



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO DELLA FASE AVANZATA DEI TUMORI DEL COLON RETTO E STOMACO

**RACCOMANDAZIONE sull'impiego della terza linea di chemioterapia
nel paziente con carcinoma del colon in fase avanzata**

Prima edizione
ottobre 2007

Conferma

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento

pag. 2

Raccomandazione

pag. 3

Bibliografia

pag. 9

Membri del panel

Regione Emilia-Romagna: Luciano Armaroli, Antonio Balduzzi, Franco Bazzoli, Guido Biasco, Corrado Boni, Laura Briganti, Francesco Cartei, Tino Casetti, Luigi Cavanna, Giuseppina De Marco, Franco Francioni, Marco Fumagalli, Domenico Garcea, Wanda Gianessi, Giordana Giulianini, Giovanni Lanza, Giorgio Lelli, Francesco Leonardi, Gabriele Luppi, Marco Maltoni, Oriana Nanni, Mirka Palmieri, Kyriacoula Petropoulacos, Fausto Roila, Omero Triossi, Danila Valenti

Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta: Roberto Faggiuolo

Gruppo di coordinamento metodologico

Elena Bandieri (AUSL Modena), Maurizio Belfiglio (Con. M. Negri Sud, S. Maria Imbaro, CH), Manuela Ceccarelli (CPO Piemonte), Gianni Ciccone (CPO Piemonte), Rossana De Palma (Assr Bologna), Maurizio Leoni (AUSL Ravenna), Giuseppe Longo (AOU Modena), Nicola Magrini (CeVEAS Modena), Fausto Roila (AO Terni).

Coordinatore: Alessandro Liberati (Assr Bologna).

Ringraziamenti

- Il progetto si svolge all'interno del Programma "Appropriatezza in oncologia", cofinanziato nell'ambito del Bando Ricerca finalizzata del Ministero della salute, anno 2004.
- Si ringraziano gli Sponsor che hanno sostenuto il Programma Ricerca e innovazione della Regione Emilia-Romagna (PRI E-R) anni 2005-2006.

Redazione a cura di

Programma PRI E-R - Progetto Appropriatezza farmaci oncologici

Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna, dicembre 2008

e-mail rdepalma@regione.emilia-romagna.it

Impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria e sociale regionale dell'Emilia-Romagna

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



PROGRAMMA PRI E-R

Progetto Appropriately Farmaci Oncologici

È raccomandata la 3^a linea di chemioterapia nel paziente con carcinoma del colon in fase avanzata?

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con carcinoma del colon in fase avanzata è raccomandata la chemioterapia di 3^a linea?

Raccomandazione

La chemioterapia di 3^a linea **dovrebbe essere considerata/potrebbe essere utilizzata** nel trattamento del carcinoma del colon in fase avanzata.

RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE

Motivazione principale

Negli studi disponibili esiste una incertezza sostanziale sul bilancio benefici/rischi, sia per mancanza di dati robusti sugli *outcome* ritenuti essenziali dai componenti del *panel*, sia per la qualità degli studi individuati che, sostanzialmente, sono tutti di fase II non randomizzati, condotti in aperto e senza controllo.

Studi disponibili

Le evidenze disponibili derivano da quattro studi di fase II che consideravano l'utilizzo di vari schemi terapeutici somministrati in 3^a linea nei pazienti con carcinoma del colon metastatico. Il numero di pazienti inseriti negli studi presi in considerazione è molto variabile (*range* 21-241).

Tra i vari studi si assiste a una estrema variabilità nella mediana di cicli chemioterapici somministrati (8 cicli e 5 cicli rispettivamente nel gruppo FOLFOX 4 e LV5FU2 nello studio di Kemeny *et al.*, 2004; 2 cicli (*range* 1-4) in quello di Lim do *et al.*, 2005; e una mediana di durata di trattamento pari a 18.5 settimane (*range* 1-28) in quello di Chong *et al.*, 2005. Nessuno degli studi analizzati ha valutato attraverso strumenti validati la qualità di vita.

