FANS protettivi nei confronti del cancro della vescica

Data 04 dicembre 2011
Categoria urologia

I FANS, ma non l'aspirina, sono risultati associati ad una riduzione del rischio del cancro della vescica, in particolare nei non fumatori.

Premesse

I FANS inibiscono la ciclossigenasi-1 e la ciclossigenasi-2, un enzima indotto da fattori endogeni (fattori di crescita o citochine) e da stimoli esogeni (carcinogeni del tabacco), e sono coinvolti nella sintesi delle prostaglandine e nella risposta infiammatoria.

Ad alte concentrazioni, i FANS hanno proprietà anticarcinogeniche attraverso la via, ciclossigenasi-2, dipendente ed indipendente, che porta all' inibizione della proliferazione cellulare e dell'angiogenesi ed all'induzione di apoptosi.

Sebbene non espressa nelle normali cellule uroteliali, è stato dimostrato che la ciclossigenasi-2 è sovraespressa sia nelle cellule uroteliali squamose sia in quelle di transizione del tessuto tumorale.

Le ricerche, sia in vitro sia in vivo, suggeriscono che i FANS e gli inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 ostacolano la crescita e la sopravvivenza delle cellule del cancro della vescica e dei tumori nitrosamino-indotti.

Precedenti studi caso-controllo hanno dimostrato che l'uso regolare di FANS riduce il rischio di cancro della vescica, ma pochi studi di coorte hanno valutato questa associazione. Pertanto, gli autori di questa analisi hanno studiato l'associazione tra uso di FANS e cancro della vescica in 3 ampi studi prospettici (**NIH-AARP Diet and Health Study; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial; U.S. Radiologic Technologists Study**).

La frequenza d'uso di aspirina e di FANS nell'anno precedente l'inizio dello studio è stata accertata con un questionario auto-somministrato. Sono stati stimati gli HR (hazard ratios) e gli intervalli di confidenza (95% IC) studio-specifici utilizzando i modelli della regressione di Cox e sono stati combinati usando un modello metanalitico ad effetti fissi.

Risultati:

Le analisi hanno incluso 508.842 individui, con 2.489 casi incidenti di cancro della vescica. E' stata osservata una riduzione del rischio per individui che riportavano uso regolare (>2 volte/settimana) uso di FANS rispetto a coloro che non ne avevano riportato l' uso (hazard ratio (HR) = 0.92, 95% intervallo di confidenza (IC): 0.81, 1.04). La riduzione del rischio era limitata ai non fumatori (HR = 0.58, 95% IC: 0.41, 0.83) (P trend = 0.008) (P interaction = 0.02).

Restringendo l'analisi al carcinoma uroteliale, è stata osservata un'associazione simile ai risultati complessivi (HR = 0.92, 95% IC: 0.81, 1.04). Sebbene non sia stata trovata alcuna associazione tra uso regolare di FANS e tumori in situ di basso grado (HR = 1.03, 95% IC: 0.73, 1.45), è stata, invece, osservata un'associazione inversa significativa con i cancri della vescica di grado intermedio (HR = 0.83, 95% IC: 0.68, 1.01) e di grado elevato (HR = 0.92, 95% IC: 0.75, 1.13).

Non è stata osservata alcuna associazione tra uso regolare di aspirina e cancro della vescica (HR = 1.04, 95% IC: 0.94, 1.15).

I risultati suggeriscono che i FANS, ma non l'aspirina, sono associati ad una riduzione del rischio del cancro della vescica, in particolare nei non fumatori.

Gli autori, per spiegare la differenza tra FANS ed aspirina ipotizzano anche differenti meccanismi d'azione.
Sia l'aspirina che i FANS inibiscono meccanismi ciclossigenasi-1 e ciclossigenasi-2 dipendenti e indipendenti, con gradi differenti secondo la dose e la formulazione. FANS quali ibuprofene, indometacina e sulindac sono stati trovati più potenti dell'aspirina nell'indurre meccanismi antiproliferativi e proapoptosici. Sebbene si sia trovato che l'aspirina riduce il rischio di cancro in altri siti, la potenza dei FANS potrebbe essere tessuto-specifica. E' stato riscontrato che le cellule di tumori uroteliali (rispetto a quelli di polmone o mammella), sono particolarmente sensibili alla espressione ibuprofene-indotta del gene soppressore del tumore p75NTR che può innescare a valle meccanismi ciclossogenasi-2 –indipendenti.

Conclusioni

Sono necessari altri studi per determinare dose ottimale, durata, e finestre temporali critiche attraverso cui i FANS sono più efficaci nell'alterare la storia naturale del cancro della vescica. L'associazione più fortemente protettiva nei tumori in fase avanzata trovata nello studio suggerisce che i FANS possono agire più tardi nel processo carcinogenico riducendo

la progressione o la promozione del cancro della vescica. Sono necessari studi epidemiologici aggiuntivi sugli inibitori non selettivi della ciclossigenasi-2 e la progressione del cancro della vescica, perché in un ampio numero di individui con diagnosi di cancro della vescica, il cancro recidiva.

Fonte:

Sarah E. Daugherty; Ruth M. Pfeiffer et al. : Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Bladder Cancer. A Pooled Analysis. American Journal of Epidemiology. 2011;173(7):721-730.

A cura di Patrizia Iaccarino