



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA**

**RACCOMANDAZIONE** sull'impiego dei taxani come terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
settembre 2008

<b>Membri del panel e del Gruppo di coordinamento</b>	<b>pag. 2</b>
<b>Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008</b>	<b>pag. 3</b>
<b>Raccomandazione</b>	<b>pag. 4</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>pag. 7</b>

## Membri del panel

**Regione Emilia-Romagna:** Dino Amadori, Fabrizio Artioli, Donatella Beccati, Lisa Berridge, Filippo Bertoni, Giancarlo Bisagni, Paolo Calzoni, Carmela Caserta, PierFranco Conte, Beatrice Di Blasio, Enzo Durante, Vincenzo Eusebi, Giovanni Frezza, Lorenzo Gianni, Marina Grappa, Maura Malpighi, Andrea Martoni, Carlo Alberto Mori, Gianni Natalini, Benedetta Petocchi, Gianbattista Spagnoli, Mario Taffurelli

**Rete oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta:** Michela Donadio

## 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), Donato Papini (ASSR Bologna), Fausto Roila (AO Terni).

Coordinatore: Alessandro Liberati (ASSR Bologna).

## Contributi

- La revisione della letteratura e la preparazione delle *tables of evidence* GRADE sono state condotte del Centro Cochrane Italiano (Lorenzo Moja, Ivan Moschetti, Elena Parmelli, Vanna Pistotti).

## 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

### 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.

## Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008

La necessità di aggiornamento della raccomandazione è stata verificata attraverso:

- una raccolta delle opinioni dei componenti del panel sulla attualità delle precedenti raccomandazioni e sulla eventuale pubblicazione di nuovi studi pertinenti ai quesiti;
- una revisione accurata della letteratura, condotta dal gruppo metodologico, relativa al periodo successivo alla pubblicazione delle raccomandazioni.

In base alle valutazioni raccolte e agli esiti della revisione della letteratura il panel ha concordato sulla necessità di procedere all'aggiornamento della raccomandazione che si è svolta attraverso:

1. la preparazione di tabelle sintetiche che presentano le prove di efficacia e sicurezza del farmaco realizzate in accordo al metodo GRADE;
2. la discussione collegiale delle prove di efficacia e sicurezza per singolo outcome e complessivamente;
3. la votazione del bilancio tra benefici ed effetti avversi o indesiderati;
4. la votazione della direzione (positiva/negativa) e la forza (forte/debole) della raccomandazione.

Nell'aggiornamento delle raccomandazioni, così come nella loro stesura originale, si è utilizzato il metodo GRADE

(<http://www.gradeworkinggroup.org/>) per valutare la qualità delle informazioni disponibili in letteratura e per graduare la forza delle raccomandazioni.

**Il gruppo di coordinamento metodologico ha deciso di includere nelle tabelle sintetiche delle prove di efficacia solamente gli studi randomizzati e/o le metanalisi pubblicate *in extenso*. Sono esclusi gli studi osservazionali e i lavori in *abstract* a meno che non siano aggiornamenti di RCT già pubblicati e che riportino tutti i dati idonei alla preparazione delle tabelle.**

**In coerenza con gli sviluppi del metodo GRADE, il gruppo metodologico ha ritenuto opportuno eliminare la categoria "nessuna raccomandazione".**



## **PROGRAMMA PRI E-R - Appropriatelyzza in oncologia**

### **L'impiego dei Taxani come terapia adiuvante nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi**

#### **Quesito e popolazione *target***

Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi deve essere raccomandato l'impiego dei taxani come terapia adiuvante?

#### **Raccomandazione**

Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi i taxani potrebbero essere utilizzati nella terapia adiuvante.

### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

#### **Considerazioni generali sulla raccomandazione**

- La metanalisi di Ferguson - che sintetizza 11 studi primari - evidenzia un aumento significativo sia della sopravvivenza globale che dell'intervallo libero da malattia (a fronte però di mielotossicità), ponendo quindi le condizioni per confermare la positività della raccomandazione. Tuttavia il panel ritiene opportuno esplicitare che non vi è confrontabilità fra i differenti regimi chemioterapici adottati nei diversi studi, in quanto gli schemi usati nei bracci di intervento appaiono diversi da studio a studio e, ancora più importante, molti bracci di controllo non paiono costituire trattamenti standard adeguati.
- La valutazione del bilancio benefici/rischi è cambiata rispetto alla edizione precedente passando da "incerta" a "prevalgono i benefici"; ciò tuttavia non ha influito sul giudizio relativo alla forza della raccomandazione che rimane "positiva debole", in quanto ha prevalso un atteggiamento prudente da parte del panel di fronte all'incertezza dovuta ai molteplici schemi di trattamento disponibili, a una non costante adeguatezza del braccio di confronto negli studi medesimi e per la presenza di rilevanti effetti avversi di tipo neurologico ed ematologico correlati all'impiego dei taxani.

## Studi disponibili

Taxani in donne operate con linfonodi positivi	
Studio	Commenti
Ferguson Cochrane Library 2007	Revisione sistematica con metanalisi. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi a sopravvivenza globale, intervallo libero da malattia e tossicità. Tutti gli studi inclusi nella precedente edizione della raccomandazione sono contenuti in questa metanalisi.
Martin AnnOncol 2006	Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti solo dati di tossicità. Non incluso in Ferguson perché non ha dati di efficacia.
Bria Cancer 2006	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché già incluso in Ferguson.
Estevez Cancer Treat Rev 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché già incluso in Ferguson.
Jones (USOncology) JCO 2006	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché già incluso in Ferguson.
Muss (CALGB9344) JCO 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché già incluso in Ferguson.
Roche (PAC01) JCO 2006	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché già incluso in Ferguson.
Tashiro GanToKagauRyoho 2007	Non sono state prodotte <i>tables of evidence</i> perché pubblicato in lingua giapponese.

## Valutazione della qualità delle prove, del bilancio benefici/rischi e della forza della raccomandazione

Nelle pazienti con tumore della mammella operato e linfonodi ascellari positivi deve essere raccomandato l'impiego dei taxani come terapia adiuvante?

### a. Giudizio sulla qualità delle prove

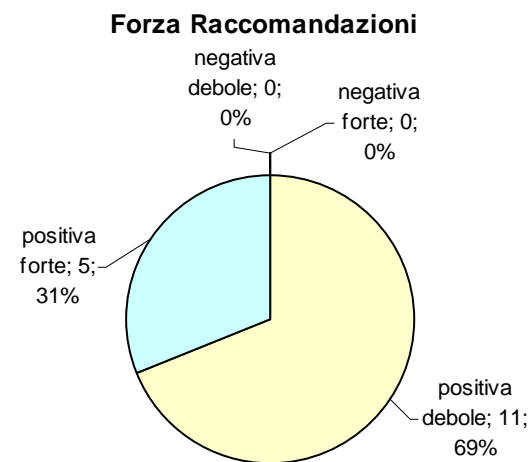
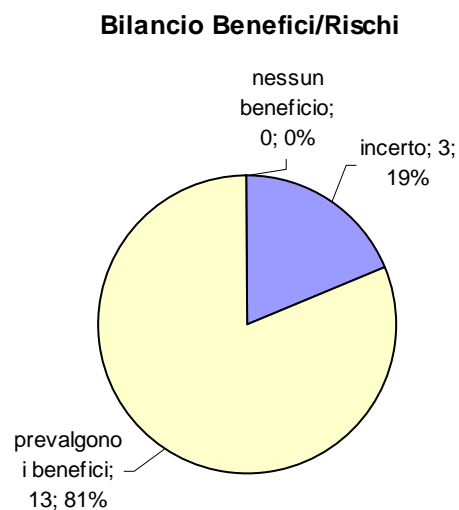
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere **"intermedia"**.

