

# GASTROINTESTINAL NEWS

Newsletter di aggiornamento sui tumori gastrointestinali

Comitato Scientifico: *Corrado Boni, Stefano Cascinu, Francesco Cognetti, Pierfranco Conte, Francesco Di Costanzo, Roberto Labianca*  
Editore Intermedia: *Direttore Responsabile Mauro Boldrini*

*GASTROINTESTINAL NEWS nel 2007 si presenta rinnovato sia nella veste che nel contenuto. Nato per iniziativa del comitato scientifico e coordinato da Intermedia, mantiene la pubblicazione quindicinale e continua ad occuparsi di cancro gastrointestinale. Le news non verranno più tradotte in italiano, ma pubblicate in lingua inglese e, una volta al mese, verrà proposto un commento su un particolare articolo, preparato da un componente del comitato scientifico.*

Il terzo numero dedicato al commento su un lavoro pubblicato è a cura del **Professor Francesco Cognetti, Direttore SC Oncologia Medica A**, in collaborazione con la Dottorssa **Simona Pino, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma**

## COMMENTO all'articolo:

**“Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients”** di *Hans-Joachim Schmoll, Thomas Cartwright, Josep Tabernero, , et al.*

**Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25, Number 1 (January 1): Pages 102 - 109 (abstract).**

Schmoll H-J et al. hanno recentemente pubblicato i dati di un'analisi di tollerabilità in 1864 pazienti con neoplasia del colon al III stadio, arruolati in uno studio internazionale, multicentrico, di fase III, condotto per confrontare nel setting adiuvante l'efficacia, in termini di intervallo libero da malattia, e la tollerabilità della combinazione di capecitabina ed oxaliplatino (XELOX) rispetto al bolo di fluorouracile/acido folinico (secondo lo schema della Mayo Clinic o del Roswell Park) (1). **(continua)**

## APPUNTAMENTI

**SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI** (leggi)

**9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER** (leggi)

Per contattare la redazione scrivi a: [newsletters@intermedianews.it](mailto:newsletters@intermedianews.it)

Per i numeri arretrati di Gastrointestinal News consulta il sito web: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

### **Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients**

*Hans-Joachim Schmoll, Thomas Cartwright, Josep Tabernero, Marek P. Nowacki, Arie Figer, Jean Maroun, Timothy Price, Robert Lim, Eric Van Cutsem, Young-Suk Park, Joseph McKendrick, Claire Topham, Gemma Soler-Gonzalez, Filipo de Braud, Mark Hill, Florin Sirzén, and Daniel G. Haller*

Martin Luther University, Halle, Germany; US Oncology, Ocala, FL; University of Pennsylvania, Philadelphia, PA; Vall d'Hebron University Hospital; Institut Catala` d'Oncologia, Barcelona, Spain; Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center, Warsaw, Poland; Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel; Ottawa Regional Cancer Center, Ottawa, Canada; The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide; Box Hill Hospital, Box Hill, Australia; National University Hospital, Singapore; University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium; Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea; St Lukes' Cancer Centre, Royal Surrey County Hospital, Guildford, Surrey; Kent Oncology Centre, Maidstone, United Kingdom; Istituto Europeo di Oncologia, Milan, Italy; and F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, Switzerland.

***Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25, Number 1 (January 1): Pages 102 - 109***

**Purpose** To report the results of a planned safety analysis from a phase III trial comparing capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) with bolus fluorouracil/leucovorin (FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer.

**Patients and Methods** Patients with stage III colon carcinoma were randomly assigned to receive either XELOX (intravenous oxaliplatin plus oral capecitabine; 3-week cycle for eight cycles) or standard intravenous bolus FU/LV administered as the Mayo Clinic (Mayo; Rochester, MN) or Roswell Park (RP; Buffalo, NY) regimen for a similar length of time. A total of 1,886 patients were randomly assigned.

**Results** The safety population comprised 1,864 patients, of whom 938 received XELOX and 926 received FU/LV. Most treatment-related adverse events (AEs) occurred at similar rates in both treatment arms. However, patients receiving XELOX experienced less all-grade diarrhea, alopecia, and more neurosensory toxicity, vomiting, and hand-foot syndrome than those patients receiving FU/LV. Compared with Mayo, XELOX showed fewer grade 3/4 hematologic AE and more grade 3/4 gastrointestinal AE. Compared with RP, XELOX showed less grade 3/4 gastrointestinal AE and more grade 3/4 hematologic AE. As expected grade 3/4 neurosensory toxicity and grade 3 hand-foot syndrome were higher with XELOX. Treatment-related mortality within 28 days from the last study dose was 0.6% in the XELOX group and 0.6% in the FU/LV group.

