



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

**RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL COLON RETTO**

**RACCOMANDAZIONE** sull'utilizzo della capecitabina invece del 5 FU,  
in terapia adiuvante, nei pazienti con tumore del colon stadio III

Prima edizione  
luglio 2006

Conferma  
settembre 2008

Revisione e aggiornamento  
---

<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. 9</b>

## **Membri del panel**

**Regione Emilia-Romagna:** Luciano Armaroli, Antonio Balduzzi, Franco Bazzoli, Guido Biasco, Corrado Boni, Francesco Cartei, Tino Casetti, Luigi Cavanna, Giuseppina De Marco, Franco Francioni, Wanda Gianessi, Giovanni Lanza, Giorgio Lelli, Francesco Leonardi, Gabriele Luppi, Antonio Maestri, Marco Maltoni, Oriana Nanni, Kyriacoula Petropoulacos, 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), Donato Papini (ASSR Bologna), 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

### **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 delle raccomandazioni 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.

Il panel ha ritenuto che non ci fossero elementi per aggiornare **la presente raccomandazione** sull'“utilizzo della capecitabina invece del 5 FU, in terapia adiuvante, nei pazienti con tumore del colon stadio III”, che pertanto **rimane invariata rispetto all'edizione del 2006**.



**PROGRAMMA PRI E-R**  
**Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)**  
**Utilizzo della capecitabina invece del 5 FU nei pazienti con tumore del colon stadio III**

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

Nei pazienti con tumore del colon in stadio III è raccomandata la capecitabina invece del 5 FU e acido folinico?

### **Raccomandazione**

Nei pazienti con tumore del colon in stadio III la capecitabina **potrebbe essere utilizzata** come alternativa al 5FU e acido folinico.

## ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

### **Motivazione principale**

Nell'unico studio disponibile la terapia con capecitabina migliora la sopravvivenza libera da recidiva (*endpoint* secondario) a tre anni.

### **Studi disponibili**

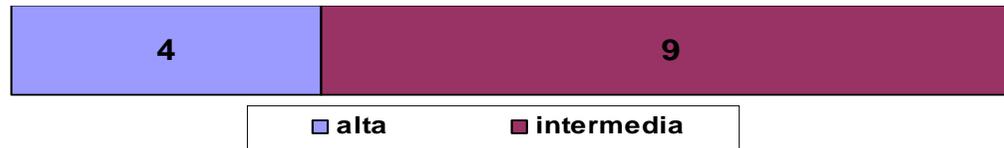
Le prove a supporto dell'uso orale della capecitabina come trattamento adiuvante nei pazienti in stadio III derivano da uno studio controllato randomizzato di fase III - X-ACT - che ha incluso 1.987 soggetti. Un'ulteriore pubblicazione sugli stessi pazienti riporta solo i risultati relativi alla sicurezza.

## 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 maggioranza (9/13) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni che è stata invece giudicata, da 4 membri, "alta".

#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la maggior parte dei partecipanti ha ritenuto che il **beneficio** del trattamento fosse **superiore al rischio** (11/16), mentre per i restanti 5 questo bilancio 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 valutato e cioè: pazienti con tumore del colon in stadio III, di età compresa tra 18-75 anni, PS ECOG 0-1; senza evidenza di tumore residuo; non precedentemente trattati con chemioterapia o allotrapianto d'organo; senza patologie cardiache clinicamente significative; senza severo danno renale e disordini del sistema nervoso centrale.
- La dose di capecitabina studiata era di 1250 mg per metro quadro di superficie corporea due volte al giorno. Bisogna sottolineare che il regime Mayo Clinic, utilizzato per la somministrazione di 5-FU/LV, non è comunemente utilizzato nella pratica clinica italiana.
- La terapia con capecitabina migliora anche la sopravvivenza libera da malattia (*endpoint* secondario) a tre anni rispetto al 5-FU/LV con un HR 0.86; IC95% 0.74-0.99. Gli stessi risultati sono riportati sull'aggiornamento presentato all'ASCO (mediana FUP = 4,3 anni).

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

- Allo stato attuale non si hanno risultati certi per quanto riguarda la sopravvivenza a 5 anni. L'aggiornamento presentato al Congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2005 (mediana FUP = 4,3 anni) non riporta dati su tale *outcome*.
- La dose studiata è pari a 1.250 mg di capecitabina per metro quadro di superficie corporea due volte al giorno. Tale dosaggio potrebbe richiedere per il paziente l'assunzione di numerose compresse.

### Ulteriori considerazioni proposte dal gruppo multidisciplinare

Alcuni componenti del gruppo hanno ritenuto importante precisare che la capecitabina dovrebbe essere considerata al posto del 5FU/LV soprattutto nei pazienti con età >70 anni. Inoltre, è stato sottolineato che il gruppo di controllo dello studio X-ACT utilizzava il regime Mayo Clinic che solitamente produce maggiore tossicità rispetto al regime De Gramont.