### b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi

La maggioranza dei componenti del panel (13/16) ha ritenuto che **"prevalgono i benefici"** del trattamento sugli effetti avversi, mentre per tre il bilancio è incerto.

### c. Giudizio sulla forza della raccomandazione

La maggioranza dei componenti del panel (11/16) ha ritenuto di formulare una raccomandazione **"debolmente positiva"**, i rimanenti cinque si sono espressi per una raccomandazione "fortemente positiva".



## Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Nella discussione il panel ha evidenziato che le popolazioni su cui sono stati effettuati gli studi pubblicati presentano caratteristiche specifiche, oltre alla presenza di linfonodi ascellari positivi, ovvero: a) assenza di comorbidità clinicamente rilevanti, e b) nella stragrande maggioranza dei casi, età inferiore a 60 anni. Si ritiene pertanto che nella decisione relativa all'impiego dei taxani si tenga conto dell'età della paziente e delle eventuali comorbidità, indirizzando preferibilmente al trattamento pazienti giovani che non presentino comorbidità clinicamente rilevanti. Ciò ha il suo razionale nell'evitare effetti avversi potenzialmente gravi in sottogruppi di pazienti più fragili.
- Il panel condivide che pazienti con una elevata ormonoresponsività, in presenza di linfonodi positivi da 1 a 3 e in assenza di altri fattori prognostici negativi, potrebbero ricevere da parte della chemioterapia un beneficio incrementale marginale, rispetto ad adeguata terapia ormonale.
- Per minimizzare gli effetti tossici il panel ritiene in generale preferibile la modalità di somministrazione dei taxani sequenziale e non concomitante.
- Il panel concorda nel ritenere una scelta valida lo schema proposto dallo studio PACS 01 (6) (fluorouracile, epirubicina 100 mg/mq, ciclofosfamide per 3 cicli seguiti da taxotere 100 mg/mq per 3 cicli) confrontato con la terapia standard FE100C.

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

La chemioterapia contenente Taxani è gravata da una non trascurabile mielotossicità in termini di neutropenia febbrile e da neurotossicità, pertanto la paziente deve essere adeguatamente informata sia sui possibili vantaggi della terapia sia sugli effetti avversi e sulle loro conseguenze (infezioni, ospedalizzazione, ecc.). Inoltre lo specifico bilancio benefici/rischi valutato sul singolo caso dovrebbe essere condiviso con la paziente.

## 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/>). La ricerca bibliografica ha incluso studi clinici randomizzati e controllati e revisioni sistematiche pubblicati *in extenso* da gennaio 2002 a dicembre 2007. Sono stati inoltre valutati studi pubblicati nei primi sei mesi del 2008, nel caso fossero aggiornamenti di studi precedenti o pubblicazioni *in extenso* di *abstract* pubblicati nel periodo della ricerca bibliografica.

## Bibliografia

### Full text

1. Ferguson T, Wilcken N, et al. (2007). Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (4). CD004421.
2. Martin M, Lluch A, et al. (2006). Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol*, 17 (8): 1205-1212.
3. Bria E, Nistico C, et al. (2006). Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: Pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*, 106 (11): 2337-2344.
4. Estevez LG, Munoz M, et al. (2007). Evidence-based use of taxanes in the adjuvant setting of breast cancer. A review of randomized phase III trials. *Cancer Treatment Reviews*, 33 (5): 474-483.
5. Jones SE, Savin MA, et al. (2006). Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 24 (34): 5381-5387.
6. Muss HB, Berry DA, et al. (2007). Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: the Cancer and Leukemia Group B Experience. *J Clin Oncol*, 25 (24): 3699-3704.
7. Roche H, Fumoleau P, et al. (2006). Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*, 24 (36): 5664-5671.
8. Tashiro H, Sagawa T, et al. (2007). [The safety of docetaxel with cyclophosphamide (TC) therapy as adjuvant chemotherapy for Japanese women with operable breast cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 34 (3): 393-396.