**Conclusion** XELOX has a manageable tolerability profile in the adjuvant setting. Efficacy data will be available within the next 24 months.

**TOP**

Commento all'articolo:

**“Phase III Trial of Capecitabine Plus Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: A Planned Safety Analysis in 1,864 Patients”**

di *Hans-Joachim Schmoll, Thomas Cartwright, Josep Tabernero, , et al.*

**Journal of Clinical Oncology 2007; Volume 25, Number 1 (January 1): Pages 102 - 109**

Schmoll H-J *et al.* hanno recentemente pubblicato i dati di un'analisi di tollerabilità in 1864 pazienti con neoplasia del colon al III stadio, arruolati in uno studio internazionale, multicentrico, di fase III, condotto per confrontare nel setting adiuvante l'efficacia, in termini di intervallo libero da malattia, e la tollerabilità della combinazione di capecitabina ed oxaliplatino (XELOX) rispetto al bolo di fluorouracile/acido folinico (secondo lo schema della Mayo Clinic o del Roswell Park) (1).

Complessivamente i pazienti che hanno ricevuto XELOX hanno riportato meno diarrea ed alopecia ma più vomito ed hand-foot syndrome rispetto ai pazienti trattati con 5-FU/AF. Tossicità neurologica, comunque di grado lieve o moderato, a seguito della somministrazione di oxaliplatino, è stata riportata nel 78% dei pazienti trattati con XELOX rispetto al 7% dei pazienti trattati con il regime standard.

Confrontato con il regime Mayo, il trattamento con XELOX è stato gravato da minore tossicità ematologica e maggiore tossicità gastrointestinale mentre, rispetto al regime Roswell Park, XELOX ha evidenziato minore tossicità gastrointestinale e maggiore tossicità ematologica. Pertanto, compatibilmente con i dati dell'Intergroup 0089, nel presente studio i regimi in bolo Mayo e Roswell Park sono caratterizzati da eventi avversi quantitativamente simili ma qualitativamente diversi con maggiore tossicità ematologica ma minore tossicità gastrointestinale osservata nel regime Mayo rispetto al Roswell Park (2).

Complessivamente, il profilo di tossicità osservato con la combinazione XELOX è simile a quello riportato in precedenti studi di fase II nella malattia avanzata ed in preliminary reports di più ampi studi di fase III (3-8) ed in ogni caso l'incidenza di tossicità letale è stata trascurabile in entrambi i gruppi di trattamento (0.6%).

(continua)

Riguardo la tollerabilità dei due trattamenti rispetto all'età dei pazienti arruolati, mentre molti eventi avversi come la nausea, le infezioni ed i disordini cardiaci sono stati osservati indipendentemente dall'età e dal regime terapeutico, altri eventi come la diarrea e le conseguenti problematiche di disidratazione sono stati riportati con maggiore frequenza in pazienti di età superiore ai 65 anni trattati con XELOX. Schemi di combinazione con più farmaci possono essere tollerati da pazienti più anziani e pertanto l'età da sola non può essere una barriera all'uso di una terapia adiuvante.

Il carcinoma del colon-retto rappresenta la terza neoplasia più frequente e la quarta più comune causa di morte per cancro nel mondo.

Nello stadio III la sopravvivenza a 5 anni è di circa il 40%, ma, la chemioterapia adiuvante basata sulla modulazione del 5-FU con acido folinico, ha portato tale percentuale al 55%. Il successo di terapie di combinazione di 5-FU/AF con irinotecan o oxaliplatino, e studi con fluoropirimidine orali nel trattamento di pazienti con neoplasia in fase avanzata ha fornito le basi per testare questi regimi nel setting adiuvante. L'aggiunta di oxaliplatino a 5-FU/AF ha dimostrato di prolungare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza libera da malattia in pazienti con neoplasia del colon al II/III stadio con una riduzione del rischio di ripresa di malattia del 21% e 23% rispettivamente nello studio MOSAIC e NSABP-C07 (9,10).

Nell'attesa di un diretto confronto tra i diversi regimi di combinazione di oxaliplatino più 5-FU/AF in termini di efficacia, si possono comunque trarre alcune conclusioni sui diversi profili di tollerabilità di questi regimi (Figura 1).

Nello studio MOSAIC gli eventi avversi più frequentemente riportati a seguito della somministrazione di FOLFOX4 sono stati diarrea, vomito, disturbi neurologici e neutropenia rispetto al regime de Gramont.

Nello studio NSABP-C07, sebbene non pubblicato in tutti i suoi dettagli, la percentuale di diarrea e nausea è stata più alta con il bolo di 5-FU/AF più oxaliplatino (FLOX) rispetto al bolo di 5-FU/AF, ma vomito e neutropenia sono stati riportati in percentuali simili tra i due regimi.

