

# **I N D I C E**

1. INTRODUZIONE	pag. 2
2. MATERIALE E METODO	pag. 4
3. RISULTATI	pag. 7
4. DISCUSSIONE	pag. 9
5. BIBLIOGRAFIA	pag. 18

## **INTRODUZIONE**

Nei paesi industrializzati l'incidenza del carcinoma coloretale è al II posto, in ordine di frequenza, dopo il carcinoma del polmone; esso rappresenta la II causa di mortalità per cancro dopo i 50 anni, costituendo pertanto un rilevante problema sociale e di sanità pubblica. Le linee guida per la prevenzione secondaria di questo tumore sono codificate ma, in considerazione dei dati epidemiologici sulla sopravvivenza, continua ad essere pressante l'esigenza di potenziare le metodiche di screening e di realizzare la prevenzione primaria di suddetta neoplasia, al fine di migliorarne la prognosi. La possibilità di diagnosticare precocemente il carcinoma coloretale consente di eseguire un trattamento oncologicamente curativo: la sopravvivenza globale a 5

anni oscilla infatti intorno al 40%, ma aumenta fino all'80 – 90% nei casi diagnosticati in stadio iniziale (Dukes A).

Nel presente lavoro riportiamo la nostra iniziale esperienza relativamente all'impiego della biopsia rettale nello screening di alcune categorie di soggetti a rischio per il carcinoma colorettaie, al fine di individuare quelli che presentano segni istologici di iniziali lesioni mucose con significato precanceroso; questo sottogruppo così selezionato, è stato avviato per un trattamento di chemioprevenzione a base di inibitori COX2.

## **MATERIALE E METODO**

I criteri di eleggibilità da noi adottati per eseguire la biopsia del retto per screening precanceroso, sono stati i seguenti:

- *soggetti di età > 50 anni*
- *soggetti di età > 40 anni con disordini dell'assetto lipidico*
- *soggetti con familiarità per ca. del colonretto, dello stomaco e della mammella*

Abbiamo scartato dal nostro studio tutti i soggetti che rientravano nella categoria ad alto rischio e quelli che avevano eseguito nel corso degli ultimi due anni una terapia prolungata a base di FANS (*come è noto, questa categoria di farmaci riduce statisticamente del 30 - 50 % il rischio di insorgenza del carcinoma coloretale perché esercita un effetto antiproliferativo sulla mucosa*

*colorettale, sicché il nostro programma di screening sarebbe falsato).*

Da novembre 2008 ad aprile 2010 abbiamo sottoposto a screening 244 soggetti, dei quali:

- *164 soggetti a rischio per il fattore età*
- *62 soggetti con disordini dell'assetto lipidico, adusi ad una alimentazione ricca di grassi animali e povera in scorie, frutta e verdura*
- *9 soggetti con familiarità per ca. colorettale*
- *7 soggetti con familiarità per ca. della mammella*
- *2 soggetti con familiarità per ca. gastrico*

Mediante biopsie per endoscopiche a livello del retto, abbiamo selezionato il sottogruppo dei soggetti con atteggiamenti iperproliferativi della mucosa (“attivata”); a questo punto, dopo avere espletato le ulteriori indagini diagnostiche rivolte ad esplorare tutta la mucosa colorettale, per escludere l’esistenza a monte di lesioni

più avanzate, abbiamo sottoposto suddetti soggetti ad un trattamento di chemioprevenzione a base di Inibitori COX2 e contestualmente li abbiamo inseriti in un programma di sorveglianza più intenso (biopsie rettali ogni 4 mesi per il primo anno e successivamente ogni 6 mesi) per monitorizzare l'andamento delle lesioni istologiche.

## **RISULTATI**

Nei 244 soggetti sottoposti alle indagini di screening secondo il nostro progetto (biopsie rettali e pancolonscopia), in 21 di essi abbiamo riscontrato un atteggiamento iperproliferativo nel fondo delle cripte ghiandolari (mucosa rettale “attivata”), così articolati:

- in due casi (uno dei quali con familiarità per ca. gastrico e l'altro con disordini dell'assetto lipidico) è stata riscontrata contestualmente la presenza di un carcinoma del colon sinistro, per cui si è proceduto con l'intervento chirurgico
- in sette casi è stata dimostrata la presenza sincrona di polipi adenomatosi a monte, sicché, eseguita la polipectomia, i pazienti sono stati successivamente trattati secondo il protocollo della chemioprevenzione;

- nei rimanenti 12 casi non esistevano altre lesioni a monte, ma i soggetti rientravano nella categoria di rischio per età (4 casi) o per disordini alimentari (dieta ricca in grassi animali e povera di in scorie), per cui anche questi hanno iniziato la chemioprevenzione.

