoscopici. Un forte interesse è stato rivolto all'uso di farmaci per prevenire lo sviluppo degli adenomi e dei carcinomi del colon-retto, specialmente in pazienti che presentino un aumentato rischio di sviluppare una neoplasia nel colon-retto. Studi epidemiologici hanno dimostrato una riduzione del 40-50% di questo rischio con l'uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). Di recente è stato visto che l'aspirina riduce la grandezza e il numero degli adenomi in pazienti con poliposi adenomatosa familiare e in pazienti con rischio intermedio.

In uno studio (**Sandler R et al., N Engl J Med 2003, 348:883-90**) 635 pazienti con cancro del colon-retto ricevettero a caso 325 mg di aspirina o placebo giornalmente. Dopo 31 mesi, il numero medio di adenomi fu più basso nel gruppo aspirina che nel gruppo placebo, con un rischio relativo nel gruppo aspirina di 0,65. In un altro studio (**Baron J et al., N Engl J Med 2003, 348:891-99**) 1121 pazienti con adenomi del colon-retto ricevettero 81 o 325 mg di aspirina o placebo ogni giorno. Dopo 32 mesi venne fatta una colonscopia che mostrò un'incidenza di uno o più adenomi nel 38% dei soggetti trattati con 81 mg/die, nel 45% di quelli che prendevano 325 mg e del 47% nel gruppo placebo.

Insieme questi studi indicano un moderato effetto chemiopreventivo dell'aspirina nelle popolazioni con un rischio intermedio di cancro del colon-retto.

Nel cancro colon-retto sono state descritte due forme d'instabilità genetica: una microsatellitare e una cromosomica. L'instabilità cromosomica è la forma più frequente nel cancro del colon-retto.

COME AGISCONO I FANS ?

I FANS si legano e inibiscono gli enzimi cicloossigenasi, sia COX-1 che COX-2, che catalizzano la conversione da acido arachidonico a prostaglandine. L'inibizione dei tumori da parte dei FANS può essere mediata da diversi processi cellulari. Questi processi interessano la capacità dei FANS di riattivare l'apoptosi, indurre l'arresto del ciclo cellulare e inibire l'angiogenesi. Poiché la COX-2 è aumentata fino al 90%

nel carcinoma sporadico del colon e del 40% negli adenomi (ma non nella mucosa del colon normale) si presume che i FANS medino l'apoptosi attraverso l'inibizione della COX-2. E' probabile che esistano altri meccanismi di azione, oltre quello della inibizione dell'attività della COX-1 e COX-2.

Alcuni studi hanno suggerito un importante ruolo dei FANS sulla proteina p21, regolante il ciclo cellulare: una diminuzione dell'espressione della proteina p21 può essere uno dei principali eventi oncogenici nello sviluppo del cancro del colon-retto. Così la proteina p21 può essere il legame molecolare nell'effetto chemiopreventivo dei FANS (**Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH – Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas – Lancet 2003, 362:230-2**).