



Linee guida

TUMORI DEL COLON

Edizione 2018



Coordinatore	Giordano Beretta	Oncologia Medica - Humanitas Gavazzeni - Bergamo
Segretario	Lisa Salvatore	Oncologia Medica - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS - Roma
	Marco Imperatori	Oncologia Medica – Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata (I.R.C.C.S.- C.R.O.B.) – Rionero in Vulture (PZ)
Estensori	Giuseppe Aprile	Oncologia – Ospedale San Bortolo, ULSS8 Berica e Polo Oncologico Provinciale – Vicenza
	Ermenegildo Arnoldi	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII - Bergamo
	Carlo Carnaghi	Oncologia Medica - Comprensorio Sanitario di Bolzano - ASL dell'Alto Adige (BZ)
	Stefano Cordio	Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Garibaldi-Nesima – Catania
	Maurizio Cosimelli	Chirurgia Oncologica - Ist. Naz. Tumori Regina Elena – Roma
	Chiara Cremolini	UO Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana - Pisa
	Evaristo Maiello	Oncologia - Ospedale Casa Sollievo Sofferenza IRCCS - S.Giovanni Rotondo (FG)
	Erika Martinelli	Oncologia – Seconda Università' degli Studi di Napoli – Napoli
	Nicola Normanno	Biologia Cellulare e Bioterapie - INT-Fondazione Pascale - Napoli
	Stefania Sciallero	Oncologia Medica 1 - Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l' Oncologia, Ospedale Policlinico San Martino - Genova
Revisori	Carlo Aschele	AIOM Oncologia Medica - ASL 5 Liguria – La Spezia
	Maurizio Cancian	SIMG ULSS7 - Conegliano Veneto (TV)
	Renato Cannizzaro	AIGO Gastroenterologia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Rolando D'Angelillo	AIRO Radioterapia Oncologica – Università Campus Bio-Medico di Roma (Roma)
	Francesco Di Costanzo	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
	Alfredo Falcone	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Pisa
	Roberto Labianca	Oncologia - Azienda Ospedaliero Giovanni XXIII - Bergamo
	Giovanni Lanza	SIAPEC Anatomia Patologica - Arcispedale S. Anna - Azienda Ospedaliero Universitaria - Ferrara
	Francesco Tonelli	SICO Chirurgia - Università degli Studi di Firenze - Firenze
	Vincenzo Valentini	Gemelli ART – Fondazione “Policlinico A. Gemelli” - Roma
	Alberto Zaniboni	Oncologia - Fondazione Poliambulatorio - Brescia


Indice

1. Fasi dell'assistenza	7
1.1 Comunicazione col paziente	7
1.2 Consenso informato	7
2. Accesso al servizio	8
2.1 Tempestività della diagnosi	8
2.2 Ruolo del medico di medicina generale	8
2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici	8
2.4 Prospettive di screening	9
2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al Cancro Colo-rettale	12
3. Gruppo multidisciplinare	20
4. Diagnosi	21
4.1 Diagnosi clinica	21
4.2 Esame istologico	21
5. Valutazione pretrattamento	22
5.1 Stadiazione, parametri "T" e "N"	22
5.2 Stadiazione, parametro M	22
5.3 Marcatori tumorali	22
5.4 Valutazione generale pretrattamento	22
6. Chirurgia	23
7. Anatomia patologica	27
7.1 Stadiazione	27
7.2 Biologia Molecolare	28
7.3 Farmacogenomica	35
8. Terapia adiuvante	37
9. Follow-Up e Survivorship	43
10. Trattamento della malattia avanzata	51
10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)	52
10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata	74
10.3 Terapie locoregionali	76
10.3.1. <i>Terapie locoregionali epatiche</i>	76
10.3.2. <i>Terapie locoregionali "non epatiche"</i>	78
11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	80
12. Figure	89
13. Raccomandazioni chiave	96
14. Cure palliative	112
15. Note pratiche per la lettura delle LG e dei referti	113
<i>Appendice: Tabelle GRADE evidence profile</i>	111

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	<i>Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT</i>
1 ++	<i>Rischio di bias molto basso.</i>
1 +	<i>Rischio di bias basso.</i>
1 -	<i>Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.</i>
2	<i>Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.</i>
2 ++	<i>Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.</i>
2 +	<i>Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.</i>
2 -	<i>Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.</i>
3	<i>Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.</i>
4	<i>Expert opinion.</i>

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle evidenze secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE che suddivide la valutazione della qualità delle evidenze in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	L’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l’importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

Il paziente (e i parenti se formalmente autorizzati dal paziente stesso) devono ottenere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e un giudizio ponderato sull'aspettativa di vita legata alla malattia e sulle possibili implicazioni sulla qualità di vita.

