



PRI E-R

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO ADIUVANTE DEI TUMORI DEL COLON RETTO

**RACCOMANDAZIONE sull'utilizzo della chemio-radioterapia
nella fase pre-operatoria nei pazienti con tumore del retto in stadio II-III**

Prima edizione
luglio 2006

Conferma
settembre 2008

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento	pag. 2
Nota introduttiva sull'aggiornamento del settembre 2008	pag. 3
Raccomandazione	pag. 4
Bibliografia	pag. 8

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 chemio-radioterapia nella fase pre-operatoria nei pazienti con tumore del retto in stadio II-III” che pertanto **rimane invariata rispetto all'edizione del 2006**.



PROGRAMMA PRI E-R

Progetto AFO (Appropriatezza Farmaci Oncologici)

Utilizzo della chemio-radioterapia nella fase pre-operatoria nei pazienti con tumore del retto in stadio II-III

Quesito e popolazione *target*

Nei pazienti con tumore del retto in stadio II e III la chemio-radioterapia deve essere raccomandata in fase pre-operatoria invece che in fase post-operatoria?

Raccomandazione

Nei pazienti con tumore del retto in stadio II e III **è raccomandata** la chemio-radioterapia in fase pre-operatoria.

RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

Motivazione principale

Nello studio disponibile i pazienti trattati con radio-chemioterapia in fase pre-operatoria hanno una probabilità doppia di usufruire di un intervento conservativo (preservazione dello sfintere), un miglior controllo locale e una minore probabilità di avere tossicità acute e complicanze tardive.

Studi disponibili

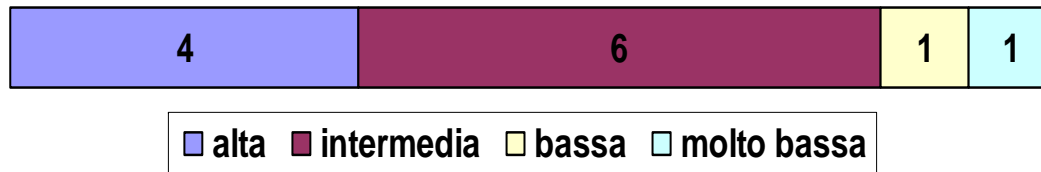
Le evidenze a supporto dell'utilizzo della chemio-radioterapia nella fase pre- piuttosto che post-operatoria in pazienti con tumore del retto sono limitate a un unico studio controllato randomizzato di fase III che ha studiato 799 soggetti. I risultati in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia si riferiscono a una mediana di follow up di 46 mesi senza grandi differenze tra i due gruppi messi a confronto.

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 componenti (6/12) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni e 6 membri hanno espresso una valutazione diversa.

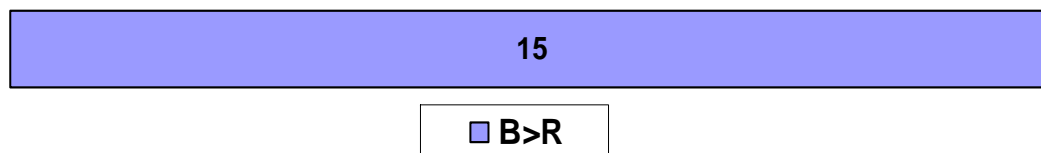
Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la totalità dei partecipanti (15/15) ha ritenuto che il beneficio del trattamento fosse superiore al rischio.

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 resecabili, di età inferiore ai 75 anni, senza precedenti tumori, che non avevano ricevuto una chemioterapia o una radioterapia sulla pelvi, che non presentavano una controindicazione all'effettuazione di chemio-radioterapia. Relativamente all'età, si deve sottolineare che la mediana di età dei pazienti studiati era di 62 anni senza alcuna differenza tra i due gruppi.
- La dose totale di radioterapia è di 5040 cGy eseguita in 28 frazioni da 180 cGy. Durante la prima e la quinta settimana di radioterapia, è stato somministrato il 5-FU in infusione continua (120 ore) alla dose di 100 mg per metro quadro per giorno. Il trattamento è simile tra i due gruppi messi a confronto, fatta eccezione per un boost di 540 cGy somministrato ai pazienti nel gruppo trattato dopo la chirurgia. Ai pazienti arruolati nel gruppo pre- la chirurgia veniva programmata 6 settimane dopo la fine della chemioterapia. Quattro cicli di 5-FU per bolo (500 mg per metro quadro per giorno) venivano eseguiti 4 settimane dopo la chirurgia (nel gruppo pre-operatorio) o 4 settimane dopo la chemio-radioterapia (per il gruppo post-operatorio).
- I risultati in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia si riferiscono a una mediana di *follow up* di 46 mesi (*range* 3-102) senza grandi differenze tra i due gruppi messi a confronto (45 mesi nel gruppo pre-, 49 mesi in quello post-operatorio).

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

- Allo stato attuale, i risultati in termini di sopravvivenza ad almeno 5 anni e di intervallo libero di malattia non sono statisticamente significativi.
- A fronte dei suddetti risultati è da sottolineare che i pazienti trattati con radio-chemioterapia in fase pre-operatoria hanno una probabilità doppia di usufruire di un intervento conservativo (preservazione dello sfintere), un miglior controllo locale e una minore probabilità di avere tossicità acute e complicanze tardive.

Ulteriori considerazioni proposte dal gruppo multidisciplinare

I componenti del gruppo hanno ritenuto necessario, rispetto al quesito iniziale che si proponeva di fornire una raccomandazione sull'utilizzo della chemio-radioterapia in fase pre- o post-operatoria, sdoppiare il quesito e porre l'attenzione relativamente alla esecuzione di chemio-radioterapia nella sola fase pre-operatoria.