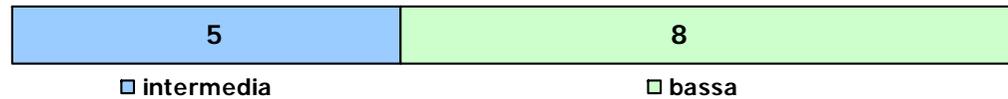
L'età mediana dei pazienti arruolati nei singoli studi era abbastanza consistente (*range* 60-64).

Valutazione sintetica dei dati da parte del gruppo di lavoro

a. qualità delle prove

Le informazioni sugli *outcome* di efficacia e sicurezza sono state giudicate di qualità complessivamente bassa con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la maggioranza (8/13) ha valutato come **"bassa"** la qualità di queste informazioni, 5 "intermedia".

Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la quasi totalità dei componenti del gruppo (12/13) ha ritenuto che il beneficio circa l'utilizzo della chemioterapia di 3^a linea nei pazienti con carcinoma del colon metastatico era **"incerto"** mentre un solo componente ha ritenuto che il "beneficio era maggiore dei rischi".

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

Nella selezione dei pazienti ai quali proporre la chemioterapia di 3^a linea occorre tenere presente che l'entità dei benefici dimostrata dagli studi è modesta (*range* 6,8-11,4 mesi) e abbastanza eterogenea tra gli articoli analizzati. Inoltre, si deve sottolineare che nello studio di Kemeny *et al.* (JCO, 2004), che documenta una mediana di sopravvivenza globale più alta rispetto agli altri analizzati, il 69% dei pazienti che avevano una maggiore mediana in sopravvivenza globale erano, in effetti, *crossed over* dal trattamento LV5FU2 a quello FOLFOX-4.

Per dimostrare, nella pratica clinica, un eventuale bilancio favorevole tra benefici e rischi si potrebbe prospettare l'ipotesi di arruolare i pazienti in uno studio clinico al fine di poter riformulare, a distanza di tempo, la raccomandazione.

Informazioni che devono essere fornite ai pazienti per permettere una scelta consapevole

Allo stato attuale, nei quattro studi analizzati la mediana di sopravvivenza oscilla tra 6,7 e 11,4 mesi.

Per tale ragione, il paziente dovrebbe ricevere adeguate informazioni sulla sua malattia, sulla prognosi e, se richiesto, una valutazione ponderata dell'aspettativa e della qualità di vita, tenendo conto del livello di comprensione del paziente e dell'impatto psicologico.

In particolare il paziente dovrebbe essere informato sullo stato delle conoscenze disponibili sui risultati delle terapie (delle incertezze sui benefici e sui rischi connessi alle terapie), in modo da renderlo più consapevole delle reali possibilità terapeutiche.

Ai pazienti candidati alla chemioterapia di 3a linea deve essere fornita una chiara e completa informazione sull'assenza di prove solide sui potenziali benefici del trattamento, sul rischio e sulla gravità degli eventi avversi, sulla durata del trattamento e sulle implicazioni che tutto ciò potrà avere sulla sua qualità di vita.

Ulteriori considerazioni proposte dal gruppo multidisciplinare

Sottolineando la necessità di giungere sempre a una formulazione di una raccomandazione finale, il gruppo di lavoro, dopo la prima votazione che aveva di fatto concluso che "le prove non permettono di formulare una raccomandazione", ha avviato al proprio interno una discussione. Pertanto, si è deciso di effettuare una seconda votazione al fine di poter raggiungere un consenso su altro tipo di raccomandazione. Inoltre è stato suggerito che, in virtù delle basse prove disponibili, sarebbe auspicabile arruolare i pazienti in uno studio clinico al fine di documentare dei risultati nella pratica clinica e poter formulare a distanza di tempo una nuova raccomandazione.