Il paziente deve disporre di tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni fornite, e se possibile deve essergli fornita la possibilità di un supporto psicologico che è in grado di migliorare la qualità della vita (**Livello di evidenza 4**) (1,2)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Il paziente affetto da neoplasia del colon retto deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e loro conseguenze, nonché un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità di vita (1, 2)	Positiva forte
Bassa	Attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico. (1)	Positiva forte
Bassa	Sono opportuni corsi educazionali per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione. (1)	Positiva forte

References

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, Villain P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. Endoscopy 44 Suppl 3: SE164-185, 2012
2. Paschali AA, Hadjulis M, Papadimitriou A, Karademas EC. Patient and physician reports of the information provided about illness and treatment: what matters for patients' adaptation to cancer during treatment? Psychooncology 2015;24(8):901-9

1.2 Consenso informato

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato. Devono essere fornite informazioni su: diagnosi, aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti collaterali previsti e possibili complicanze e sequele a breve e lungo termine. Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta. La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, dalla prevenzione alla terapia e all'avvio delle cure palliative (intese sia come "simultaneous care" che come cure di fine vita): naturalmente ciò comporta la necessità di disporre di adeguato tempo medico ed infermieristico dedicato alla comunicazione medesima. Il consenso non solo ha un valore di atto tecnico e legale, ma deve proporsi prima di tutto la finalità di fornire al paziente un'informazione completa, chiara e comprensibile, nonché il tempo necessario affinché egli possa consapevolmente aderire o meno a quanto gli viene proposto. (**Livello di evidenza 4**) (1)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato; il medico deve conoscere a fondo il problema e deve saper informare in modo chiaro ed esauriente il paziente con un linguaggio adeguato alle capacità interpretative dell'assistito. Il medico deve essere in grado di rispondere ad ogni domanda posta dal paziente. (1)	Positiva forte

References

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, Villain P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. Endoscopy 44 Suppl 3: SE164-185, 2012

2. Accesso al servizio

2.1 Tempestività della diagnosi

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo diagnostico e peggioramento della prognosi. **(Livello di evidenza 4)** (1). E' opportuno che ogni centro oncologico possa dotarsi di un team dedicato, o in mancanza di questo essere collegato in rete ad un team dedicato, che all'invio del paziente da parte del medico curante o pronto soccorso, possa avere a disposizione percorsi diagnostici privilegiati nell'ambito aziendale, al fine di giungere rapidamente ad una diagnosi.

References

1. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. Endoscopy 44 Suppl 3: SE15-30, 2012

2.2 Ruolo del medico di medicina generale

Si può stimare che ad un MMG con 1.500 assistiti si presenti, in media, un caso all'anno di neoplasia e 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto. **(Livello di evidenza 4)** (1) Devono pertanto essere incentivati percorsi di formazione dei MMG volti a migliorare le loro competenze in tale ambito e chiarire le modalità di accesso alle strutture sanitarie operanti sul proprio territorio.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Ai MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche (1)	Positiva forte

References

1. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. Endoscopy 44 Suppl 3: SE15-30, 2012

2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici

I sintomi iniziali del carcinoma del colon retto sono spesso aspecifici (irregolarità dell'alvo, perdita di peso, anemizzazione, rettorragia, dolore addominale, tenesmo). I pazienti tendono pertanto a sottovalutare il sintomo con un ritardo tra comparsa del sintomo ed accesso al MMG che può arrivare in alcuni casi anche a diversi anni. La falsa negatività degli accertamenti o il prolungarsi dei tempi dell'endoscopia possono ulteriormente aumentare il ritardo. **(Livello di evidenza 4)**. (1-3)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti \geq 50 anni non deve mai essere attribuito a patologia benigna senza avere prima escluso carcinomi o polipi adenomatosi o serrati del colon-retto. (2,3)	Positiva forte
Bassa	Tutti i pazienti \geq 50 anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi o persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. I successivi accertamenti diagnostici strumentali devono preferenzialmente essere realizzati entro 4 settimane. (2,3)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Pazienti di età < 50 anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività, di evoluzione clinica e di rischio familiare, in alternativa a quanto sopra indicato possono eventualmente essere attentamente sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere tempestivamente avviati ad accertamenti strumentali. (2,3)	Positiva forte

References

1. Steele RJ, Rey JF, Lambert R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Professional requirements and training. Endoscopy 44 Suppl 3: SE106-115, 2012
2. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. Gastroenterology 2003; 124: 544-560.
3. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin 2008; 58: 130-160.