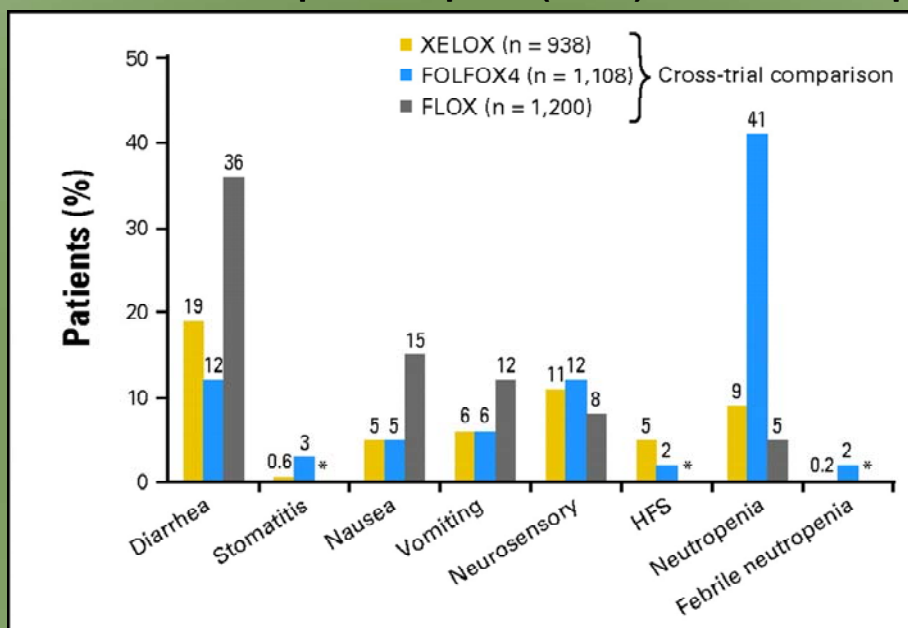
In conclusione, nell'attesa dei dati di efficacia che saranno resi disponibili nei successivi 2 anni, questa safety analysis suggerisce che la combinazione XELOX, con il suo favorevole profilo di tossicità, potrebbe rappresentare un'alternativa nel panorama dei trattamenti adiuvanti.

**Il Professor Francesco Cognetti è Direttore SC Oncologia Medica A, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena di Roma**

**TOP**

Figura 1

**Grade 3/4 adverse events (related and unrelated) with capecitabine plus oxaliplatin (XELOX), oxaliplatin, fluorouracil (FU), and folinic acid (FOLFOX4), and bolus FU/leucovorin plus oxaliplatin (FLOX)--cross trial comparison**



Schmoll, H.-J. et al. J Clin Oncol; 25:102-109 2007

(ritorna al testo)

### Riferimenti bibliografici e articoli consigliati per approfondimento

1. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 102-109.
2. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8671-8678.
3. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) active first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 2084-2091.
4. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 1307-1312.
5. Bennouna J, Lledo G, Ychou M, et al. Initial safety findings from a phase III study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs. infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) in first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc ECCO 2005 (abstr 636).*
6. Massuti B, Gomez A, Sastre J, et al: Randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (XELOX) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (FUFOX) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol.* 2006; 24:165s (suppl; abstr 3580).
7. Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 247s (suppl; abstr 3507).
8. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. First efficacy and safety results from XELOX-1/N016966, a randomised 2x2 factorial phase III trial of XELOX vs. FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer (MCRC). *Ann Oncol.* 2006; 17 (suppl 9; abstr LBA3).
9. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2343-2351.
10. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP et al. A phase III trial comparing FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 246s.

(ritorna al testo del commento)

**SECONDO CORSO NAZIONALE per il TEAM ONCOLOGICO di APPROFONDIMENTO  
sugli STRUMENTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI**

Roma – Hotel Villa Torlonia

I modulo – 26/27/28 aprile 2007

II modulo – 24/25/26 maggio 2007

Segreteria Organizzativa: Gamma Congressi

Tel. 06.36300769

E-mail: [info@gammacongressi.it](mailto:info@gammacongressi.it)

Per scaricare il programma consulta il sito web: [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

**TOP**

**9TH WORLD CONGRESS ON GASTROINTESTINAL CANCER**

27 - 30 June, 2007 Barcelona, Spain

Chairs:

Mario Dicato, MD Luxembourg Medical Center, Luxembourg, Luxembourg

Eric Van Cutsem, MD, PhD University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium

Per registrazione e aggiornamenti visita il sito web: [www.worldgicancer.com](http://www.worldgicancer.com)

**TOP**