



**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 dell'oxaliplatino in prima linea nel  
tumore dello stomaco metastatico**

Prima edizione  
ottobre 2007

Conferma  
---

Revisione e aggiornamento  
---

**Membri del panel e del Gruppo di coordinamento**

**pag. 2**

**Raccomandazione**

**pag. 3**

**Bibliografia**

**pag. 9**

## **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](mailto: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**  
**Appropriatezza in oncologia**

**È raccomandato l'impiego dell'oxaliplatino in 1<sup>a</sup> linea nel tumore dello stomaco metastatico?**

### Quesito e popolazione target

Nei pazienti con tumore gastrico metastatico è raccomandato l'impiego dell'oxaliplatino nel trattamento di 1<sup>a</sup> linea?

### Raccomandazione

Le prove disponibili, allo stato attuale, **non permettono di formulare una raccomandazione a favore o contro** l'utilizzo dell'oxaliplatino in 1<sup>a</sup> linea nel tumore gastrico metastatico.

**NESSUNA RACCOMANDAZIONE**

### Motivazione principale

Negli studi disponibili esiste una incertezza sostanziale sul bilancio rischi/benefici, sia per mancanza di dati robusti sul miglioramento della sopravvivenza, sia per la qualità degli studi individuati che sostanzialmente sono tutti di fase II non randomizzati, condotti in aperto e senza controllo.

### Studi disponibili

Le evidenze disponibili derivano da 4 studi di fase II che consideravano l'utilizzo di oxaliplatino in 1<sup>a</sup> linea nei pazienti con carcinoma gastrico metastatico. In tali studi venivano testati (in aperto e senza confronto) diversi schemi terapeutici contenenti oxaliplatino (FOLFOX-6; FOLFOX-4; FUFOX e FLO). Complessivamente i pazienti arruolati nei quattro studi erano 204 e sembrerebbero tra loro confrontabili, fatta eccezione per il PS dello studio di De Vita (De Vita *et al.*, 2005) che ha arruolato, rispetto agli altri, pochi pazienti in PS = 0 (15% vs 44,5% nello studio di Louvet *et al.*, 2002; 48% in quello di Lordick *et al.*, 2005; 26,8% in quello di Al-Batran *et al.*, 2004).

## 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 (8/12) ha valutato come "intermedia" la qualità di queste informazioni, 4 "bassa".

#### *Giudizio sulla qualità delle prove*



### b. bilancio benefici/rischi

Come illustrato nel grafico sottostante, la gran parte dei componenti del gruppo (10/12) ha ritenuto che il beneficio circa l'utilizzo di oxaliplatino in 1<sup>a</sup> linea nei pazienti con carcinoma gastrico metastatico era "incerto" mentre per i restanti il "beneficio era maggiore dei rischi".

#### *Giudizio sul bilancio benefici/rischi (B/R)*



### **Elementi da considerare nell'applicazione della raccomandazione**

- La percentuale di pazienti in stadio II nei 37 studi e 11 metanalisi analizzati nelle due revisioni sistematiche (ASCO e CCO) erano comprese tra il 23% e il 100%. Per il limitato numero di pazienti definibili ad "alto rischio" le revisioni concludono che non è possibile stabilire il beneficio della chemioterapia adiuvante in questo sottogruppo. L'analisi combinata ha valutato solo pazienti in stadio B2 trattati con 5-FU/LV *vs* il non trattamento. Le caratteristiche dei pazienti inclusi nell'unico studio controllato randomizzato erano le seguenti: età compresa tra 18-75 anni, Karnofsky PS *score* di almeno 60 livelli di CEA meno di 10 ng/ml; non precedentemente trattati con chemio, immuno o radioterapia; con adeguata conta ematica e funzionalità epatica.
- Nei pazienti in stadio II i benefici in termini di sopravvivenza a 5 anni erano riportati sia nelle due revisioni sistematiche (ASCO e CCO) sia nell'analisi combinata (IMPACT B2). È comunque da sottolineare che nelle revisioni dell'ASCO + CCO sono stati messi a confronto diversi trattamenti e modalità di somministrazione. Nel sottogruppo dei pazienti in stadio II dello studio MOSAIC i risultati si riferiscono a una mediana di 37.9 mesi.
- Il beneficio in termini di intervallo libero da malattia tra i pazienti trattati è minimo e non si traduce in un aumento della sopravvivenza globale.