2.4 Prospettive di screening**Quesito 1: (figura 1)****Per la popolazione a rischio medio per età è raccomandabile aderire ad un programma di screening organizzato allo scopo di ridurre la mortalità per CCR?**

Sì, perché lo Screening Organizzato per il Cancro Colo-Rettale (CCR) è un programma di intervento di Salute Pubblica (1) sulla popolazione a rischio medio per età, che riduce la mortalità per CCR attraverso l'esecuzione di test mirati all'individuazione ed alla rimozione di polipi (adenomatosi e serrati) o alla diagnosi precoce di CCR.

Studi randomizzati hanno dimostrato che la ricerca del sangue occulto fecale (RSOF) e la rettosigmoidoscopia (RSS), sono due test di provata efficacia nel ridurre la mortalità per CCR di circa il 14% ed il 28% rispettivamente (2-10), rispetto a chi non esegua il test. Per la colonscopia le prove di efficacia in termini di riduzione di mortalità per CCR sono indirette e da studi osservazionali (11).

In Italia gran parte del territorio è coperto da programmi di screening prevalentemente con la RSOF eseguita ogni due anni tra i 50 ed i 69 anni, oppure con la RSS eseguita una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni; come riportato dall'Osservatorio Nazionale degli screening e dal Gruppo Italiano Screening Colon-Rettale (GISCOR) si osservano importanti differenze tra Nord, Centro e Sud, per quanto riguarda sia l'estensione degli inviti sia l'adesione (12,13).

L'organizzazione del programma, in quanto intervento di Sanità Pubblica, non è responsabilità dell'Oncologo, e prevede la collaborazione di diversi Specialisti al fine di concordare specifici protocolli di diagnosi, cura e sorveglianza, sottoposti a periodici controlli di qualità (12,13). Però, al di là dell'incertezza nella definizione del miglior programma di screening, è dovere dell'oncologo, gastroenterologo e MMG promuovere attivamente e consigliare l'adesione ai programmi di screening in atto in ciascuna regione e ASL.

Prove di efficacia dei diversi programmi di screening

La scelta del miglior programma di screening non è univoca (10,11,14-17).

Ognuna delle possibili strategie presenta numerosi pro e contro, tra i quali:

- livello di adesione dei soggetti all'invito
- sensibilità, specificità e complicità del test usato
- frequenza con cui proporre il test
- età a cui iniziare e terminare lo screening
- disponibilità di risorse e strutture
- esperienza degli operatori (per quanto riguarda l'endoscopia).

Importanti differenze di intervento sono proposte in USA rispetto all'Europa (11,18).

a. Ricerca del sangue occulto fecale (RSOF)

La RSOF è il test più accettabile, ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuta almeno ogni due anni affinché lo screening risulti efficace. Inoltre, se positiva, deve essere seguita da una colonscopia totale. Esistono diversi tipi di test per la RSOF (dal test al guaiaco degli studi degli anni 80-90, al test immunochimico attualmente usato) che differiscono per numero di campioni, necessità o meno di dieta o riconoscimento dell'emoglobina umana (19). Quattro studi di fase 3 con un totale di circa 400,000 soggetti randomizzati a RSOF (annuale o biennale, proposta in un range di età tra i 45 e gli 80 anni), verso nessun intervento, hanno dimostrato che la RSOF riduce la mortalità per CCR di circa il 15-33% (2-5). Tale beneficio è stato stimato al 14-16% in due revisioni Cochrane, che illustrano anche le diverse metodologie di studio ed i possibili bias dei 4 trial randomizzati sopra citati (10,20). L'aggiornamento dei dati dello studio americano su circa 46,000 soggetti tra i 50 e gli 80 anni (21) ha dimostrato una persistenza dell'effetto sulla riduzione di mortalità per CCR dopo 30 anni di follow-up (22% con RSOF biennale e 32% con RSOF annuale).

b. Rettosigmoidoscopia (RSS)

