



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 OPERATE

Prima edizione
ottobre 2007

Conferma

Revisione e aggiornamento

Membri del panel e del Gruppo di coordinamento

pag. 2

Raccomandazione

pag. 3

Bibliografia

pag. 6

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

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^a linea nel trattamento delle metastasi epatiche OPERATE da tumore del colon?

Quesito e popolazione target

Nei pazienti con metastasi epatiche operate secondarie a tumore del colon è raccomandato l'impiego della chemioterapia locoregionale in 1^a linea?

Raccomandazione

La chemioterapia locoregionale di 1^a linea nel trattamento dei pazienti con metastasi epatiche operate da tumore del colon **NON dovrebbe essere utilizzata**.

RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE

Motivazione principale

Le evidenze disponibili, non forniscono prove di un beneficio in termini di sopravvivenza.

Studi disponibili

Le evidenze disponibili riguardo all'utilizzo della chemioterapia locoregionale derivano da una metanalisi del 2005 con dati derivanti da 7 studi. Di questi, 6 erano studi prospettici randomizzati. Complessivamente la metanalisi ha riguardato 686 pazienti che avevano ricevuto una pregressa resezione epatica. La media o mediana di età era abbastanza consistente tra gli studi analizzati (intorno ai 60 anni). L'analisi è stata limitata solo alla sopravvivenza globale a 1 e 2 anni.

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: poco più della metà dei votanti (7/13) ha valutato "bassa" la qualità di queste informazioni, 5 "molto bassa" e 1 "alta".

Giudizio sulla qualità delle prove



b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la maggioranza dei componenti del gruppo (8/13) ha ritenuto che **non ci sono benefici** nell'utilizzo della chemioterapia locoregionale, mentre per 4 il beneficio era incerto e per 1 il beneficio è superiore ai rischi.

Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)



Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Le prove dirette sulla reale utilità della chemioterapia locoregionale nei pazienti con metastasi epatiche precedentemente operati per carcinoma del colon, rispetto al trattamento somministrato per OS o endovena, sono molto limitate. Infatti, la metanalisi non documenta alcun beneficio nella sopravvivenza globale sia a 1 anno che a 2 anni.
- Tenendo conto di queste incertezze, e considerando che nella metanalisi non vengono riportati dati riguardo agli eventi avversi derivante dall'infusione intraepatica, il panel ritiene che la chemioterapia locoregionale non dovrebbe rappresentare uno standard di trattamento di simili pazienti.
- Una eventuale decisione di intraprendere un trattamento locoregionale dovrebbe pertanto essere attentamente valutata dall'oncologo in accordo ad altre figure professionali esperte e proposta al paziente chiarendo che, nonostante un prevedibile aumentato rischio di tossicità gravi, non sembrano esserci vantaggi sulla sopravvivenza.

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

- Allo stato attuale non si hanno dati statisticamente significativi sulla sopravvivenza a 1 anno e a 2 anni.
- 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.

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
Clancy <i>et al.</i> J Gastrointest Surg, 2005	a) 5-FU/FA attraverso arteria intraepatica b) 5-FU/FA O, IV, SC In tre dei 7 studi non era previsto il controllo	Complessivamente sono stati analizzati dati riguardanti 686 pazienti (range 19-226) Tutti i pazienti avevano ricevuto una pregressa resezione e la loro media o mediana di età era consistente tra gli studi analizzati (intorno ai 60 anni)	OS a 1 e 2 anni	Differenza in OS tra a) e b) a 1 anno 1.8 mesi (-4.8, 8.5) p = 0.59 Differenza in OS tra a) e b) a 2 anni 9.6 mesi (-2.2, 21.4) p = 0.11	Non valutato	Non valutato	Non valutato	Non valutato	Non valutato

Legenda HR: Hazard Ratio OS: sopravvivenza globale 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 stata identificata una **metanalisi** che, dopo una ricerca sistematica che ha individuato 121 articoli, ha analizzato i risultati di solo 7 studi. Di questi, 6 erano sperimentazioni cliniche prospettiche randomizzate e una prospettica non randomizzata. Tutti i pazienti arruolati negli studi inclusi nella metanalisi avevano ricevuto una pregressa resezione, e la loro media o mediana di età era abbastanza consistente (circa 60 anni). La durata del trattamento sperimentale era estremamente variabile tra i singoli studi.

Tutte le analisi sono state condotte solo sulla sopravvivenza globale (OS) a 1 anno e a 2 anni. Complessivamente la differenza in OS tra i pazienti assegnati al gruppo sperimentale (infusione intra-arteriosa) e quelli assegnati al trattamento di controllo (somministrazione intravenosa o per OS) era di 1,8 mesi (*range* -4.8-8.5) a 1 anno ($p = 0.59$) e di 9,6 mesi (*range* -2.2-21.4) a 2 anni ($p = 0.11$).

Tutti gli altri *outcome* considerati essenziali dal *panel* non sono stati valutati all'interno della metanalisi.

Bibliografia

- Clancy TE, Dixon E, Perlis R, Sutherland FR, Zinner MJ, Hepatic arterial infusion after curative resection of colorectal cancer metastases: a meta-analysis of prospective clinical trials. J Gastrointest Surg, 9 (2): 198-206, 2005.