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

- A fronte di un miglioramento in termini di intervallo libero da malattia che non si traduce in un aumento della sopravvivenza globale è documentata una tossicità non trascurabile (pazienti trattati valutati nello studio IMPACT B2: 4% nausea/vomito, 11% stomatite, 8% diarrea, 2% leuco/trombocitopenia).

### **Ulteriori considerazioni proposte dal gruppo multidisciplinare**

- Particolare attenzione deve essere posta nella scelta del trattamento per i pazienti in stadio II che presentano all'esordio ostruzione intestinale, adesione tumorale, invasione, perforazione o aneuploidia. Tali pazienti, definibili ad alto rischio, hanno una prognosi simile a quella dei pazienti in stadio III. Pertanto essi potrebbero essere oggetto di futuri studi clinici controllati.

**Tabella. Sintesi dello studio disponibile sull'uso di oxaliplatino in 1<sup>a</sup> linea nel tumore dello stomaco metastatico**

| Autore (rivista, anno)                     | Trattamento sperimentale  | Caratteristiche dei pazienti  | Valutazioni                                  | Sopravvivenza a 18.3 mesi di mediana <i>Follow up</i>  | TTP                                      | Risposta obiettiva (completa + parziale) % (IC 95%)   | Stabilità di malattia                                      | Neurotossicità  | Tutte le tossicità di grado III-IV  |
|--|---|---|--|--|--|---|--|---|---|
| Louvet <i>et al.</i><br>JCO, 2002          | FOLFOX-6<br><br>Ox 100mg/m <sup>2</sup> i.v. e leucovorin 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ore<br><br>5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolo<br><br>5-FU 3000 mg/m <sup>2</sup> i.v. continua (46 ore)<br><br>Cicli ripetuti ogni due settimane | Sono stati arruolati 54 pazienti<br><br>Alcune analisi sono state condotte su 53 pazienti (1 rifiuto)<br><br>Età mediana: 61 anni<br><br>L'89% dei pazienti aveva un PS tra 0 e 1<br><br><i>Follow up</i> mediano: 18.6 mesi              | Risposta obiettiva<br>TTP<br>OS<br>tossicità | Mediana di OS 8.6 mesi (range 0.2-38.8)<br><br>La probabilità cumulativa di sopravvivere a 1 anno è di circa il 32% (dato stimato dalla curva) | Mediana di TTP 6.2 mesi (range 0.2-38.3) | % di risposta globale 44.9 % (30.7-59.1)<br><br>La percentuale è stata calcolata su 49 pazienti valutabili    | 29%<br><br>Percentuale calcolata su 49 pazienti valutabili | Grado 1-2 = 66%<br>Grado 3 = 21%<br><br>La neurotossicità è stata valutata secondo la specifica scala dell'oxaliplatino (grado 0-3) | <i>Ematologiche</i><br>neutropenia = 38%<br>leucopenia = 19%<br>trombocitopenia = 4%<br>neutropenia febbrile = 11%<br>anemia = 11%<br><br><i>Gastrointestinali</i><br>nausea = 6%<br>diarrea = 4%<br>stomatiti = 9%<br>anoressia = 9%<br><br><i>Altre tossicità</i><br>dolore = 8%<br>cardiache = 4%<br>infezioni senza neutropenia = 9%<br>astenia = 17% |
| Lordick <i>et al.</i><br>Br J Cancer, 2005 | FUFOX<br><br>Ox 100mg/m <sup>2</sup> i.v. e leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ore<br><br>5-FU 2000 mg/m <sup>2</sup> i.v. continua (24 ore)<br><br>Cicli ripetuti ogni settimana  | Sono stati arruolati 48 pazienti<br><br>Età mediana: 62 anni<br><br>Il 98% dei pazienti aveva un PS tra 0 e 1<br><br><i>Follow up</i> mediano: 18.1 mesi<br><br>Il 52% dei pazienti ha ricevuto una 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> linea | Tasso di risposta<br>TTP<br>OS<br>tossicità  | 11.4 mesi (8.0-14.9)   | 6.5 mesi (3.9-9.2)                       | % di risposta globale 54% (39-69)<br><br>Il 4% ha avuto una risposta completa, il 50% una remissione parziale | 17%  | Grado 1-2 = 67%<br>Grado 3 = 0%   | <i>Ematologiche</i><br>neutropenia = 8%<br>trombocitopenia = 2%<br>neutropenia febbrile = 4%<br>anemia = 4%<br><br><i>Gastrointestinali</i><br>nausea = 6%<br>diarrea = 17%<br><br><i>Altre tossicità</i><br>trombosi venosa profonda = 15%<br>cardiache = 2%   |