La RSS ha una migliore accettabilità e necessita di minori risorse ed esperienza degli operatori rispetto alla colonscopia. Tuttavia in soggetti con lesioni avanzate del retto-sigma (cancro o adenomi ad alto rischio), è comunque indicata una colonscopia totale per l'aumentata probabilità di lesioni avanzate del colon prossimale, rispetto a chi non ne abbia nel retto-sigma (22). Quattro studi di fase 3 con più di 400,000 soggetti randomizzati ad eseguire RSS (una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni in tre studi, due volte tra i 55 ed i 74 anni in uno studio) verso nessun intervento, hanno dimostrato che la RSS riduce la mortalità per CCR dal 22 al 31%, rispetto a chi non esegua il test (6-9). Dati recenti dimostrano un possibile bias di selezione della popolazione partecipante ad uno di questi studi (23). Le diverse metodologie di studio sono riassunte nella metanalisi di Elmunzer et al. (24). Un aggiornamento dei dati dello studio inglese su oltre 170,000 soggetti randomizzati, ha confermato una riduzione di mortalità per CRC del 30% che persiste per almeno 17 anni, ribadendo così l'efficacia della RSS anche se eseguita una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni (25).

c. Colonscopia

La colonscopia ha una maggiore sensibilità diagnostica rispetto alla RSS, a scapito di una ridotta accettabilità. Inoltre deve essere eseguita da endoscopisti esperti. Le evidenze di efficacia in termini di riduzione di incidenza di adenomi e CCR, e di mortalità da CCR, sono indirette e da studi osservazionali (11). Non abbiamo prove da studi randomizzati circa l'efficacia in termini di riduzione di mortalità per CCR, né circa la frequenza ed il range di età ottimali a cui proporre la colonscopia (18).

d. Marcatori fecali e colonscopia virtuale

I marcatori fecali (26) e la colonscopia virtuale (27) vanno ancora considerate metodiche sperimentali. Una recente revisione delle diverse metodologie di screening del CCR e della loro efficacia è stata pubblicata dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) (15).

Quesito 2:**I pazienti affetti da patologie benigne a rischio aumentato di sviluppare CCR (adenomi o colopatie infiammatorie) dovrebbero seguire programmi di sorveglianza?**

La colonscopia può essere proposta periodicamente per la sorveglianza in caso di patologie coloretali (adenomi o colopatie infiammatorie) potenzialmente associate a rischio aumentato, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare CCR. Le appropriate indicazioni in questi casi sono responsabilità del Gastroenterologo, che ha competenza nel descrivere i pro e contro delle diverse metodiche, mantenendosi aggiornato su nuove tecniche endoscopiche e LG di sorveglianza per patologie benigne (28,29), e revisioni della letteratura (14,30) alle quali si rimanda.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
alta	Lo screening del CCR è efficace nel ridurre la mortalità per CCR nella popolazione a rischio medio per età (1-9). Dovrebbe essere raccomandata la RSOF ogni due anni tra i 50 ed i 69 anni o la RSS una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni, come proposto dal programma organizzato in ogni regione italiana (12,13)	Positiva forte
bassa	I soggetti ad alto rischio di CCR per patologie benigne del colon dovrebbero seguire programmi di sorveglianza ad hoc in base a LG gastroenterologiche, al di fuori dei programmi di screening (28,29)	Positiva forte

References

- Schuz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4 th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: S1-10.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-1371.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
- Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(8):1029-36.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 375: 1624-1633.
- Segnan N, Armaroli P, Bonelli L et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103: 1310-1322.
- Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012, 366: 2345-2357.
- Holme O, Bretthauer M, Odgaard-Jensen J, Hoff G, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1 (9): CD 009259.
- Rex DK, Richard Boland C, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and patients from the US Multi-Society Task force on Colorectal cancer. *Gastroenterology* 2017; 153:307-323.12. Osservatorio nazionale screening: www.osservatorionazionale screening.it.
- Gruppo Italiano Screening COloRettale: www.giscor.it.
- Lieberman D, Ladabaum U, Cruz-Correa M, et al. Screening for colorectal Cancer and evolving issues for physicians and patients. *JAMA* 2016;316 (20):2135-2145
- Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med* 2018 May; 378(18): 1734-1740.16. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015 May; 64(5): 784-790.
- Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer. A cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015 Sep; 110(9):1359-1366.
- Bretthauer M, Kaminski MF, Hassan C, et al. America, we are confused: the updated US PSTF recommendation on colorectal cancer screening. *Ann Int Med* 2017; 166(2): 139-140.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001216.
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1106-14.
- Castells A, Bessa X, Quintero E et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 878-886.
- Senore C, Bonelli L, Sciallero S et al. Assessing generalizability of the findings of sigmoidoscopy screening trials: the case of SCORE trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: 385
- Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001352.
- Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, et al. Long-term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:1299-1311.
- Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, Grady WM. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut* 2015, 64(9):1485-94

