



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

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

**RACCOMANDAZIONI** sull'impiego della monoterapia con fluoropirimidine, in terapia adiuvante, nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva

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>Raccomandazioni</b>	<b>pag. 5</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)

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

Nell'aggiornamento della raccomandazione il panel, in accordo con il Gruppo di coordinamento, ha deciso di riformulare il quesito originario. La precedente formulazione del quesito era: "Nei pazienti con tumore del colon in stadio II è raccomandata la chemioterapia adiuvante?". Questa è stata riformulata nel modo seguente: "Nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva, è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?".

Per questa nuova formulazione, la valutazione del bilancio beneficio/rischio e della forza della raccomandazione è stata effettuata separatamente per pazienti ad alto e basso rischio di recidiva. I criteri adottati per la definizione di "alto" e "basso" rischio sono quelli utilizzati dallo studio MOSAIC. I fattori che permettono di individuare i pazienti ad alto rischio sono: T4, occlusione intestinale, perforazione, meno di 10 linfonodi esaminati, grado 3, presenza di invasione vascolare.

La decisione di riformulare e suddividere il quesito è stata motivata dalla necessità di rendere le nuove raccomandazioni più specifiche sia in termini di trattamento che di popolazione (i pazienti in stadio II non sono infatti considerabili un gruppo omogeneo).

Negli studi primari, tuttavia, non era riportata, all'interno dei singoli *outcome*, una valutazione separata per alto e basso rischio. Pertanto la valutazione della forza della raccomandazione è stata fortemente influenzata dal giudizio dato al bilancio benefici/rischi.



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

### **La terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia nei pazienti con tumore del colon in stadio II, in funzione del rischio di recidiva**

#### **Quesiti e popolazione *target***

- QUESITO 1.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II a basso rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?
- QUESITO 2.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II ad alto rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

#### **Raccomandazioni**

##### **QUESITO 1.**

Nei pazienti con tumore del colon in **stadio II a basso rischio di recidiva** (secondo i criteri MOSAIC), la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia non dovrebbe essere utilizzata.

***RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE***

##### **QUESITO 2**

Nei pazienti con tumore del colon in **stadio II ad alto rischio di recidiva** (secondo i criteri MOSAIC), la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia potrebbe essere utilizzata.

***RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE***

## Considerazioni generali sulla raccomandazione

La raccomandazione va interpretata tenendo conto che:

- la qualità delle prove scientifiche presentate negli studi pubblicati è bassa;
- nell'ambito dello stesso stadio II, nessuno degli studi considerati dava indicazioni sugli outcome di efficacia differenziati per classe di rischio;
- nella valutazione del bilancio benefici/rischi, in entrambi i casi la maggior parte dei membri del panel ha scelto l'opzione "incerto". Questo però si è poi tradotto in una diversa graduazione della raccomandazione. Nei pazienti a "basso" rischio ha prevalso l'orientamento verso una raccomandazione debolmente negativa. Nei pazienti ad alto rischio ha prevalso invece l'orientamento verso una raccomandazione debolmente positiva.

## Studi disponibili

Fluoropirimidine in monoterapia	
Studio	Commenti
IMPACT B2 JCO 1999	<i>Joint analysis</i> di 5 RCT. Non incluso nelle valutazioni in quanto considera pazienti sia di stadio B2 che C.
Figueredo JCO 2004	Raccomandazioni ASCO. Già considerato nella precedente raccomandazione. Non sono state prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto trattasi di raccomandazioni.
Benson JCO 2004	Raccomandazioni ASCO. Già considerato nella precedente raccomandazione. Non sono state prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto trattasi di raccomandazioni.
Glimelius Acta Oncologica 2005	Non sono state prodotte le <i>tables of evidence</i> in quanto lo studio non fornisce gli <i>hazard ratio</i> . Inoltre è una <i>joint analysis</i> di RCT senza che sia esplicitato né quanti né quali sono gli studi considerati.
QUASAR Lancet 2007	Incluso nelle <i>tables of evidence</i> : analisi per sottogruppi con pazienti suddivisi per stadio.
Schippinger BrJCancer 2007	Incluso nelle <i>tables of evidence</i> : considera solo pazienti in stadio II.

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

**QUESITO 1.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II a basso rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

**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 **"bassa"**.

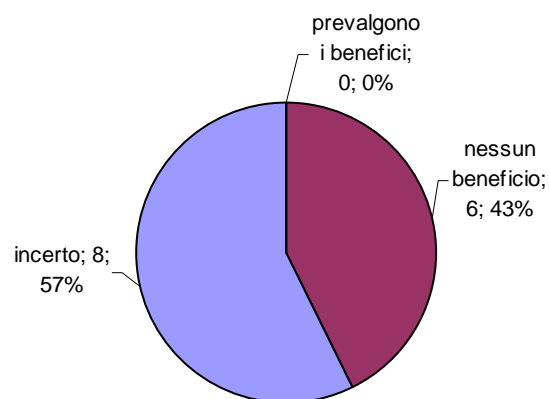
**b. Giudizio sul bilancio benefici/rischi o effetti avversi**

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha considerato **"incerto"** il rapporto tra i benefici del trattamento e gli effetti avversi, mentre per 6 membri non vi sono benefici.