**Tabella. Sintesi delle evidenze sull'uso orale della capecitabina come trattamento adiuvante nei pazienti in stadio III nello studio clinico randomizzato (X-ACT)**

<b>Autore (rivista, anno)</b>	<b>Caratteristiche dei pazienti</b>	<b>Endpoint primario Endpoint secondari</b>	<b>a) T. adiuvante b) controllo</b>	<b>Sopravvivenza a 3.8 anni N. eventi/tot (%) HR (IC 95%)</b>	<b>DFS a 3.8 anni N. eventi/tot (%) HR (IC 95%)</b>	<b>Tossicità (grado III-IV)</b>	<b>Note</b>
X-ACT Study Group (N Engl J Med 2005)	Paz. randomizzati: 1.987 età mediana: 62 anni (Capecitabina) 63 anni (5-FU/LV) Stadio III: 100%	<i>Endpoint</i> primario: equivalenza in sopravvivenza libera da malattia  <i>Endpoint</i> secondario: Sopravvivenza libera da recidiva; sopravvivenza globale, tossicità; qualità di vita.	a) Capecitabina, b) Fluorouracile + leucovorin	a) 200/1.004 (81.3%) b) 227/983 (77.6%)  HR = 0.84 (0.69-1.01)	a) 348/1.004 (64.2%) b) 380/983 (60.6%)  HR = 0.87 (0.75-1.00)	Neutropenia: a) 2% b) 26%  Diarrea: a) 11% b) 13%  Nausea e vomito: a) 3% b) 3%  Stomatiti: a) 2% b) 14%  Sindrome Hand-foot: a) 17% b) <1%  Iperbilirubinemia: a) 20% b) 6%	Il regime Mayo Clinic, utilizzato per somministrare il 5-FU/LV, non è comunemente utilizzato nella pratica clinica italiana.

**Legenda = DFS:** Sopravvivenza Libera da Malattia; **HR:** Hazard Ratio.

## 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 individuato uno studio multicentrico, randomizzato di fase III: lo studio **Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT)**. Questo studio confrontava otto cicli (orali) di capecitabina con sei cicli di 5-FU/LV (per bolo secondo lo schema Mayo Clinic). L'*endpoint* principale era l'intervallo libero di malattia (in termini di equivalenza). Gli *endpoint* secondari includevano la sopravvivenza libera da recidive, la sopravvivenza globale e la qualità della vita.

Questo studio ha arruolato 1987 pazienti con tumore del colon in stadio III di età compresa tra 18-75 anni, con PS ECOG 0-1; senza evidenza di tumore residuo; che non erano stati sottoposti precedentemente a chemioterapia citotossica o allotrapianto d'organo; senza patologie cardiache clinicamente significative; senza severo danno renale e disordini del SNC.

La mediana di età era di 62 anni nel gruppo trattato con capecitabina e di 63 anni in quello con 5-FU/LV. La mediana di *follow up* (all'epoca della pubblicazione) era di 3,8 anni. L'aggiornamento dei dati presentati all'ASCO 2005 ha innalzato la mediana di FUP a 4,3 anni.

L'*hazard ratio* per l'intervallo libero da malattia è di 0.87 (IC95% 0.75-1.00) mentre per quanto riguarda l'*outcome* relativo alla sopravvivenza a 5 anni, questo non è valutabile considerando la mediana di *follow up*.

Comunque, l'HR relativo a quest'ultimo *outcome* a una mediana di FUP pari a 3,8 anni è pari a 0.84 (IC95% 0.69-1.01). L'aggiornamento ASCO non riporta dati relativi alla sopravvivenza.

Relativamente all'*outcome* "qualità della vita" (QdV), lo studio riporta un lieve miglioramento nello score globale fra la valutazione fatta al *baseline* e quella a 25 settimane in entrambi i gruppi (non ci sono differenze statisticamente significative tra i due tipi di trattamento). Per valutare tale *outcome* è stato utilizzato il Questionario QLQ-C30 dell'EORTC.

Relativamente agli eventi avversi, la specifica pubblicazione (ref. 2), riporta che il 26% dei pazienti trattati con 5-FU/LV andava incontro a neutropenia di grado III-IV contro il 2% di quelli che assumevano capecitabina.

Le tossicità di grado III-IV più frequenti divise per trattamento sono riportate nella seguente tabella.

Trattamento \ Tossicità	Capecitabina	5-FU/LV
Diarrea	11%	13%
Nausea e vomito	3%	3%
Stomatiti	2%	14%
Sindrome Hand-foot	17%	<1%
Iperbilirubinemia	20%	6%

Infine, per quanto riguarda la mortalità in corso di trattamento non sono emerse grandi differenze tra i due gruppi sia per quanto riguarda il trattamento (capecitabina 0,3% verso 5-FU/LV 0,4%) sia per tutte le cause (capecitabina 0,5% verso 5-FU/LV 0,4%).

## Bibliografia

1. Twelves C et al. (2005). Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. N Engl J Med, 352: 2696-2704.
2. Scheithauer W et al (X-ACT Study Group). (2003). Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III studio. Ann Oncol, 14: 1735-1743.