





## AIOM

**Associazione Italiana di Oncologia Medica**

### **Il Tumore del Colon Retto**

	<b>La Capecitabina</b>
	<b>Colon Retto Piu' Efficace la Nuova Terapia Orale</b>
	<b>I Trattamenti del Tumore del Colon Retto Avanzato</b>
	<b>Il Tumore del Colon Retto</b>



**Tutti i Diritti Riservati**



**Associazione Italiana  
di Oncologia Medica**

## **LA CAPECITABINA**

E' un nuovo chemioterapico, disponibile in compresse e sviluppato per trasportare il fluorouracile all'interno delle cellule tumorali, che consente di evitare gli inconvenienti legati alla terapia intravenosa. Viene solitamente utilizzato nel trattamento dei tumori metastatici del colon-retto e della mammella

### **Modalità di somministrazione**

Il paziente segue un regime terapeutico molto semplice, che prevede l'assunzione del farmaco due volte al giorno, a colazione e a cena, per due settimane, con un periodo di riposo di una settimana.

La peculiarità di questo principio attivo è che possiede un meccanismo di attivazione in tre fasi. Una volta assunto, viene assorbito attraverso l'intestino ed entra nel circolo sanguigno, rimanendo inattivo. Nelle prime due fasi, che avvengono nel fegato, la capecitabina si converte in agente tumoricida rimanendo però non tossica. La molecola comincia ad agire solo nella terza fase quando, ormai giunta all'interno delle cellule tumorali, si trasforma in 5-fluorouracile grazie ad un enzima presente in quantità molto più elevate nelle cellule tumorali rispetto a quelle sane. Grazie a questo meccanismo, il farmaco ha la possibilità di agire dove serve, colpendo le cellule malate. A differenza del 5-fluorouracile dato per via venosa, il principio attivo viene utilizzato in modo più selettivo dalle cellule malate.

### **Gli studi sull'efficacia**

Diversi studi clinici hanno dimostrato una maggiore capacità da parte della capecitabina di ridurre la massa tumorale rispetto al tradizionale fluorouracile. I tassi di sopravvivenza e i tempi alla progressione della malattia sono invece equivalenti. I pazienti sperimentano meno effetti collaterali rispetto alla terapia tradizionale, riducendo soprattutto il rischio di diarrea, stomatiti, perdita di capelli. Ne risulta un minor bisogno di ricoveri ospedalieri. La somministrazione orale migliora sensibilmente la qualità di vita del paziente, non più gravato dalla necessità di recarsi periodicamente in ospedale per il trattamento e di subire interventi per l'applicazione del catetere, che rimane all'interno di una vena per tutta la durata della terapia, e dei dispositivi di infusione.

### **Possibili effetti collaterali**

Anche la capecitabina può avere effetti collaterali. Alopecia, nausea, diarrea, stomatiti, associati generalmente ai trattamenti, ricorrono però con frequenza significativamente più bassa rispetto ai chemioterapici standard. In particolare la minor diminuzione dei globuli bianchi rende il paziente meno soggetto alle infezioni e alle conseguenti ospedalizzazioni.



**Associazione Italiana  
di Oncologia Medica**

## **COMUNICATO STAMPA**

### **Studio dell'Istituto Nazionale dei Tumori presentato al V Congresso AIOM COLON RETTO, PIU' EFFICACE LA NUOVA TERAPIA ORALE MENO RICOVERI E MIGLIOR QUALITA' DI VITA PER I PAZIENTI**

**Roma 22 ottobre 2003** – Niente più ricoveri frequenti in ospedale e cicli di cura debilitanti, applicazione chirurgica di cateteri venosi e uso di dispositivi di infusione. Anche per i malati di tumore del colon avanzato è ora disponibile una nuova chemioterapia orale, la capecitabina, che non solo ha evidenziato in diversi studi clinici un'efficacia maggiore rispetto a quella standard con 5-fluorouracile (massa tumorale ridotta del 26% rispetto al 17% e stabilizzazione della malattia nel 48% dei casi) ma ha il vantaggio di poter essere assunta dal malato al proprio domicilio, con un comprensibile ed oggettivo miglioramento della sua qualità di vita. La cura - che prevede l'assunzione di capecitabina due volte al giorno in cili trisettimanali ha inoltre mostrato minori effetti collaterali, in particolare sono diminuiti sensibilmente la perdita di capelli, gli episodi di diarrea e le stomatiti. Ma ottimi risultati sono stati ottenuti anche in caso di combinazione della capecitabina con altri farmaci: l'irinotecan e l'oxaliplatino. Questi importanti progressi nel trattamento del tumore del colon in fase metastatica, sono stati illustrati dal prof. Emilio Bajetta, direttore del dipartimento di oncologia medica dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, al V Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica in corso a Roma.