Tabella. Sintesi dello studio disponibile sull'uso della chemioterapia in 3^a linea nel tumore del colon in fase avanzata

Autore (rivista, anno)	Trattamento sperimentale	Caratteristiche dei pazienti	Valutazioni	Sopravvivenza mediana (IC 95%)	FFS/TTP mediana (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) %	Stabilità di malattia	Tutte le tossicità di grado III-IV
Chong <i>et al.</i> Br J Cancer, 2005	Mitomicina C 7mg/m ² i.v. bolo Capecitabina 2.500 mg/m ² die	Sono stati arruolati 36 pazienti Le analisi relative alla risposta sono state condotte su 33 pazienti Età mediana: 64 anni Il 78% dei pazienti aveva un PS tra 0 e 1 La quasi totalità dei pazienti aveva già ricevuto una 2 ^a linea contenente irinotecan Il 33% dei pazienti ha ricevuto una 4 ^a linea	Risposta obiettiva sopravvivenza libera da progressione OS tossicità	9.3 mesi (6.9-11.7) La probabilità cumulativa di sopravvivere a 1 anno è del 30.6%	5.4 mesi (4.6-6.2)	15.2%	48.5%	Eritema palmo-plantare = 16.7% Nausea/vomito = 8.3% Letargia = 5.6% Diarrea = 2.8% Neuropatie periferiche = 2.8% Febbre = 2.8% <i>Ematologiche</i> neutropenia = 2.8% trombicitopenia = 2.8% anemia = 8.3%
Lim do <i>et al.</i> Cancer Chemother Pharmacol, 2005	Mitomicina C 7mg/m ² i.v. bolo Capecitabina 1000 mg/m ² twice daily La mediana dei cicli somministrati è pari a 2 (<i>range</i> 1-4)	Sono stati arruolati 21 pazienti Le analisi relative alla risposta sono state condotte su 19 pazienti La tossicità è stata valutata su tutti i pazienti Età mediana: 60 anni	Risposta obiettiva TTP OS tossicità	6.8 mesi	2.6 mesi	4.8 % (che corrisponde a 1 paziente)	19% (pari a 4 pazienti)	Neutropenia = 4.7% Trombicitopenia = 4.7% Anemia = 9.5%

Autore (rivista, anno)	Trattamento sperimentale	Caratteristiche dei pazienti	Valutazioni	Sopravvivenza mediana (IC 95%)	FFS/TTP mediana (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale) %	Stabilità di malattia	Tutte le tossicità di grado III-IV
Kemeny <i>et al.</i> JCO, 2004	LV5FU2 LV 200 mg/m ² i.v. 2 ore 5-FU 400 mg/m ² i.v. bolo 5-FU 600 mg/m ² i.v. continua (22 ore); FOLFOX-4 Ox 85 mg/m ² i.v. e leucovorin 200 mg/m ² i.v. 2 ore 5-FU 400 mg/m ² i.v. bolo 5-FU 600 mg/m ² i.v. continua (22 ore); La mediana dei cicli somministrati è pari a 5 nel gruppo LV5FU2 e a 8 nel gruppo FOLOX-4	Sono stati arruolati 214 pazienti (104 nel gruppo LV5FU2 e 110 in quello FOLFOX-4) Il 69% dei pazienti (n = 72) assegnati al gruppo LV5FU2 sono passati ad assumere FOLFOX-4 al fallimento terapeutico Età mediana: 63 anni Circa il 45% dei pazienti aveva un'età >65 anni	Risposta obiettiva OS tossicità	LV5FU2 = 11.4 mesi FOLFOX-4 = 9.9 mesi p = 0.20 Gli autori asseriscono che la OS è dovuta al fatto che il 69% dei pazienti assegnati a LV5FU2 <i>crossed over</i> in FOLFOX4	LV5FU2 = 2.4 mesi FOLFOX-4 = 4.8 mesi p < 0.001	LV5FU2 = 2% (n = 2) (0.2-6.8) FOLFOX-4 = 13% (7.1-20.5) p = 0.0027 Il 6% (4/72) dei pazienti <i>crossed over</i> nel gruppo FOLFOX-4 hanno avuto una risposta obiettiva	LV5FU2 = 48% FOLFOX-4 = 66% Il 58% dei pazienti <i>crossed over</i> nel gruppo FOLFOX-4 hanno avuto una stabilità di malattia	<i>LV5FU2</i> neutropenia febbrile = 1% sepsi neutropenica = 1% nausea = 2% vomito = 2% diarrea = 6% disidratazione = 2% embolia polmonare = 1% <i>FOLFOX-4</i> neutropenia febbrile = 6% sepsi neutropenica = 2% nausea = 7% vomito = 7% diarrea = 16% stomatite = 2% disidratazione = 7% embolia polmonare = 4% neuropatie = 6%
Hartmann <i>et al.</i> Anticancer Drugs, 2004	Aggiunta di irinotecan 350 mg/m ² dopo 5FU/LV i.v. bolo 5FU/LV i.v. continua	Sono stati arruolati 50 pazienti I pazienti valutabili erano 45	Tasso di risposta TTP OS tossicità	7.9 mesi (6.1-11.1) La probabilità cumulativa di sopravvivere ad 1 anno è del 28.3% (15.2-41.3)	4.2 mesi (3.2-6.0)	13.3% (5.1-26.8) Il 4% ha avuto una risposta completa, il 50% una remissione parziale	51.1% (35.8-66.3)	<i>Ematologiche</i> neutropenia severa = 14% anemia = 6% <i>Gastrointestinali</i> diarrea = 24% vomito = 8% costipazione = 4%

