



**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 chemioterapia locoregionale di prima linea, nel trattamento delle metastasi epatiche da tumore del colon **INOPERABILI**

Prima edizione  
ottobre 2007

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
---

**Membri del panel e del Gruppo di coordinamento**

**pag. 2**

**Raccomandazione**

**pag. 3**

**Bibliografia**

**pag. 7**

## **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 (Consorzio Mario 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](mailto: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 raccomandato l'impiego della chemioterapia locoregionale di 1<sup>a</sup> linea nel trattamento delle metastasi epatiche **INOPERABILI** da tumore del colon?

#### Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con metastasi epatiche inoperabili secondarie a tumore del colon è raccomandato l'impiego della chemioterapia locoregionale in 1<sup>a</sup> linea?

#### Raccomandazione

La chemioterapia locoregionale di 1<sup>a</sup> linea nel trattamento di pazienti con metastasi epatiche inoperabili da tumore del colon **NON dovrebbe essere utilizzata**.

### **RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE**

#### Motivazione principale

Nello studio disponibile, l'utilizzo di regime a base di 5FU/FA infuso attraverso l'arteria epatica confrontato con l'infusione endovenosa non ha dimostrato una superiorità sulla sopravvivenza globale e su quella libera da progressione. Inoltre, la valutazione della qualità di vita documenta che i pazienti trattati con infusione intraepatica presentano una peggiore funzionalità fisica, una peggiore qualità di vita globale, una perdita di appetito e un aumento della fatica.

#### Studi disponibili

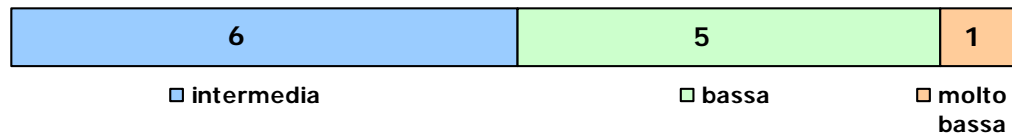
Allo stato attuale è disponibile un unico studio randomizzato di fase III che ha incluso 290 pazienti con metastasi epatiche inoperabili da pregresso adenocarcinoma del colon retto. Si deve comunque sottolineare che lo studio in questione è stato interrotto prematuramente per basso reclutamento (la stima delle dimensioni del campione richiedeva un arruolamento di 312 pazienti).

## 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 **intermedia** (moderata) con la distribuzione di giudizi da parte dei membri del gruppo illustrata nel grafico sottostante: la metà dei votanti (6/12) ha valutato come "**intermedia**" la qualità di queste informazioni, 5 "bassa" e 1 "molto bassa".

#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la maggioranza dei componenti del gruppo (9/12) ha ritenuto che **non ci sono benefici** nell'utilizzo della chemioterapia locoregionale mentre per i restanti 3 il beneficio era "incerto".

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



## Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

I pazienti ai quali si applica questa raccomandazione sono quelli con caratteristiche simili a quelli inclusi nell'unico studio disponibile:

- pazienti con metastasi epatiche inoperabili da pregresso adenocarcinoma del colon retto
- non controindicazione all'esecuzione della laparotomia per inserzione del catetere
- adeguata funzione midollare
- concentrazione di bilirubina <50 µmol/L
- enzimi epatici inferiori a 3 volte il limite superiore di normalità
- PS = 0, 1 o 2
- aspettativa di vita almeno di 3 mesi
- Nei pazienti arruolati (290 su un *target* di 312) i benefici in termini di sopravvivenza sono stati valutati con una mediana di *follow up* pari a 14,7 mesi (HR 1.04; IC 95% 0.80-1.33). Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione, lo studio documenta una probabilità pari al 28% a 1 anno e 4% a 2 anni nel gruppo sperimentale (intraepatica) e del 20% a 1 anno e del 6% a 2 anni in quello standard (endovenosa) (HR 0.87; IC 95% 0.68-1.11).

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

Allo stato attuale non si hanno dati statisticamente significativi sia sulla sopravvivenza a 2 anni sia sulla sopravvivenza libera da progressione.

Inoltre, la qualità di vita dei pazienti assegnati al trattamento sperimentale sembrerebbe essere peggiore rispetto a quelli trattati con trattamento standard. Infatti a 13 settimane (confronto tra 79 pazienti gruppo sperimentale vs 92 gruppo standard) i pazienti assegnati al gruppo sperimentale presentavano una peggiore funzionalità fisica ( $p = 0.03$ ), una peggiore qualità della vita globale ( $p = 0.05$ ), perdita di appetito ( $p = 0.006$ ) e fatica ( $p = 0.008$ ). Tale dato si conferma nelle analisi condotte a 21 settimane di *follow up* solo per gli item relativi alla funzionalità fisica ( $p = 0.02$ ).