| Autore (rivista, anno)                     | Trattamento sperimentale   | Caratteristiche dei pazienti  | Valutazioni   | Sopravvivenza a 18.3 mesi di mediana<br><i>Follow up</i>  | TTP  | Risposta obiettiva (completa + parziale) % (IC 95%)   | Stabilità di malattia | Neurotossicità                    | Tutte le tossicità di grado III-IV   |
|--|--|---|---|---|--|---|-----------------------|-----------------------------------|--|
| De Vita <i>et al.</i><br>Br J Cancer, 2005 | FOLFOX-4<br><br>Ox 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. e leucovorin 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ore<br><br>5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. bolo<br><br>5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. continua (22 ore)<br><br>Cicli ripetuti ogni due settimane | Sono stati arruolati 61 pazienti<br><br>Età mediana: 64 anni<br><br>Il 79 % dei pazienti aveva un PS tra 0 e 1<br><br><i>Follow up</i> mediano: 11.6 mesi<br><br>Il 59% dei pazienti ha ricevuto una 2 <sup>a</sup> linea. Gli autori mostrano la curva di OS per questi pazienti | Tasso di risposta globale<br><br>TTP<br><br>OS<br><br>tossicità | 11.2 mesi (9.66-14.39)<br><br>La curva relativa ai pazienti che avevano ricevuto una 2 <sup>a</sup> linea documenta un aumento significativo della OS (p = 0.0026)<br>12.7 mesi (10.7-15.6)   | 7.1 mesi (5.6-8.7)   | % di risposta globale 38% (25.8-50.2)<br><br>Il 7% ha avuto una risposta completa, il 31% una remissione parziale | 36%                   | Grado 1-2 = 26%<br>Grado 3 = 5%   | <i>Ematologiche</i><br>neutropenia = 36%<br>leucopenia = 19%<br>trombicitopenia = 5%<br>neutropenia febbrile = 3%<br>anemia = 10%<br><br><i>Gastrointestinali</i><br>nausea = 5%<br>diarrea = 5%   |
| Al-Batran <i>et al.</i><br>JCO, 2004       | FLO<br><br>Ox 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. e leucovorin 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 ore<br><br>5-FU 2600 mg/m <sup>2</sup> i.v. continua (24 ore)<br><br>Cicli ripetuti ogni due settimane   | Sono stati arruolati 41 pazienti<br><br>Età mediana: 60 anni<br><br>Il 26.8% dei pazienti aveva PS = 0 e il 73.2% PS = 1<br><br><i>Follow up</i> mediano: 11.2 mesi   | Tasso di risposta globale<br><br>TTP<br><br>OS<br><br>tossicità | 9.6 mesi (1.7-27.3)<br><br>16 pazienti sono stati seguiti per più di 12 mesi. Per questi, La probabilità cumulativa di sopravvivere a 1 anno è del 25%<br><br>Le analisi di sopravvivenza sono state condotte su 40 pazienti (1 paziente escluso perché perso al <i>follow up</i> ) | 5.6 mesi (1.3-22.3) per i pazienti con nuova diagnosi<br><br>8.3 mesi per i pazienti con ripresa di malattia dopo chirurgia<br><br>HR 0.53 | % di risposta globale 43.2% (27.1-60.5)<br><br>La percentuale è stata calcolata su 37 pazienti valutabili         | 32% (10.0-49.8)       | Grado 1-2 = 48.8%<br>Grado 3 = 0% | <i>Ematologiche</i><br>neutropenia = 4.9%<br>trombicitopenia = 2.4%<br>neutropenia febbrile = 2.4%<br>anemia = 7.3%<br><br><i>Gastrointestinali</i><br>vomito = 4.9%<br>diarrea = 7.3%<br>costipazione = 4.9%<br>stomatite = 2.4%<br><br><i>Altre tossicità</i><br>cardiache = 4.9%<br>renali = 2.4% |