Tabella. Sintesi delle evidenze sull'utilizzo della chemio-radioterapia nella fase pre-operatoria nei pazienti con tumore del retto in stadio II-III

Autore (rivista, anno)	Caratteristiche dei pazienti	Endpoint primario Endpoint secondari	a) T. sperimentale b) controllo	Sopravvivenza a 5 anni N. eventi/tot (%) HR (IC 95%)	DFS a 5 anni N. eventi/tot (%) HR (IC 95%)	Tossicità (grado III-IV)	Note
German Rectal Cancer Study Group (N Engl J Med 2004)	Paz. randomizzati: 823 età mediana: 62aa Stadio II: Ch_Rt pre: 29% Ch_Rt post: 29% Stadio III: Ch_Rt pre: 25% Ch_Rt post: 40% Follow up mediano: 46 mesi	Endpoint primario: sopravvivenza globale Endpoint secondario: DFS, Riprese locali e a distanza; complicanze post-operatorie; tossicità acuta e a lungo termine; conservazione dello sfintere.	a) Chemio-radio pre-operatoria b) Chemio-radio post-operatoria	a) 77/405 (76%) b) 80/394 (74%) HR = 0.96 (0.70-1.31)	a) 102/405 (68%) b) 111/394 (60.6%) HR = 0.87 (0.67-1.14)	Neutropenia: a) 6% b) 8% Altre tossicità: a) 27% b) 40% Compl. tardive: a) 14% b) 24%	Tutte le analisi finali sono state condotte su 799 pazienti. Lo studio ha arruolato anche pazienti in stadio I (Ch_Rt pre: 25%; Ch_Rt post: 18%) e IV (Ch_Rt pre: 6%; Ch_Rt post: 7%).

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 del **German Rectal Cancer Study Group**. Questo studio che confrontava l'esecuzione della chemio-radioterapia in fase pre- vs post-operatoria aveva come *endpoint* principale la sopravvivenza globale. Gli *endpoint* secondari includevano: il DFS, la ripresa loco-regionale, le complicanze post-operatorie, le tossicità acute e tardive e la conservazione dello sfintere.

Questo studio ha randomizzato 823 pazienti con tumore del retto resecabile, di età inferiore ai 75 anni, che non avevano avuto precedenti tumori, che non avevano ricevuto una chemioterapia o una radioterapia sulla pelvi, che non presentavano una controindicazione all'effettuazione di chemio-radioterapia.

Tutte le analisi finali sono state condotte su 799 pazienti. Relativamente all'età, si deve sottolineare che la mediana di età dei pazienti studiati era di 62 anni senza alcuna differenza tra i due gruppi.

I risultati in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia si riferiscono a una mediana di *follow up* di 46 mesi (*range* 3-102) senza particolari differenze tra i due gruppi messi a confronto (45 mesi nel gruppo pre-, 49 mesi in quello post-).

L'*hazard ratio* per l'intervallo libero da malattia è di 0.87 (IC95% 0.67-1.14) mentre per quanto riguarda l'HR relativo alla sopravvivenza a 5 anni, questo era pari a 0.96 (IC95% 0.70-1.31).

Relativamente agli eventi avversi, il 6% dei pazienti trattati con chemio-radioterapia pre-operatoria e l'8% di quelli assegnati al gruppo post andava incontro a neutropenia di grado III-IV. Inoltre, per quanto riguarda le altre tossicità acute, esse erano più frequenti nel gruppo trattato in fase post-operatoria (40% vs 27%). Anche per quanto riguarda la comparsa di complicanze tardive, queste, complessivamente, erano più usuali tra i pazienti trattati nel periodo post-operatorio (24% vs 14%) e in particolare il 15% di questi pazienti vs il 9% presentava disturbi gastrointestinali; il 12% vs il 4% una deiscenza anastomotica; il 4% vs il 2% problemi vescicali. L'occlusione intestinale era presente nel 2% dei pazienti trattati in pre- vs l'1% di quelli nel gruppo post-operatorio.

Per quanto riguarda la mortalità in corso di trattamento, questa è stata riscontrata nell'1.5% dei pazienti arruolati nel gruppo di chemio-radioterapia post-operatoria e nello 0.7% di quelli trattati prima dell'intervento chirurgico.

Relativamente all'*outcome* "percentuale di interventi conservativi" lo studio riporta che nell'ambito dei pazienti che andavano incontro a resezione addominoperineale il 39% tra quelli sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria (45/116) e il 19% tra quelli trattati dopo chirurgia (15/78) riuscivano a conservare lo sfintere.

L'*outcome* "qualità della vita" (QdV) non è stato valutato in quanto nello studio non erano state utilizzate scale di misurazione (questionari) validate.

Infine, è necessario aggiungere che lo studio mostra come l'incidenza cumulativa a 5 anni di ripresa locale era del 6% per i pazienti assegnati alla chemio-radioterapia pre-operatoria e del 13% in quelli nel gruppo trattamento post-operatorio ($p = 0.006$) (RR = 0.46; IC95% 0.26-0.82). Mentre, per quanto riguarda l'incidenza cumulativa a 5 anni di ripresa a distanza non emergono differenze statisticamente significative tra i due gruppi (RR = 0.97; IC95% 0.73-1.28).

Bibliografia

1. Sauer R et al. German Rectal Cancer Study Group. (2004). Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med, 351: 1731-1740.