27. Kumar M and Cash BD. Screening and surveillance of colorectal cancer using CT colonography. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2017; 15 (1): 168-183.28. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a Consensus Update by the Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012; 143:844-857 and www.gastro.org/guidelines (last update 2012, last access 25 may 2018).
29. Laine L, Kaltenbach T, Barkun Alan, et al. SCENIC International Consensus Statement on surveillance and management of dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2015; 148:639-51
30. Strum. Colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2016 Mar 17;374(11):1065-75

2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al Cancro Colo-rettale

Un paziente con Cancro Colo-Rettale (CCR) su venti ha una Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR (SPE-CCR).

Scopo di queste linee guida (LG) è stabilire il percorso minimo indispensabile, dal punto di vista pratico, che l'oncologo dovrebbe seguire per identificare i pazienti sospetti portatori di mutazioni associate a Sindromi note e per inviarli in Consulenza Genetica.

I benefici sono noti perché:

1. il genetista potrà proporre test diagnostici al paziente, coinvolgere i suoi parenti a rischio ed invitarli a seguire protocolli di sorveglianza efficaci per ridurre la loro mortalità per cancro
2. l'oncologo potrà proporre misure di riduzione del rischio di secondi tumori nei pazienti sopravvissuti al primo cancro, in base alla sindrome ereditaria diagnosticata, diverse rispetto ai pazienti affetti da CCR sporadico.

A livello internazionale non è ancora stato identificato il miglior modello operativo per l'individuazione e la gestione clinica delle SPE-CCR; viene pertanto proposto un algoritmo 'di minima' da adattare alla propria pratica clinica oncologica.

Un modello che coinvolge in modo molto più attivo l'Oncologo è quello proposto dall'ASCO, che da anni organizza workshop, simposi e moduli di educazione online per l'identificazione e la gestione di individui con Sindromi di Predisposizione Ereditaria al Cancro (ASCO Curriculum: Cancer Genetics and Cancer Susceptibility Testing, ASCO University) (1), a cui si rimanda per approfondimenti.

Aspetti generali.

La prevalenza di SPE- CCR associate a mutazioni genetiche note è di circa il 5-6% (2).

La più frequente è la Sindrome di Lynch, nota anche come HNPCC (Hereditary-Non-Polyposis-Colorectal-Cancer), che si diagnostica nel 3% circa di tutti i CCR. E' una sindrome ereditaria autosomica dominante, dovuta ad una mutazione nei geni del 'mismatch repair' (MMR), che predispone prevalentemente al CCR in età più giovane rispetto alla popolazione generale ed al cancro dell'endometrio, oltre ad altri tumori più rari (3-6) (Tabella 1.) . Con il miglioramento delle conoscenze, altri tipi di neoplasie potranno essere aggiunte a quelle riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Spettro di neoplasie associate alla Sindrome di Lynch (2-5)

Organo	Rischio nell'arco della vita (%)	Età mediana di insorgenza (aa)
Colon	30-70	27-66
Endometrio	14-71	48-54
Ovaio	3-22	42-54
Pelvi renale-uretere	1-25	52-57
Pancreas	2-18	51-56
Stomaco	1-13	49-55
Prostata	6-30	59-60
Encefalo	1-4	50-55
Cute (neoplasie sebacee)	9	51-54
Piccolo intestino	1-12	46-51

Seguono per frequenza le Poliposi del colon (Classica: Adenomatosi Familiare Classica o FAP, oppure Attenuate: Adenomatosi Familiare Attenuata o AFAP, Poliposi associata a mutazione in MutYH o MAP), che rappresentano circa l'1% di tutti i casi di CCR. Anche in queste Sindromi il CCR è associato a tumori in altre sedi, con maggiore frequenza per i tumori del duodeno, i tumori desmoidi (addominali ed extra-addominali) e le neoplasie tiroidee.

Non è scopo di queste LG affrontare in dettaglio tutte le Sindromi Ereditarie note, per le quali si rimanda a più approfondite LG (2,5,6) e review (7,8).