Sui risultati è prematuro esprimere giudizi; in particolare, per valutare l'effetto della chemioprevenzione occorrono lunghi tempi di osservazione; solo in due casi, nei quali il trattamento è durato oltre 12 mesi, abbiamo constatato, rispetto ai primi riscontri istologici, la regressione delle alterazioni iperproliferative a carico delle cripte ghiandolari. I due pazienti sottoposti ad emicolectomia sinistra per cancro sono stati esclusi dal nostro studio, in quanto inviati per la chemioterapia neoadiuvante; i rimanenti 17 casi sono tutt'ora oggetto di osservazione e follow up da parte nostra.



## **DISCUSSIONE**

Dopo i 50 anni tutti i soggetti rientrano in una categoria di rischio generico per l'insorgenza del carcinoma coloretale per il fattore età o in quella di un rischio intermedio qualora si sovrappongano ulteriori fattori (tipo di alimentazione, obesità fumo, ecc... ). Esiste poi una categoria di soggetti a rischio elevato a causa di uno dei seguenti fattori:

- *pregresso adenoma villosa o pregresso carcinoma coloretale*
- *malattia infiammatoria cronica intestinale che dura da oltre 10 – 15 anni*
- *sindrome ereditaria non polipoide (Lynch tipo I e tipo II)*
- *poliposi adenomatosa familiare, sindromi di Gardner e di Turcot*

Il colonretto è uno degli organi meglio studiati dal punto di vista della carcinogenesi, vuoi perché facilmente accessibile alle indagini di screening, vuoi perché la morbilità neoplastica a questo livello è molto alta.

Le acquisizioni in merito sono il frutto di studi multidisciplinari, epidemiologici, clinici e di biologia molecolare, che hanno svelato molti aspetti relativi all'eziologia di questa neoplasia.

La carcinogenesi colica è la risultante di un insieme di fattori, in parte noti (cancerogeni, acidi biliari secondari, disordini dell'assetto lipidico, alterazioni della flora microbica, ecc.), che agiscono in maniera multisequenziale e che, modificando il delicato equilibrio tra oncogeni ed oncosoppressori, inizializzano quelle modifiche a carico della mucosa che condurranno all'insorgenza del tumore. "Multistep" l'appropriato

termine anglosassone che caratterizza appunto la sequenza iperplasia – displasia – cancro.

Tra l'altro agli inizi degli anni '90 sono stati identificati importanti eventi biochimico – molecolari implicati nella crescita e nella sopravvivenza delle cellule cancerose: è stata infatti scoperta una nuova classe di enzimi ciclo – ossigenatici, denominati COX2, che a differenza degli enzimi COX1, intervengono nella biosintesi di prostaglandine sia ad azione pro – infiammatoria che pro – proliferativi (1); sono enzimi regolatori chiave che intervengono nelle biosintesi delle prostaglandine mediante l'ossidazione dell'acido arachidonico (2,3,4).

Una sovraespressione di prostaglandine e di enzimi COX2 è dimostrabile sia nei tessuti infiammatori che in molti tumori epiteliali umani, tra cui gli adenomi ed il carcinoma del colonretto, l'esofago di Barrett con displasia grave ed il carcinoma dell'esofago (5,6,7,8,9).

Una sovraespressione di enzimi COX2 tra l'altro è correlata al fenomeno della neoangiogenesi tumorale ed alla resistenza all'apoptosi (10,11): con la mediazione degli enzimi COX2, viene stimolata la produzione della proteina denominata Bcl.2, il cui effetto è quello di agire in senso antiapoptosico; mentre viene ridotta quella della proteina denominata Cadherina E che viceversa agisce in senso proapoptosico (12,13,14). Inoltre la PGE2 inibisce i linfociti ed i natural killers, abbassando così la sorveglianza immunitaria(13).

Da questi dati emerge un nesso tra infiammazione cronica e carcinogenesi mediato per l'espressione della COX2 (15), ma soprattutto traspare il ruolo importante della COX2 nelle fasi salienti (promozione, crescita, invasività) dello sviluppo tumorale (13, 16,17).