A supporto dell'efficacia della capecitabina sono stati presentati i risultati di due studi. Il primo, multicentrico di fase III, è stato condotto su 602 pazienti in 59 centri in Europa, Israele, Australia, Nuova Zelanda e Taiwan e ha messo a confronto la capecitabina e l'associazione 5-fluorouracile/leucovorin (5-FU/LV). “In questo caso – ha illustrato il prof. Bajetta - il numero di incontri con il medico per la somministrazione dei farmaci è risultato estremamente ridotto per i pazienti in cura con capecitabina rispetto a quelli in terapia con 5-FU/LV (2.109 contro 7.625: -72%). Questa differenza è in gran parte legata al fatto che i pazienti del gruppo 5-FU/LV erano costretti a recarsi in ospedale per ogni somministrazione, cioè 5 volte nell'arco di 28 giorni. Nell'87,8% dei casi la permanenza in ospedale era inferiore alle due ore, ma il 5,5% dei malati in terapia combinata è stato costretto a passare la notte in reparto, evento mai verificatosi invece tra i pazienti trattati con capecitabina”.

Interessante anche il dato riguardante gli effetti collaterali. “Grazie alla migliore tollerabilità del farmaco – prosegue l'oncologo – solo l'11,8% dei pazienti trattati con capecitabina è stato ricoverato per le conseguenze della chemio, contro il 15,7% del gruppo di controllo: i giorni complessivi di ricovero sono stati comunque inferiori del 30%”. Al miglioramento della qualità di vita del malato, va aggiunto inoltre un notevole risparmio per le casse della sanità pubblica ed un positivo impatto anche sui costi sociali che sono a carico del paziente e dei suoi famigliari.

Come detto, la molecola ha dato risultati sia in monoterapia che in combinazione. In uno studio randomizzato di fase II, condotto proprio dall'Istituto dei Tumori di Milano (145 i pazienti coinvolti, suddivisi in due gruppi) è stata presa in esame la combinazione tra

capecitabina e irinotecan. “Le evidenze degli studi preclinici – spiega il prof. Bajetta - autorizzavano a ipotizzare un effetto sinergico tra le molecole se somministrate insieme. A tutti i pazienti sono stati quindi dati entrambi i farmaci, a due posologie diverse. Al termine di tre cicli di trattamento, il 51% di un gruppo e il 45% dell’altro ha fatto registrare la scomparsa o una riduzione significativa del volume della massa tumorali. Non sono ancora disponibili i dati sulla sopravvivenza”.

Il cancro del colon retto è la terza neoplasia più diffusa nella popolazione italiana e colpisce prevalentemente persone sopra i 50 anni. Nel nostro Paese sono colpite ogni anno 35 mila persone. In assenza di fattori di rischio specifici - una dieta ricca di grassi e povera di fibre è considerata predisponente così come chi ha parenti di primo grado affetti da questo tumore ha una percentuale molto più alta di sviluppare la stessa malattia - la probabilità che una persona sviluppi il tumore a 50 anni è una su 800, a 60 anni è una su 650. “Come per altri tipi di tumore – spiega il prof. Bajetta, - anche per la neoplasia del colon-retto la percentuale di sopravvivenza è strettamente correlata allo stadio di avanzamento della malattia al momento della diagnosi. Oggi, grazie alla prevenzione, ad una maggiore attenzione da parte dei cittadini e alla diffusione degli screening, nell’80% dei casi il cancro viene scoperto in tempo e il paziente guarisce. Per il restante 20% la percentuale di sopravvivenza si riduce fino al 6%”.

Nei pazienti con malattia avanzata il rispetto della qualità di vita è da considerare importante quanto il controllo della malattia. E’ opportuno quindi somministrare al paziente farmaci che riescano a garantire entrambi questi aspetti.

La capecitabina è stato il primo farmaco orale introdotto in Italia per trattare il paziente con carcinoma del colon-retto metastatico, ma è approvato in Italia anche per l’impiego nel carcinoma della mammella, che risponda a questi requisiti.