Quesito 1.

I pazienti affetti da CCR e sospetti portatori di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR (SPE-CCR) dovrebbero essere inviati dall'oncologo in consulenza genetica?

Sì, perché il genetista potrà proporre test interpretabili al paziente; se diagnosticata una SPE-CCR, potrà inoltre coinvolgere i suoi parenti a rischio ed invitarli a seguire protocolli di sorveglianza efficaci per ridurre la loro mortalità per cancro.

a. Test interpretabili

-Sindrome di Lynch:

- Test di prescreening su tessuto tumorale per identificare un deficit del 'mismatch repair' (dMMR): si può diagnosticare una instabilità dei microsatelliti (MSI) mediante PCR oppure si può fare diagnosi immunoistochimica di mancata espressione delle proteine codificate dai geni del 'mismatch repair' (MMR). Prima di passare alla diagnosi su campione di sangue, in caso di dMMR con mancata espressione di MLH1, è consigliabile eseguire l'analisi di BRAF V600 e successivamente, se non mutato, il test per ipermetilazione del promotore di MLH1. La presenza di mutazione in BRAF V600 o ipermetilazione del promotore di MLH1 escludono la diagnosi di S. di Lynch. (9,10).
- Identificazione della mutazione ereditaria su campione di sangue:
la successiva diagnosi di mutazione nei geni del MMR coinvolge almeno 6 geni noti, di cui 4 principali: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (11).

- Poliposi:

- Identificazione della mutazione ereditaria su campione di sangue:
la diagnosi coinvolge la ricerca di mutazione nei geni APC, MutYH, altri (12).

Più recentemente è stato proposto l'utilizzo di pannelli multigene che, con un solo test su prelievo ematico, consentono di analizzare contemporaneamente geni associati a più sindromi. Utilizzando un pannello multigene (25 geni associati a rischio ereditario di cancro) Yurgelun et al hanno diagnosticato su 1,058 pazienti con CRC il 9.9% di mutazioni germinali (13), mentre Pearlman et al ne hanno diagnosticato il 16% su 450 pazienti con CCR sotto i 50 anni (14). Tuttavia, tale approccio presenta ancora aspetti critici di interpretazione (15) ed il suo utilizzo può essere valutato dal genetista in base a competenze e risorse disponibili.

b. Beneficio clinico per i familiari a rischio

- Sindrome di Lynch

Una volta diagnosticata la sindrome al paziente con CRC, il genetista può coinvolgere i familiari a rischio per identificare i portatori di mutazione ed invitarli a sorveglianza. In uno studio osservazionale su 252 soggetti a rischio appartenenti a 22 famiglie, 133 sono stati sottoposti a colonscopia ogni 3 anni e 119 a nessun controllo, per un follow-up mediano di 15 anni. L'incidenza e la mortalità per CRC sono state ridotte del 62% e del 66% rispettivamente (16). Lo studio ha limiti legati al bias di selezione dei soggetti sottoposti a colonscopia ed al fatto che, in era pre-test genetico, solo una parte dei soggetti sono risultati successivamente positivi al test.

Tuttavia, poiché non è etico randomizzare a nessun controllo in questo setting, non è proponibile un RCT. Dallo stesso gruppo è stata invece confrontata l'incidenza di CCR, carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio in 242 soggetti portatori di mutazione verso 367 soggetti negativi per mutazione. I soggetti mutati, seguiti con colonscopia e sorveglianza o chirurgia profilattica ginecologica per un follow-up mediano di circa 12 anni, hanno dimostrato una mortalità per cancro e per tutte le cause non significativamente aumentata rispetto ai soggetti non mutati ('cancer mortality rate'=2.28; 95% CI, 0.82-6.31 e 'overall death rate'=1.26, 95% CI, 0.65-2.46) (17). Nel 2012 un gruppo multidisciplinare di esperti ha stimato che, anche in base a questi dati, individuando tutte le Sindromi di Lynch partendo da circa 200,000 nuovi casi di CCR e cancro dell'endometrio, e sottoponendo a colonscopia i familiari a rischio, si potrebbero prevenire circa 6,540 casi di CCR (18). Infine, un recente studio osservazionale prospettico (19) su 1,942 portatori di mutazione ha dimostrato un'incidenza di CRC, di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma dell'ovaio diversa in base al gene mutato, proponendo perciò protocolli di sorveglianza 'ad hoc' a seconda che la mutazione sia nel gene MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2. Questi protocolli potranno essere implementati se i dati saranno confermati su casistiche più numerose, per cui sono incoraggiati studi multicentrici internazionali.