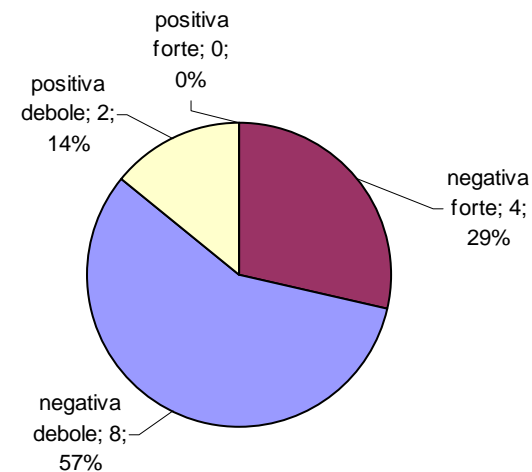
**c. Giudizio forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha ritenuto formulare una raccomandazione **"debolmente negativa"**, quattro si sono espressi per una raccomandazione **"fortemente negativa"** e due per una **"debolmente positiva"**.

**Bilancio Benefici/Rischi**



**Forza Raccomandazioni**



**QUESITO 2.** Nei pazienti con tumore del colon in stadio II ad alto rischio di recidiva (secondo i criteri MOSAIC), è indicata la terapia adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia?

a. **Giudizio sulla qualità delle prove**

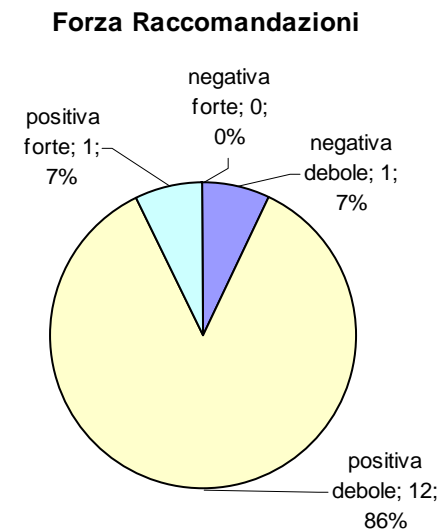
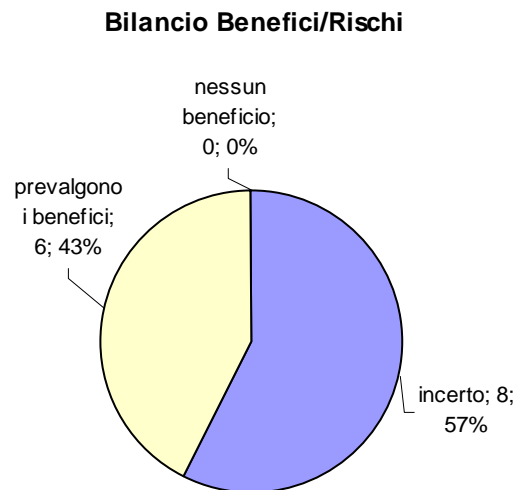
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere **"bassa"**.

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

La maggioranza dei componenti del panel (8/14) ha considerato **"incerto"** il rapporto tra il beneficio del trattamento e gli effetti avversi, mentre per sei membri prevalgono i benefici.

c. **Giudizio forza della raccomandazione**

La maggioranza dei componenti del panel (12/14) ha ritenuto formulare una raccomandazione **"debolmente positiva"**, uno si è espresso per una raccomandazione **"fortemente positiva"** e uno per una **"debolmente negativa"**.





## Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione

- Per la valutazione del rischio di recidiva si propone di utilizzare i criteri dello studio MOSAIC (1), ovvero, nell'ambito dello stadio II (T3 o T4, N0, M0), si considerano ad alto rischio di recidiva i pazienti con almeno una di queste caratteristiche: T4, occlusione intestinale, perforazione, meno di 10 linfonodi esaminati, grado 3, presenza di invasione vascolare.

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

- Allo stato attuale, in base ai dati degli studi disponibili pubblicati, non si hanno risultati certi per quanto riguarda il bilancio tra rischi ed effetti avversi delle fluoropirimidine in monoterapia come terapia adiuvante nei pazienti operati per tumore del colon in stadio II. Di ciò i pazienti devono essere adeguatamente informati al momento della scelta terapeutica.

## 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 paper)

1. André T et al. (2004). Oxaliplatin, fluoroacil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. (MOSAIC). N Eng J Med, 350: 2343-2351.
2. Benson III AB et al. (2004). American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant Chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol, 22 (16): 3407-3419.
3. Figueredo A et al. (2004). Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol, 22 (16): 3395-3407.
4. Glimelius B et al. (2005). Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant therapy Group. Acta Oncologica, 44 (8): 904-912.
5. IMPACT B2 investigators (1999). Efficacy of adjuvant fluorouracil and Folinic Acid in B2 Colon Cancer. J Clin Oncol, 17 (5): 1356-1363.
6. QUASAR Collaborative Group (2007). Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet, 370: 2020-2029.
7. Schippinger W et al. (2007). A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. Br J Cancer, 97: 1021-1027.