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato una correlazione inversa tra incidenza di carcinoma ed il

regolare impiego di farmaci anti-infiammatori non steroidei (NSAIDs), inclusa l'aspirina, che agiscono bloccando la tappa metabolica dell'ossigenazione dell'acido arachidonico, inibendo così la sintesi delle prostaglandine (17,18,19,20). Sono in corso dei trials internazionali che impiegano gli inibitori COX2, nella chemioprevenzione della poliposi adenomatosa familiare, i cui risultati preliminari sono stati favorevoli (21,22,23,24).

Ciò premesso, nell'ottica di migliorare la prevenzione primaria e secondaria del carcinoma coloretale, abbiamo realizzato il nostro progetto di ricerca con l'obiettivo di selezionare, tra alcune categorie di soggetti a rischio, quelli che presentano un qualche elemento di rischio più specifico, basato su reperti obiettivi e morfologici; in particolare abbiamo ricercato la eventuale presenza di alterazioni proliferative della mucosa coloretale.

Lo stato iperproliferativo della mucosa rettale, cui ben si addice il termine di “mucosa attivata”, come dianzi riportato, è caratterizzato dalla comparsa di microadenomi e dall’ispessimento plurifocale dell’epitelio di rivestimento delle cripte della mucosa; queste alterazioni aumentano proporzionalmente al tempo di esposizione della mucosa coloretale alle sostanze cancerogene. come è stato dimostrato sperimentalmente da Bird nel 1987 (25). La mucosa coloretale attivata viene considerata il primo gradino della carcinogenesi colica, “early step in the multistep process”. per dirla con le parole di Shpitz e coll.(26).

In breve, l’epitelio normale, sollecitato dai cancerogeni aumenta l’attività proliferativa (inizialmente nel fondo delle cripte ghiandolari), prima a livello microscopico e poi in maniera clinicamente rilevabile come adenoma, le

tappe successive sono l'insorgenza della displasia, del carcinoma in situ ed infine del carcinoma invasivo.

Il razionale del nostro progetto parte dal presupposto che la mucosa del retto si può considerare come lo specchio dello stato di salute di tutta la mucosa coloretale, sicché abbiamo praticato biopsie random di questo tratto del tubo digerente in aggiunta alle altre indagini note; la metodica risponde ai criteri richiesti per un programma di screening, in quanto di facile esecuzione, non dispendiosa e realizzabile ambulatoriamente con scarso dispendio di tempo.

Il riscontro, in 9 dei casi studiati, di segni istologici di mucosa rettale attivata contestualmente a lesioni proliferative mucose più avanzate (7 adenomi, 2 carcinomi), è in accordo con le osservazioni in merito presenti in letteratura, secondo cui la mucosa "attivata" è

un fenomeno plurifocale, un substrato da cui si potranno sviluppare nel tempo uno o più adenomi o il cancro.

Pur con i limiti dovuti al ristretto numero di casi e ad i tempi brevi di osservazione, riteniamo già da ora che il nostro progetto possa offrire delle prospettive aggiuntive nella prevenzione primaria e secondaria del carcinoma del colonretto, perché mira a selezionare un sottogruppo di soggetti con mucosa attivata dall'azione delle sostanze cancerogene. Questi soggetti, insieme a quelli con lesioni proliferative più avanzate (sottoposti a polipectomia endoscopica di polipi adenomatosi o ad interventi di resezione per carcinoma coloretale), oltre ad essere meritevoli di una sorveglianza più accurata, sono i candidati ideali per un trattamento di chemioprevenzione. Sulla base di quanto dianzi esposto, l'impiego degli inibitori COX2 è senz'altro più adatto e



specifico in senso antiproliferativo, rispetto ai comuni FANS.

In ogni caso consideriamo questo nostro lavoro uno studio di fattibilità, che richiede ulteriori dati e conferme mediante una ricerca di tipo randomizzato e che per adesso non consente di trarre conclusioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kujubu DA, Fietcher BS, Vamum BC, Lim RW, Hershamn HR. TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclo-oxygenase homologue. *Biol Chem* 266:12866-12872. 1991

2. Wahle KW. Dietary regulation of essential fatty acid metabolism and membrane phospholipid composition. *Biochem Soc Trans* 18:775-778, 1990

3. Brevier MD, Hao C, Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the Kidney. *Curr Opin Crit Care* , 7(6):393-400. 2001