## **I TRATTAMENTI DEL TUMORE DEL COLON-RETTO AVANZATO**

Il trattamento del colon-retto avanzato o metastatico mira a prolungare la sopravvivenza del paziente e migliorare la sua qualità di vita. Studi clinici recenti hanno dimostrato che i pazienti sottoposti a chemioterapia sopravvivono più a lungo, in condizioni migliori o quantomeno uguali rispetto a chi riceve solo cure palliative, cioè essenzialmente mirate ad annullare o alleviare al massimo il dolore da tumore.

### **Il trattamento standard**

Per trattare il tumore del colon-retto metastatico, il chemioterapico più utilizzato è il 5-fluorouracile, in uso dalla fine degli anni '50. E' diventato il trattamento standard, ed è solitamente somministrato in combinazione con un altro farmaco, il leucovorin.

Il 5-fluorouracile agisce prevenendo la duplicazione del DNA delle cellule tumorali, arrestandone la crescita e distruggendole, e funziona solo quando le cellule si dividono attivamente. Non colpisce però solo il tumore e tende a distruggere anche le cellule sane. Diarrea e ulcerazioni della bocca sono alcuni degli effetti collaterali associati. Il numero di globuli bianchi nel sangue tende inoltre a diminuire, rendendo il paziente più vulnerabile alle infezioni.

Negli ultimi 40 anni sono stati fatti numerosi tentativi per migliorare i risultati del fluorouracile aggiungendo un nuovo farmaco, il leucovorin, capace di rafforzarne l'efficacia, sia variando le modalità che i tempi di somministrazione.

La combinazione di 5-fluorouracile e basse dosi di leucovorin attraverso iniezioni endovenose brevi per 5 giorni consecutivi ogni 4 settimane – conosciuto come il regime clinico Mayo - è stato adottato come trattamento standard in molti ospedali, soprattutto negli Stati Uniti.

Nel corso del tempo si è preferito un trattamento tramite infusioni prolungate nell'arco delle 24-72 ore, nel tentativo di esporre più cellule tumorali in duplicazione all'azione del chemioterapico. Questo tipo di trattamento si è dimostrato più efficace e con meno effetti collaterali. Nel corso degli anni '80 e '90 sono stati valutati una serie di programmi di trattamento con diversi tempi, dosi e lunghezza di somministrazione dei trattamenti dei due medicinali.

### **Gli effetti collaterali**

La scelta di somministrare il farmaco tramite infusione si è rivelata più efficace e meglio tollerata, ma la necessità di un collegamento permanente alle vene più grandi, solitamente nel petto o nel collo, determina una serie di effetti collaterali. È necessario un intervento chirurgico con l'inserimento di un catetere e il paziente ha bisogno di portare un dispositivo di infusione. Il rischio di incorrere in complicazioni come sanguinamenti, infezioni, trombosi, collasso del polmone è elevato. Questi dispositivi sono inoltre scomodi e restrittivi, disturbano il sonno, impediscono i movimenti, compromettendo quindi la qualità di vita del paziente oncologico. La chemioterapia ad infusione richiede inoltre frequenti ricoveri in ospedale. All'incirca una settimana al mese è richiesta al

paziente per il trattamento e gli eventuali trasferimenti, per non parlare del tempo richiesto a gestire eventuali malfunzionamenti del dispositivo o eventuali effetti collaterali.

### **Gli altri trattamenti disponibili**

Questi inconvenienti potrebbero in parte essere risolti grazie alla somministrazione orale dei farmaci. Il 5-fluorouracile somministrato oralmente ha effetti collaterali tali da sconsigliarne l'uso e quindi sono stati valutati altri farmaci orali. Tra questi la capecitabina, introdotta in Italia da soli due anni, è risultata particolarmente efficace. Questo farmaco sfrutta un meccanismo di attivazione in 3 fasi. Una volta ingerito, viene assorbito attraverso l'intestino ed entra nel circolo sanguigno. Durante le prime due fasi, che avvengono nel fegato, il farmaco rimane inattivo e non esercita effetti tossici. Una volta giunto nelle cellule tumorali, la capecitabina si trasforma in 5-fluorouracile grazie a un enzima molto più diffuso nelle cellule tumorali che in quelle sane. È a questo punto che la capecitabina si attiva, attaccando il DNA delle cellule.

I risultati di diversi studi clinici testimoniano una maggiore efficacia del trattamento con capecitabina rispetto al classico regime Mayo, minori effetti tossici e un miglioramento della qualità di vita del paziente.