Legenda

FFS: sopravvivenza libera da fallimento OS: sopravvivenza globale TTP: tempo alla progressione della malattia

Metodologia di lavoro

Per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Descrizione analitica dei principali studi considerati

Sono stati identificati quattro studi di fase II non randomizzati, condotti in aperto e senza controllo.

Lo **studio di Chong *et al.*** ha analizzato 33 dei 36 pazienti arruolati (età mediana 64 anni, il 78% di essi presentava un PS tra 0 e 1; la quasi totalità di questi aveva già ricevuto un trattamento di 2^a linea contenente irinotecan e il 33% ha ricevuto una 4^a linea). I pazienti venivano trattati con mitomicina C (7 mg/m² i.v. bolo) e capecitabina (2.500 mg/m² die). Gli autori hanno valutato risposta obiettiva, sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 9.3 mesi (*range* 6.9-11.7) e una mediana di sopravvivenza libera da progressione di 5.4 mesi (*range* 4.6-6.2). La percentuale di risposta globale (completa + parziale) e di stabilità di malattia è stata del 15.2% e del 48.5% rispettivamente. La tossicità di grado III-IV più frequente è stata l'eritema palmo-plantare, presente nel 16,7% dei pazienti trattati. Lo studio non prevedeva l'utilizzo di questionari validati per la misura della qualità di vita.

Lo **studio di Lim do *et al.*** ha studiato 19 dei 21 pazienti (età mediana 60 anni) trattati con mitomicina C (7 mg/m² i.v. bolo) e con capecitabina (1.000 mg/m² *twice daily*). La mediana di cicli somministrati era pari a 2 (*range* 1-4). Gli autori hanno valutato la risposta obiettiva, la sopravvivenza libera da progressione, il tempo alla progressione e la tossicità. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 6.8 mesi e una mediana di tempo alla progressione di 2.6 mesi. La percentuale di risposta globale (completa + parziale) e di stabilità di malattia è stata del 4,8% (pari a 1 paziente) e del 19% (pari a 4 pazienti) rispettivamente. Le tossicità di grado III-IV riportate erano: neutropenia = 4,7%; trombocitopenia = 4,7%; anemia = 9,5%. Lo studio non valutava la qualità della vita.

