

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Novembre 2006

numero 9

APPUNTI DI TERAPIA

Il celecoxib per la prevenzione degli adenomi sporadici del colon-retto

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Sono ormai numerose le pubblicazioni (oltre una quarantina) secondo le quali l'uso di antinfiammatori non steroidei (FANS) riduce l'incidenza degli adenomi del colon retto e di conseguenza previene la loro trasformazione maligna. Gli effetti dei FANS sono stati confermati anche in studi randomizzati: secondo queste ricerche l'aspirina (un farmaco anti-COX-1) ha un modesto effetto preventivo sugli adenomi sporadici del colon-retto, al contrario dei farmaci anti-COX-2. L'ipotesi dominante ritiene che all'interno degli adenomi tumorigeni sia fortemente rappresentata la ciclossigenasi-2 (COX-2), che non si ritrova nell'intestino normale. La COX-2 media la produzione della prostaglandina E2 (PGE2) nel tessuto epiteliale, che porta all'attivazione delle vie che promuovono la proliferazione cellulare e inibiscono la morte cellulare.

Gli inibitori selettivi della COX-2, come il celecoxib, inizialmente impiegati per ridurre il dolore e l'infiammazione nell'artrite reumatoide e in altre affezioni, hanno dimostrato anche un'evidente attività anti-tumorale.

Per confermare questi dati è stato condotto un estesissimo studio randomizzato (Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006;355:873-84) per studiare se i farmaci, che inibiscono la ciclo-ossigenasi 2 (COX-2), riducono il numero degli adenomi colon-rettali in pazienti che erano stati operati in precedenza di adenomi solitari.

Per condurre questa ricerca sono stati arruolati 2.035 pazienti, operati di asportazione di un adenoma prima di entrare nello studio. Essi sono stati suddivisi in tre grandi gruppi:

- 679 ricevettero il placebo
- 685 furono trattati con 200 mg di celecoxib due volte al giorno
- 671 furono trattati con 400 mg di celecoxib due volte al giorno

COLONSCOPIE DI CONTROLLO VENNERO ESEGUITE A 1 E A 3 ANNI DOPO LA RANDOMIZZAZIONE

L'incidenza cumulativa della presenza di uno o più adenomi, durante i controlli a 3 anni, fu del 60,7% fra i pazienti che

avevano ricevuto il placebo, del 43,2% ($P < 0,001$) fra quelli che avevano ricevuto 200 mg di celecoxib due volte al giorno e del 37,5% fra quelli che avevano ricevuto celecoxib alla dose di 400 mg due volte al giorno ($P < 0,001$).

Eventi avversi gravi si sono verificati nel 18,8% dei pazienti del gruppo placebo, nel 20,4% in quelle che avevano ricevuto basse dosi di celecoxib ($P = 0,5$) e del 23,0% di quelli ad alte dosi ($P = 0,06$). Come era da aspettarsi la somministrazione di celecoxib è risultata associata a un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (rapporto/rischio per le basse dosi di 2,6 e per le alte dosi di 3,4).

Nelle conclusioni gli autori indicano che il celecoxib è un farmaco efficace per la prevenzione degli adenomi colon-rettali, ma che, per i potenziali eventi cardio-vascolari, esso non può essere routinariamente raccomandato con questa indicazione.

Una pubblicazione molto ben condotta, su un numero elevatissimo di soggetti, con 28 Autori (più un numero molto alto di ricercatori, appartenenti allo studio APC, che occupa $\frac{3}{4}$ di pagina, stampata in corpo 8) che porta a delle conclusioni positive per l'uso del celecoxib nella prevenzione degli adenomi sporadici del colon-retto, ma che non porta a nessuna conclusione pratica, perché gravata dagli effetti collaterali del farmaco sull'apparato cardio-vascolare; questi eventi collaterali avversi hanno nel frattempo giustamente portato al ritiro del prodotto dal commercio.

Di sicuro quando nel 1998-99 è stato studiato il progetto per questo studio, nessuno si sarebbe aspettato che i farmaci anti-COX-2 potessero avere effetti deleteri sull'apparato cardio-vascolare, che sono arrivati alla conoscenza di tutti appena un paio di anni fa.

Rimane il dato culturale dell'influenza della COX-2 sull'evoluzione tumorigena dell'adenoma colon-rettale e sulla possibilità, bloccando questo enzima, d'influenzare favorevolmente l'evoluzione della patologia intestinale dei portatori di adenoma. La speranza è quella di poter disporre di un farmaco anti-COX-2 con gli stessi effetti favorevoli del celecoxib, ma sprovvisto delle spiacevoli conseguenze sul sistema cardio-vascolare.

Nonostante tutti i rilievi sopra riportati, bene ha fatto l'editore del *New England Journal of Medicine* a pubblicare questo lavoro, per il cui compimento sono state spesi tanto impegno e tante energie.