## **IL TUMORE DEL COLON RETTO**

### **EPIDEMIOLOGIA**

Il carcinoma del colon retto è il quarto tumore più diffuso nella popolazione generale. L'incidenza in Italia è tra i 30-35.000 nuovi casi all'anno. La sopravvivenza è strettamente correlata allo stadio di avanzamento della malattia: se l'89% dei pazienti colpiti da tumore localizzato e non diffuso ad altri organi è ancora vivo a 5 anni dalla diagnosi, solo il 6% dei pazienti con tumore metastatico sopravvive così a lungo.

### **L'ETA'**

Il carcinoma del colon retto è più frequente dopo i 50 anni. In assenza di fattori di rischio specifici (vedi prossimo paragrafo) la probabilità che una persona manifesti un tumore del colon-retto a 50 anni è una su 800, a 60 anni è una su 650.

### **I FATTORI DI RISCHIO**

L'età, il sesso e la razza non rappresentano di per sé fattori di rischio importanti; mentre hanno una rilevanza significativa determinate **patologie ereditarie, la dieta e i polipi coloretali**.

- Tra questi, **la dieta** rappresenta quello più studiato e forse il più importante. La dieta ad alto contenuto di grassi animali e proteine è in grado di accelerare la trasformazione maligna di preesistenti polipi adenomatosi, mentre nessun rischio è invece evidenziato per i grassi insaturi di origine vegetale.
- L'effetto protettivo delle fibre è stato ipotizzato da tempo in base all'osservazione che le popolazioni vegetariane o con una dieta ad alto contenuto di fibre presentavano un'incidenza di questa neoplasia ridotta di oltre il 30%.
- Le persone che hanno un **parente di primo grado** colpito da tumore del colon, soprattutto se in giovane età, hanno una probabilità molto più elevata di sviluppare la malattia.

### **PREVENZIONE**

La prevenzione e la diagnosi precoce appaiono particolarmente importanti nella cura di questo tipo di tumore, contribuendo alla riduzione dei tassi di incidenza e mortalità.

Il National Cancer Institute americano ha suggerito delle linee guida di comportamento al fine di prevenire il rischio di sviluppare il carcinoma del colon-retto:

1. ridurre l'assunzione di grassi al 30% delle calorie totali
2. inserire nella dieta giornaliera frutta e verdura
3. bere alcolici con moderazione
4. evitare di ingrassare
5. aumentare l'apporto di fibre
6. minimizzare il consumo di cibi salati, conservati o affumicati.

Accanto a queste misure gli esperti propongono l'assunzione di antiossidanti e micronutrienti (vitamina C, selenio) allo scopo di proteggere l'intestino dall'azione ossidativa di alcuni agenti cancerogeni.

## DIAGNOSI

Non vi è ancora un protocollo di screening standard per quanto riguarda questo tumore. In linea di massima si consiglia di eseguire a partire dai 50 anni l'*esame occulto delle feci* e la rettosigmoidoscopia, eventualmente seguiti da colonscopia.

Diversi esami facilitano la diagnosi:

- **Esplorazione rettale:** di facile esecuzione, è obbligatoria in caso di tumore del grosso intestino.
- **Ricerca del sangue occulto nelle feci:** è un esame realizzabile anche a casa con un apposito dispositivo (Hemocult) che si può acquistare in farmacia. E' consigliabile nelle giornate precedenti l'esame assumere una dieta senza carne e ricca di scorie.  
La presenza di sangue occulto nelle feci non è di per sé diagnostica. In casi di risposta positiva, occorre quindi procedere con gli altri esami disponibili, qui di seguito elencati.
- **Colonscopia:** ha ormai una larghissima diffusione nella pratica clinica per la maggiore attendibilità rispetto alla diagnostica radiologica e per le sue potenzialità terapeutiche. Questa indagine è la metodica di scelta per la prevenzione, la diagnosi e il controllo del cancro del colon-retto. Consente l'individuazione, la tipizzazione mediante un prelievo biptico, la resezione di alcuni tipi di polipi, fornendo in caso di tumore delle notizie utili al chirurgo sulla sede e l'estensione della malattia e l'eventuale presenza di altre lesioni tumorali.
- **Clisma opaco:** procedura indispensabile nella diagnosi del tumore del colon-retto, richiede un'accurata preparazione del paziente che deve sottoporsi all'esame in condizioni di perfetta pulizia intestinale. L'impiego di metodiche di doppio contrasto diretto, l'uso di sospensioni

di bario, consentono spesso la diagnosi di sede, natura e malignità dell'eventuale tumore.