4. Hin B, Brune K. Cyclooxygenase-2: 10 years later. *Pharmacol Exp Ther* 300(2):367-375, 2002

5. Patrigniani P, Panara MR, Sciulli MG, Santini G, Renda G, Patrono C. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Physiol Pharmacol* 48:623-631, 1997

6. Cryer B, Feidman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104:413-421, 1998

7. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, et al Cyclooxygenase expression in the Barrett's Esophagus: A Metaplasia-Adenocarcinoma Sequence *Am J Gastroenterol* 96: 990-996, 2001

8. Kalgiukar AS, Zhao Z Discovery and design of selective cyclooxygenase-2 inhibitors as non-ulcerogenic, anti-inflammatory drugs with potential utility as anti-cancer agents. *Curr Drug Targets* 2(1): 79-106, 2001

9. Rex DK Screening for colon cancer and evaluation of chemoprevention with COX-2 inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 23(4 Suppl):S41-50. 2002

10. Chan TA Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, apoptosis, and colon-cancer chemoprevention. *Lancet Oncol* 3(3): 166-74, 2002

11. Aotake T, Lu CD, Chiba Y, Muraoka R, Tanigawa N Changes in angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin. Cancer Res.* 5(1): 135-42, 1999

12. Hall PA, Coates PJ, Ansari S, Hopwood D Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis *Cell Sci* 107:3569, 1994

13. Eschwege P, Deledinghen V, Camille T, Kulkarni S, Daibagni G, Droupy S La cyclo-oxygenase-2 : nouvelle cible dans le traitement des cancers épithéliaux *Presse Med* 30: 507-517 2001

14. Harrujch A, Konturek &) Zuchowic: M Bie!anslcj W, Marljc: K. Hahn EG —. *Helicobacter pylory infecrion, gastrin. cycioxygenase-2 and apoptosis in coiorectal cancer Clin Cancer Research* 7(5): 1246-1250. 200/

15. Weii:man SA, Gordon LI *Inflammation and cancer: roie ofphagoc,y:e-genera:ed oxidanis in car'inogenesis Blood* 76:655-663.1990

16. Dang CT, Shapiro CL, Hudis CA *Pontential ro/e ofseiecrive COX-2 inhibigors in cancer management. Oncology t'HunringO* 16(5 Suppl 4,):30-6, 2002 .

17. RedavBS,RaoCV *Nove! approaches far colon cancer prevention by cyclooxygenase-2 inhihiwrs. Environ Pathol Toxicol Oncol* 21(2): 155-64. 2002

18. Goke MN *COX-2- indipendent an:iprolferative acrion ofacerylsalicyiic acid in human co/an cancer ce/is EuriofClin Invesi* 32(11,):793-796, 2002

19. Yu HG, Huang JA. Yang YN *The effecrs ofacety!salicylic acid on prolferarion, apoptosis and invasion ofcyc!ooxygenase-2 negative colon can cells Eur Clin Invesi* 32(1 1):838-84 7, 2002

20. Bernstein CN, Eaden i, Steinhart AH. Munkholrn P, Gordon PH *Cancer prevention in inflammatory bowel disease and the chemoprophylactic potential of5-aminosalicylic acid. Inflamm Bowel Dis* 8(3,):356-61. 2002

21. Riccjadjello L, Roda E, Bazzoli F Chemoprevention in colorectal neoplasia.s: what Is practical andfeasible Dig Dis 20(1): 70-2, 2002

22. KawamoriT, Wakabayashi K COX-2 andprostanoid receptors: good targets far chemoprevention J Environ Pathol Toxicol Oncol 21(2): 149-153, 2002

23. Giardiello FM, Yang IiW, Hylind LM. Krush Ai, Petersen GM, Trimbath JD, Piangadosi S, Garreti E, Geiman L Hubbard W, Offerhaus Gi, Hamilton SR. Primary chemoprevenzion offamilial adenomatous polyposis with sulindac. N Eng!J Med 346(14): 1054-1059, 2002

24. Bresalier RS Primary Chemoprevention offamiliai adenomatous polyposis with sulindac. more quesrions than answers. Gastroenteroioogy 123(1):3 79-81. 2002

25. B1rdRP Observation and quanrflcation of aberrani crypts in the murine colon treated with a coton carcinogen: prelimi Jindings Cancer Lei: 37:147-151, 1987

26. Shpitz B, Hay K, Bruce WR, Bui! SV, Gailinger S, Sern H Natura! History ofAberrani Crypt Foci Di.s Colon Rectum 39:763-767. 1996