**Tabella. Sintesi dello studio disponibile sull'uso di regime a base di 5FU/FA infuso attraverso l'arteria intraepatica confrontato con l'infusione intravenosa**

Autore (rivista, anno)	a) T. sperimentale b) Controllo	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	Sopravvivenza a 14.7 mesi N. eventi/totale HR (IC 95%)	PFS HR (IC 95%)	Risposta obiettiva (completa + parziale)	Stabilità di malattia	Qualità della vita	Tutte le tossicità di grado III-IV
Kerr <i>et al.</i> Lancet, 2003	a) 5-FU/FA attraverso arteria epatica b) 5-FU/FA endovenosa	Pazienti necessari come da stime dimensioni del campione: 312 randomizzati: 290 Età mediana: 63 anni gruppo a) 62 anni gruppo b) Il 71% e il 68% dei pazienti rispettivamente per il gruppo a) e per il gruppo b) avevano un'età compresa tra 55-74 anni <i>Follow up</i> mediano per i 48 sopravvissuti: 14.7 mesi	<i>Endpoint primario</i> sopravvivenza globale  <i>Endpoint secondario</i> sopravvivenza libera da progressione tossicità qualità della vita	a) 122/145 b) 120/145  HR 1.04 (0.80-1.33)	a) 28% a 1 anno 4% a 2 anni mediana 7.7 mesi  b) 20% a 1 anno 6% a 2 anni mediana 6.7 mesi  HR 0.87 (0.68-1.11)	a) 17 (22%) b) 20 (19%)  NB le percentuali sono calcolate su 77 pazienti valutabili nel gruppo a) e 106 nel gruppo b)	a) 25 (32%) b) 45 (42%)  NB le percentuali sono calcolate su 77 pazienti valutabili nel gruppo a) e 106 nel gruppo b)	<i>a 13 settimane [confronto tra 79 pazienti gruppo a) e 92 gruppo b)]</i>  I pazienti assegnati al gruppo a) presentavano una peggiore funzionalità fisica (p = 0.03), una peggiore qualità della vita globale (p = 0.05); perdita di appetito (p = 0.006) e fatica (p = 0.008)  <i>a 21 settimane [confronto tra 52 pazienti gruppo a) e 58 gruppo b)]</i>  I pazienti assegnati al gruppo a) presentavano un decremento della <i>performance</i> fisica (p = 0.02)	Nausea/vomito a) 5% b) 5%  Anoressia a) 2% b) 2%  Alopecia a) 2% b) 0  Reazioni cutanee a) 0 b) 2%  Stomatiti a) 1% b) 1%  Diarrea a) 10% b) 5%

NB per quanto attiene la mortalità durante il trattamento, nello studio di Kerr *et al.* (Lancet, 2003) viene riportato un solo caso verificatosi nel gruppo sperimentale.

### Legenda

**HR:** Hazard Ratio

**PFS:** sopravvivenza libera da 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

È stato identificato un solo **RCT di fase III**, sul quale sono state effettuate le valutazioni delle prove per i predetti *outcome*.

Questo studio, in aperto, è stato interrotto prematuramente per basso reclutamento (*target* 312 pazienti, reclutati 290). Tutti i pazienti reclutati presentavano delle metastasi epatiche inoperabili da pregresso adenocarcinoma del colon retto. I criteri di eleggibilità erano: non controindicazione all'esecuzione della laparotomia per inserzione del catetere; adeguata funzione midollare; concentrazione di bilirubina <50 µmol/L; enzimi epatici inferiori a 3 volte il limite superiore di normalità; PS = 0,1 o 2; aspettativa di vita almeno di 3 mesi.

Il 71% e il 68% dei pazienti rispettivamente per il gruppo sperimentale (infusione intraepatica) e per quello standard (infusione endovenosa) aveva un'età compresa tra 55-74 anni. L'*endpoint* principale dello studio era la sopravvivenza globale, mentre gli *endpoint* secondari erano la sopravvivenza libera da progressione, la tossicità e la qualità della vita. La mediana di *follow up* per i 48 pazienti sopravvissuti era di 14.7 mesi e l'*hazard ratio* relativo alla sopravvivenza globale è di 1.04 (IC 95% 0.80-1.33). Per quanto riguarda l'HR relativo alla sopravvivenza libera da progressione, questo assumeva un valore di 0.87 (IC 95% 0.68-1.11). La stabilità di malattia, calcolata su un numero minore di pazienti, è stata ottenuta nel 32% dei pazienti assegnati al gruppo sperimentale (25/77) e nel 42% di quelli arruolati nel gruppo di controllo (45/106) (RR 0.76; IC 95% 0.43-1.35).

L'*outcome* "qualità di vita" è stato valutato dagli autori sia a 13 che a 21 settimane. In particolare l'analisi eseguita a 13 settimane (confronto tra 79 pazienti del gruppo sperimentale *vs* 92 del gruppo di controllo) ha documentato una differenza relativamente alla funzionalità fisica (p = 0.03), qualità della vita globale (p = 0.05), perdita di appetito (p = 0.006) e fatica (p = 0.008). Nell'analisi a 21 settimane dall'intervento i pazienti trattati con infusione intraepatica continuavano a presentare un decremento della funzionalità fisica (p = 0.02).

Relativamente agli eventi avversi, non vengono riportate differenze importanti tranne che per la diarrea presente nel 10% dei pazienti inseriti nel gruppo sperimentale contro il 5% di quelli trattati con terapia standard; alopecia: 2% nel gruppo sperimentale, 0% in quello standard; e le reazioni cutanee assenti nei pazienti trattati con infusione intraepatica *vs* il 2% di quelli assegnati a infusione endovenosa.

Per quanto riguarda la mortalità durante trattamento, gli autori riportano un solo caso manifestatosi tra i pazienti trattati con infusione intraepatica.

## Bibliografia

- Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ, on behalf of the MRC and EORTC colorectal cancer study groups. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 361: 368-373, 2003.