

## Carcinoma coloretale ed oxaliplatino

Ogni anno, in Italia, si registrano più di **35.000**<sup>1</sup> nuove diagnosi di carcinoma coloretale. Il numero di decessi dovuti a questa patologia si aggira intorno a 20.000<sup>1</sup>, risultando nella seconda causa di morte per neoplasia. La prognosi del paziente affetto da carcinoma coloretale dipende *fortemente* dallo stato di avanzamento di questa neoplasia, che viene inquadrata in diverse scale di valutazione (TNM, Duke) che si basano principalmente sulle dimensioni del tumore (**T**), l'invasione linfonodale (**N**) e la presenza o meno di metastasi (**M**).

	TNM	Duke's	% vivi a 5 anni <sup>2</sup>
<b>Stadio I</b>	T1, N0, M0 T2, N0, M0	A, B1	85-95
<b>Stadio II</b>	T3, N0, M0 T4, N0, M0	B2	60-80
<b>Stadio III</b>	Qualsiasi T, N1-3, M0	C	30-60
<b>Stadio IV</b>	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1	D	<5

Al momento della diagnosi, la stadiazione della malattia nella popolazione affetta si compone come segue :

	TNM	Duke's	% <sup>2</sup>
<b>Stadio I</b>	T1, N0, M0 T2, N0, M0	A, B1	15
<b>Stadio II</b>	T3, N0, M0 T4, N0, M0	B2	20-30
<b>Stadio III</b>	Qualsiasi T, N1-3, M0	C	30-40
<b>Stadio IV</b>	Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1	D	20-25

Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma coloretale metastatico (stadio IV), l'aggiunta dei "nuovi farmaci" (oxaliplatino e irinotecan) alla classica chemioterapia basata su 5-fluorouracile ed acido folinico ha aumentato il tasso di risposta alla chemioterapia e ha prolungato il periodo senza progressione di malattia e la sopravvivenza media.<sup>4-9</sup> La prognosi di questi pazienti, fatta eccezione per coloro che possono essere indirizzate verso un intervento chirurgico con intento curativo (con o senza chemioterapia pre-operatoria), è di una sopravvivenza mediana che si aggira intorno ai 20 mesi.<sup>4-9</sup>

Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma coloretale in **stadio II & III**, di fronte al rischio elevato di ricaduta (e quindi di decesso per causa della neoplasia) di pazienti operati con intento curativo, s'è sperimentato, all'inizio degli anni '90, l'impatto di una chemioterapia adiuvante (chemioterapia profilattica, post-chirurgica) basata sulla combinazione di 5-Fluorouracile e Levamisolo<sup>10</sup>. I risultati positivi, in particolare per pazienti con carcinoma del colon in stadio III<sup>10</sup>, hanno portato successivamente alla graduale definizione di quale fosse la migliore combinazione e schedula. Di conseguenza fu spostato progressivamente il baricentro da una terapia con 5-Fluorouracile e Levamisolo ad una

combinazione di 5-Fluorouracile modulato dall'acido folinico; la durata della terapia passò da 1 anno a 6 mesi<sup>11-14</sup>. Il passaggio da alti dosaggi di acido folinico a bassi dosaggi<sup>15</sup>, da schedule mensili a schedule settimanali<sup>16</sup> come il cambiamento del modo di somministrazione del 5-Fluorouracile (da bolo a infusione continua)<sup>18</sup> rappresentano la fase di ottimizzazione della chemioterapia. Fu anche indagata la tollerabilità ed efficacia del trattamento adiuvante in pazienti anziani, con risultati sovrapponibili<sup>17</sup>.

L'aggiunta di oxaliplatino alla chemioterapia adiuvante basata su 5-fluorouracile ed acido folinico trova il suo razionale nella aumentata efficacia di questo regime per quanto riguarda la chemioterapia del carcinoma coloretale metastatico.<sup>4,5,19</sup>

I risultati ottenuti nello studio registrativo MOSAIC, che confronta un regime chemioterapico adiuvante basato su 5-Fluorouracile ed acido folinico, con un regime identico, se non per l'aggiunta di oxaliplatino, sono :

☒ Riduzione relativa del rischio di ricaduta :  
25% per pazienti in stadio III  
24% per tutta la popolazione dello studio  
(40% Stadi II & 60% Stadi III)

☒ Probabilità di essere liberi da malattia a quattro anni di 69,7% rispetto ai 61,0% della chemioterapia standard (Stadi III)

Rapportato alla situazione Italiana con circa 10.000 nuovi casi / anno di soli stadi III, ciò significa che verrebbero salvati dalla ricaduta circa **1000 pazienti in più**, rispetto alla chemioterapia standard.

<sup>1</sup> mortalità : [www.mortalita.iss.it](http://www.mortalita.iss.it) : (1998) 19.525 persone incidenza : "Il libro bianco dell'oncologia Italiana" (AIOM)

<sup>2</sup> Macdonald, CA Cancer J Clin 1999; 49:202-219

<sup>3</sup> Hamilton and Grem. Current Cancer Therapeutics (3rd ed.)

<sup>4</sup> De Gramont, Journal of Clinical Oncology 2000; 18: 2938-2947

<sup>5</sup> Goldberg, Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 23-30

<sup>6</sup> Grothey, Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 1209-1214

<sup>7</sup> Tournigand, Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 229-237

<sup>8</sup> Saltz, The Oncologist 2001; 6: 81-91

<sup>9</sup> Grothey, ASCO 2002 abstract 512

<sup>10</sup> Moertel, N Engl J Med 1990; 322: 235-238

Moertel CG. et al. Ann Int Med 1995; 122: 321-326

Taal BG. et al. Br J Cancer 2001; 85: 1437-1443

Laurie JA. et al. J Clin Oncol 1989; 7: 1447-56

<sup>11</sup> IMPACT investigators, Lancet 1995; 345: 939-944

Francini, Gastroenterology 1994; 106: 899-906

O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1997; 15: 246-50

<sup>12</sup> Porschen R. et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1787-1794

O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1998; 16: 295-300

<sup>13</sup> O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1998; 16: 295-300

<sup>14</sup> Haller DG. et al. ASCO 1998; 17: 256a (abstract 982)

Quasar Collaborative Group, Lancet 2000; 355: 1588-1596

Wolmark N. et al. J Clin Oncol 1999; 17: 3553-3559

O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1998; 16: 295-300

<sup>15</sup> Haller DG. et al. ASCO 1998; 17: 256a (abstract 982)

Quasar Collaborative Group, Lancet 2000; 355: 1588-1596

O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1998; 16: 295-300

O'Connell MJ. et al. J Clin Oncol 1997; 15: 246-50

<sup>16</sup> Quasar Collaborative Group, Ann. Oncol. 2000; 11: 947-955

<sup>17</sup> Sargent DJ. et al. N Engl J Med 2001; 345: 1091-1097

<sup>18</sup> André T. et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2896-2903

<sup>19</sup> André T. et al. N Engl J Med 2004; 350: 2343-2351