



**PRI E-R**

Programma Ricerca e Innovazione Emilia-Romagna

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

**RACCOMANDAZIONE** sull'impiego dell'oxaliplatino  
in aggiunta al 5 FU e acido folinico in terapia adiuvante nei pazienti con  
tumore del colon in stadio III

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:** 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. 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**

### **La terapia adiuvante con oxaliplatino in aggiunta al 5 FU e acido folinico nei pazienti con tumore del colon in stadio III**

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

Nei pazienti con tumore del colon in stadio III possono essere utilizzati regimi contenenti oxaliplatino in aggiunta al 5 FU e acido folinico?

#### **Raccomandazione**

Nei pazienti con tumore del colon in **stadio III**, in terapia adiuvante devono essere utilizzati regimi contenenti Oxaliplatino in aggiunta al 5 FU e acido folinico.

### ***RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE***

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

- Negli studi clinici pubblicati e inclusi nella presente raccomandazione emerge che sia l'intervallo libero da malattia che la sopravvivenza sono superiori nel braccio trattato con Oxaliplatino. Tale beneficio si realizza a fronte di effetti avversi (principalmente neutropenia e neurotossicità) che sono stati giudicati comunque di entità e frequenza tali da far ritenere favorevole il bilancio tra benefici e rischi.
- La raccomandazione è mutata rispetto alla formulazione precedente del 2006. La ragione principale di questa modifica (da raccomandazione "positiva debole" a "positiva forte") è dovuta al fatto che i dati di *follow up* a sei anni dello studio MOSAIC confermano l'efficacia del trattamento nel ridurre la mortalità complessiva.

## Studi disponibili

Oxaliplatino in stadio III	
Studio	Commenti
André (MOSAIC) N Eng J Med 2004	Già inserito nella precedente raccomandazione. Nelle <i>tables of evidence</i> sono presenti i dati relativi alla Disease Free Survival e alla tossicità.
De Gramont (MOSAIC) ASCO 2007	Aggiornamento dello studio MOSAIC a 6 anni di <i>follow up</i> . Solo dati di <i>overall survival</i> .
Kuebler (NSABP C-07) JCO 2007	Già inserito nella precedente raccomandazione come <i>abstract</i> . Nelle <i>tables of evidence</i> sono inseriti i dati di tossicità.
Land (NSABP C-07) JCO2007	Sottogruppo di NSABP C-07. Solo dati di tossicità.

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

Nei pazienti con tumore del colon in stadio III possono essere utilizzati regimi contenenti oxaliplatino in aggiunta al 5 FU e acido folinico?

### a. Giudizio sulla qualità delle prove

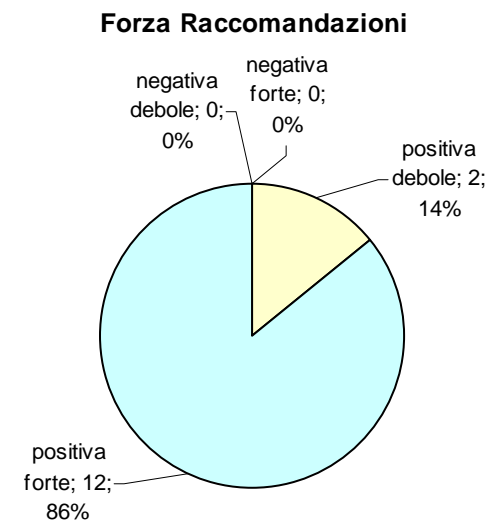
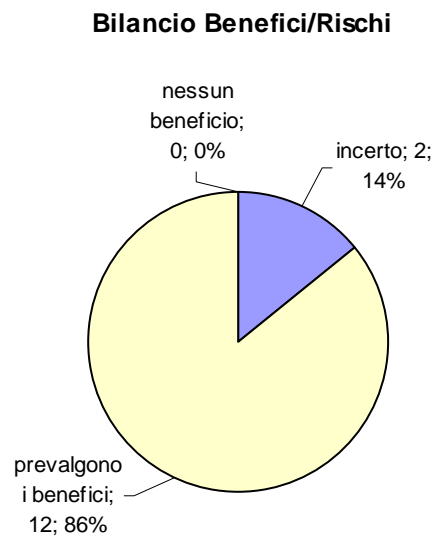
Il panel ha condiviso che la qualità complessiva delle informazioni (valutata con il metodo GRADE) sugli *outcome* di efficacia e sicurezza risulta essere **“intermedia”**.

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

La maggioranza dei componenti del panel (12/14) ha ritenuto che **“prevalgono i benefici”** del trattamento sugli effetti avversi, mentre per due il bilancio è incerto.

### c. Giudizio sulla forza della raccomandazione

La maggioranza dei componenti del panel (12/14) ha ritenuto di formulare una raccomandazione **“fortemente positiva”**, due si sono espressi per una raccomandazione **“debolmente positiva”**.



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

- Allo stato attuale, in base ai dati degli studi disponibili pubblicati, l'oxaliplatino in aggiunta a 5 FU ed acido folinico deve essere proposto come trattamento adiuvante ai pazienti operati per tumore del colon in stadio III, illustrando al paziente dettagliatamente i vantaggi a fronte degli effetti indesiderati attesi.

## 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. André T et al. (2004). Oxaliplatin, fluoroacil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Eng J Med, 350: 2343-2351.
2. Kuebler JP, Wieand HS, et al. (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol, 25 (16): 2198-2204.
3. Land SR, Kopec JA, et al. (2007). Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. J Clin Oncol, 25 (16): 2205-2211.

### Abstract

1. De Gramont A, Boni C, et al. (2007). Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 25 (18\_suppl): 4007.