Lo **studio di Kemeny *et al.*** ha studiato 214 pazienti. Di questi, 104 sono stati trattati con LV5FU2 (LV 200 mg/m² i.v. 2 ore; 5-FU 400 mg/m² i.v. bolo; 5-FU 600 mg/m² i.v. continua - 22 ore) e i restanti 110 con FOLFOX-4 (oxaliplatino 85 mg/m² i.v. e leucovorin 200 mg/m² i.v. 2 ore; 5-FU 400 mg/m² i.v. bolo; ; 5-FU 600 mg/m² i.v. continua - 22 ore). L'età mediana era di 63 anni e circa il 45% dei pazienti aveva un'età maggiore di 65 anni. Il 69% dei pazienti (n = 72) assegnati al gruppo LV5FU2 sono stati trattati, nel momento del fallimento terapeutico, con FOLFOX-4. Le valutazioni venivano fatte sulla risposta obiettiva, sulla sopravvivenza globale e sulla tossicità. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 11.4 mesi per il gruppo trattato con LV5FU2 e di 9.9 mesi per quello trattato con FOLFOX-4. A tal proposito, gli autori asseriscono che la differenza in termini di sopravvivenza mediana potrebbe essere giustificata dal fatto che il 69% dei pazienti assegnati al gruppo LV5FU2 hanno successivamente ricevuto FOLFOX-4. La percentuale di risposta obiettiva era del 2% (*range* 0.2-6.8) nel gruppo LV5FU2 e del 13% (*range* 7.1-20.5) in quello FOLFOX-4 (p = 0.0027). Anche in questo caso gli autori sottolineano che il 6% (4/72) dei pazienti *crossed over* nel gruppo FOLFOX-4 hanno avuto una risposta obiettiva. Per quanto riguarda la stabilità di malattia, questa veniva segnalata nel 48% dei pazienti trattati con LV5FU2 e nel 66% di quelli che hanno ricevuto FOLFOX-4 (il 58% dei pazienti *crossed over* nel gruppo FOLFOX-4 hanno avuto una stabilità di malattia). Relativamente alle tossicità di grado III-IV gli autori riportano: trattamento LV5FU2: neutropenia febbrile = 1%; sepsi neutropenica = 1%; nausea = 2%; vomito = 2%; diarrea = 6%; disidratazione = 2%; embolia polmonare = 1%. Trattamento FOLFOX-4: neutropenia febbrile = 6%; sepsi neutropenica = 2%; nausea = 7%; vomito = 7%; diarrea = 16%; stomatite = 2%; disidratazione = 7%; embolia polmonare = 4%; neuropatie = 6%. Lo studio non valutava la qualità della vita.

Lo **studio di Hartmann *et al.*** ha studiato 45 dei 50 pazienti che hanno ricevuto l'aggiunta di irinotecan (350 mg/m²) dopo 5FU/LV i.v. bolo; 5-FU/LV i.v. continua. Le valutazioni venivano fatte su tasso di risposta, tempo di progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 7,9 mesi (*range* 6.1-11.1). La probabilità cumulativa di sopravvivenza a 1 anno è del 28,3% (*range* 15.2-41.3). La mediana del tempo alla progressione è stata di 4,2 mesi (*range* 3.2-6.0) e la risposta obiettiva è del 13,3% (*range* 5.1-26.8). A proposito di quest'ultimo *outcome* gli autori riportano che

il 4% di questi pazienti ha avuto una risposta completa e il 50% una remissione parziale. Per quanto riguarda la stabilità di malattia questa era presente nel 51,1% dei pazienti (*range* 25.8-66.3). Relativamente alle tossicità di grado III-IV quelle più frequenti erano: la neutropenia severa presente nel 14% dei pazienti e la diarrea presente nel 24%. Lo studio non valutava la qualità della vita.

Bibliografia

- Chong G., Dickson J.L., Cunningham D., Norman A.R., Rao S., Hill M.E., Price T.J., Oates J., Tebbutt N. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan. *Br J Cancer*, 93 (5): 510-514, 2005.
- Hartmann J.T., Oechsle K., Jager E., Reis H.E., Haag C., Niederle N., Wilke H.J., Pfluger K.H., Batran S.A., Buchele T., Hofheinz R.D., Kanz L., Bokemeyer C. Prospective multicenter phase II study of irinotecan as third-line therapy in metastatic colorectal cancer and progression after bolus and infusional 5-fluorouracil. *Anticancer Drugs*, 15 (5): 473-477, 2004.
- Kemeny N., Garay C.A., Gurtler J., Hochster H., Kennedy P., Benson A., Brandt D.S., Polikoff J., Wertheim M., Shumaker G., Hallman D., Burger B., Gupta S. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 22: 4753-4756, 2004.
- Lim do H., Park Y.S., Park B.B., Ji S.H., Lee J., Park K.W., Kang J.H., Lee S.H., Park J.O., Kim K., Kim W.S., Jung C.W., Im Y.H., Kang W.K., Park K. Mitomycin-C and capecitabine as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*, 56 (1): 10-14, 2005.