### Legenda

**HR:** Hazard Ratio **OS:** sopravvivenza globale **TTP:** tempo alla progressione della 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

Sono stati identificati quattro studi di fase II non randomizzati, condotti in aperto e senza controllo.

Lo **studio di Louvet *et al.*** ha studiato 54 pazienti (età mediana 61 anni, l'89% di essi presentava un PS tra 0 e 1) trattati con FOLFOX-6 (oxaliplatino 100mg/m<sup>2</sup> i.v. e leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 ore; 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolo; 5-FU 3.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. continua 46 ore) con cicli ripetuti ogni due settimane. Le valutazioni venivano fatte sulla risposta obiettiva, tempo di progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Con un *follow up* mediano di 18,3 mesi lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 8,6 mesi (*range* 0.2-38.8) e una mediana di tempo alla progressione di 6,2 mesi (*range* 0.2-38.3). La percentuale di risposta globale (completa + parziale) e di stabilità di malattia, calcolate su 49 pazienti valutabili, è stata del 44,9% (*range* 0.2-59.1) e del 29% rispettivamente. La neurotossicità, valutata seconda la scala specifica dell'oxaliplatino (grado 0-3) è stata così riportata: grado 1-2 nel 66% dei pazienti; grado 3 nel 21%. Per quanto riguarda le altre tossicità di grado III-IV, gli autori riportano: neutropenia nel 38%; leucopenia nel 19%; neutropenia febbrile nell'11%; anemia nell'11%; astenia nel 17%. Lo studio non prevedeva l'utilizzo di questionari validati per la misura della qualità di vita.

Lo **studio di Lordick *et al.*** ha studiato 48 pazienti (età mediana 62 anni, il 98% di essi aveva un PS tra 0 e 1) trattati con FUFOX (oxaliplatino 100mg/m<sup>2</sup> i.v. e leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 ore; 5-FU 2.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. continua 24 ore) con cicli ripetuti ogni settimana. Il 52% dei pazienti ha ricevuto una 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> linea. Le valutazioni venivano fatte sul tasso di risposta, tempo di progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Con un *follow up* mediano di 18,1 mesi lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 11,4 mesi (*range* 8.0-14.9) e una mediana di tempo alla progressione di 6,5 mesi (*range* 3.9-9.2). La percentuale di risposta globale (completa + parziale) e di stabilità di malattia è stata del 54% (*range* 36-69) e del 17% rispettivamente. In aggiunta riguardo alla risposta globale è da sottolineare che il 50% dei pazienti (n = 24) presentava una risposta parziale e il 4% (n = 2) una risposta completa. La neurotossicità è stata riportata di grado 1-2 nel 67% dei pazienti. Per quanto riguarda le altre tossicità di grado III-IV, gli autori riportano: diarrea nel 17% e trombosi venosa profonda nel 15%. Lo studio non valutava la qualità della vita.