- **Ecografia dell'addome:** è la metodica da utilizzare in prima istanza per la ricerca delle metastasi epatiche
- **Tomografia assiale computerizzata (TAC):** fornisce informazioni sulle dimensioni della formazione neoplastica, sui suoi rapporti con le strutture vicine e sull'interessamento dei linfonodi; permette inoltre di valutare le sedi più frequenti di metastasi (fegato, linfonodi retroperitoneali, polmone).

### **L'IMPORTANZA DELLO SCREENING**

Spesso il carcinoma del colon retto viene diagnosticato in molti pazienti in fase già avanzata.

Lo screening in pazienti asintomatici permette di identificare polipi adenomatosi la cui rimozione consente di prevenire la trasformazione maligna. In accordo con le linee guida americane è raccomandabile seguire una serie di regole per lo screening di questo tumore in pazienti asintomatici:

- Praticare l'esplorazione rettale in corso di visita medica
- Dopo i 50 anni eseguire annualmente un test per la ricerca del sangue occulto nelle feci e ogni 5 anni una rettosigmoidoscopia
- Porre particolare attenzione nel monitoraggio dei pazienti a rischio

### **LA TERAPIA**

L'approccio convenzionale alla neoplasia del colon retto comprende:

**Chirurgia:** la radicalità nel cancro del colon-retto esige l'asportazione ampia del segmento intestinale sede del tumore e la rimozione delle rispettive aree di drenaggio linfatico. Il tipo di intervento è condizionato da sede, dimensioni, estensione del tumore e condizioni del paziente. Rispetto agli interventi demolitivi di un recente passato, la chirurgia del carcinoma del retto si è fatta sempre più conservativa pur nel rispetto della radicalità oncologica.

**Chemioterapia:** la chemioterapia può essere utilizzata in fase adiuvante a scopo precauzionale dopo un intervento chirurgico o in una fase metastatica della malattia stessa. Il farmaco base utilizzato nei diversi schemi di terapia è il 5-Fluorouracile che può essere somministrato secondo diverse modalità o in associazione ad altri farmaci a seconda della estensione della neoplasia. I chemioterapici maggiormente impiegati sono: Irinotecan, Oxaliplatino, Raltitrexed, Capecitabina e Mitomicina C.

Le opzioni terapeutiche e la durata dei trattamenti sono adattate alle singole situazioni cliniche mantenendo comunque una buona qualità di vita.

**Radioterapia:** nei tumori del retto la radioterapia è indicata nella fase postoperatoria come trattamento insieme alla chemioterapia, ma trova indicazione anche nella fase preoperatoria da sola o con la chemioterapia. La radioterapia preoperatoria è indicata nei casi localmente avanzati per ottenere una riduzione della massa e rendere asportabile il tumore; oppure può avere come obiettivo primario la riduzione delle recidive locali.

### **I CONTROLLI DA FARE**

I pazienti affetti da carcinoma coloretale sottoposti a trattamenti chirurgici e/o radiochemioterapici devono sottoporsi periodicamente a dei controlli con esami del sangue ed esami strumentali come l'ecografia all'addome, la radiografia del torace, la colonscopia ed eventualmente TAC addominale.

### **SINTOMI**

I sintomi principali che possono essere campanelli d'allarme e devono perciò essere fatti presenti al medico, soprattutto superati i 50 anni, sono:

- **presenza di sangue rosso-vivo, talvolta misto a muco, nelle feci**
- **variazioni dell'alvo (stitichezza alternata a diarrea)**
- **perdita di peso**
- **spossatezza.**

# GioFil

IL PORTALE DELL'INFORMAZIONE SANITARIA FARMACEUTICA

[Chi è GioFil](#)

[Iscrizione](#)

[Email](#)

[Archivi](#)

## Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

[MEDICI e VETERINARI](#)

[FARMACISTI](#)

[CLIENTI](#)

[ACCESSO LIBERO](#)



## GioFil.TV e TG Sanità

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO TG SANITÀ](#)

[ACCESSO GioFil TV](#)



## ECM-Formazione a distanza

[PRESENTAZIONE](#)

[ACCESSO DIRETTO](#)



## GioFil-Altri progetti

[Engine](#)

[Accessi privilegiati](#)

[GioFil Off-Line](#)