Lo **studio di De Vita *et al.*** ha valutato 61 pazienti (età mediana 64 anni, il 79% di essi aveva un PS tra 0 e 1) trattati con FOLFOX-4 (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. e leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 ore; 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolo; 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. continua 22 ore) con cicli ripetuti ogni due settimane. Il 59% dei pazienti ha ricevuto una 2a linea (gli autori riportano un aumento statisticamente significativo dell'OS in questi pazienti). Le valutazioni venivano fatte sul tasso di risposta, tempo di progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Con un *follow up* mediano di 11,6 mesi lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 11,2 mesi (*range* 9.66-14.39) e una mediana di tempo alla progressione di 7,1 mesi (*range* 5.6-8.7). La percentuale di risposta globale (completa + parziale) e di stabilità di malattia è stata del 38% (*range* 25.8-50.2) e del 36% rispettivamente. In aggiunta riguardo alla risposta globale è da sottolineare che il 31% dei pazienti (n = 19) presentava una risposta parziale e il 7% (n = 4) una risposta completa. La neurotossicità è stata riportata di grado 1-2 nel 26% dei pazienti e di grado 3 nel 5%. Per quanto riguarda le altre tossicità di grado III-IV, gli autori riportano: neutropenia nel 36%, leucopenia nel 19% e anemia nel 10%. Lo studio non valutava la qualità della vita.

Lo **studio di Al-Batran *et al.*** ha studiato 41 pazienti (età mediana 60 anni, il 26,8% con PS 0 e il 73,2% con PS 1) trattati con FLO (oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. e leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. 2 ore; 5-FU 2.600 mg/m<sup>2</sup> i.v. continua 24 ore) con cicli ripetuti ogni due settimane. Le valutazioni venivano fatte sul tasso di risposta, tempo di progressione, sopravvivenza globale e tossicità. Con un *follow up* mediano di 11,2 mesi lo studio ha dimostrato una sopravvivenza mediana di 9,6 mesi (*range* 1.7-27.3) e una mediana di tempo alla progressione di 5,6 mesi (*range* 1.3-22.3) per i pazienti con diagnosi di malattia avanzata sin all'esordio.

La percentuale di risposta globale (completa + parziale) calcolata su 37 pazienti e di stabilità di malattia è stata del 43,2% (*range* 27.1-60.5) e del 17% (*range* 10-49.8) rispettivamente. La neurotossicità è stata riportata di grado 1-2 nel 48,8% dei pazienti. Per quanto riguarda le altre tossicità di grado III-IV, gli autori riportano: diarrea e anemia nel 7,3% dei pazienti. Lo studio non valutava la qualità della vita.

## Bibliografia

- Al-Batran S.E., Atmaca A., Hegewisch-Becker S., Jaeger D., Hahnfeld S., Rummel M.J., Seipelt G., Rost A., Orth J., Knuth A., Jaeger E. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol*, 22: 658-663, 2004.
- De Vita F., Orditura M., Matano E., Bianco R., Carlomagno C., Infusino S., Damiano V., Simeone E., Diadema M.R., Lieto E., Castellano P., Pepe S., De Placido S., Galizia G., Di Martino N., Ciardiello F., Catalano G., Bianco A.R. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *British Journal of Cancer*, 92: 1644-1649, 2005.
- Lordick F., Lorenzen S., Stollfuss J., Vehling-Kaiser U., Kullmann F., Hentrich M., Zumschlinge R., Dietzfelbinger H., Thoedtmann J., Hennig M., Seroneit T., Bredenkamp R., Duyster J., Peschel C. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *British Journal of Cancer*, 93: 190-194, 2005.
- Louvet C., André T., Tigaud J.M., Gamelin E., Douillard J.Y., Brunet R., Francois E., Jacob J.H., Levoir D., Taamma A., Rougier P., Cvitkovic E., de Gramont A. Phase II Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Folinic Acid in Locally Advanced or Metastatic Gastric Cancer Patients. *J Clin Oncol*, 20: 4543-4548, 2002.