- Poliposi

La colectomia totale profilattica nella FAP è pratica clinica corrente da molti anni, dato il rischio di sviluppare CCR nel 90% dei casi nell'arco della vita nei portatori di mutazione APC. Nei casi più rari di Poliposi Attenuate (AFAP e MAP) i soggetti a rischio devono essere sottoposti a specifici protocolli di sorveglianza, in base alla mutazione identificata, in accordo con l'opinione di Esperti (2,5,6)

I protocolli specifici consigliati per i soggetti sani a rischio con Sindrome di Lynch e Poliposi sono riportati dalle LG congiunte ASCO-ESMO (2). Tali protocolli non sono responsabilità dell'oncologo ma, si consiglia che vengano coordinati dal genetista o da specialisti esperti sull'argomento, in base alle risorse disponibili.

Quesito 2.

In base a quali criteri di sospetto andrebbe inviato in consulenza genetica il paziente con CCR?

Esistono criteri di sospetto clinico basati sulle caratteristiche di Tumore, Paziente e Famiglia (Tabella 2).

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CCR	
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - Cancro del colon destro - MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l'oncologo lo chieda come test predittivo di risposta a terapia. In caso di mutazione di BRAF V600 la s.di Lynch è esclusa- vedi test interpretabili).
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente - Polipi associati al CCR
Famiglia	<ul style="list-style-type: none"> - Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia

Questi criteri sono stati qui semplificati, ma riassumono, per la Sindrome di Lynch, quelli noti come 'Criteri di Bethesda' (20), che, per la loro complessità, sono di scarsa applicabilità nella pratica clinica oncologica. Nonostante LG internazionali pubblicate da molti anni e recentemente aggiornate (2,5,6), esistono barriere alla loro implementazione.

In particolare è stato osservato che Oncologi sensibilizzati al sospetto di SPE-CCR, pur individuando i Pazienti ad alto rischio di essere portatori di una mutazione nota, ne inviavano meno del 30% a Consulenza Genetica (21). Viceversa, nello stesso studio, il 60% dei Pazienti inviati in consulenza non rispondevano ai criteri di invio.

Le possibili barriere all'aderenza degli Oncologi alle LG possono dipendere da vari fattori non ancora sistematicamente studiati, ma presumibilmente correlati a:

- tempo limitato durante le visite ambulatoriali (già impiegato per spiegare gli aspetti correlati alla malattia ed alle terapie) e sovraccarico di burocrazia
- timore di dover approfondire troppo familiarità e criteri complessi di invio in Consulenza Genetica
- scarsa comprensione delle LG perché spesso non definiscono 'chi' debba fare 'cosa'
- poco interesse all'argomento perché non sono necessarie (al momento) modifiche degli schemi terapeutici per i Pazienti portatori di mutazioni germinali rispetto ai casi sporadici
- scarsa conoscenza delle SPE-CCR, e percezione della loro rarità come motivo per ignorarle
- difficoltà nel collaborare con altri esperti, in particolare i genetisti, perché non sono in tutti gli Ospedali.

Inoltre, circa il 30% dei pazienti con mutazione nei geni del MMR non soddisfano i criteri sopra elencati, per cui può essere preso in considerazione lo 'screening universale' della Sindrome di Lynch, facendo eseguire dal patologo il test per il dMMR sul campione di tumore in tutti i casi di CCR, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche. Tale approccio è stato recentemente raccomandato anche dal NICE (10) dopo attenta valutazione del bilancio costi/benefici. Tuttavia il bilancio costi/benefici può variare a seconda delle realtà ove questo venga applicato, e soprattutto richiede adeguata aderenza al successivo invio in Consulenza Genetica (22). In uno studio condotto su 1,108 pazienti con CCR screenati, quelli con dMMR tumorale avevano poi eseguito il test genetico in una percentuale variabile dal 26 al 66%, in base alle diverse modalità di invio a consulenza genetica (23). La decisione circa l'implementazione dello screening universale in Italia andrà presa dopo valutazione del rapporto costi/benefici sul nostro territorio, in particolare dopo valutazione della disponibilità di risorse multidisciplinari.

Quesito 3.

L'oncologo dovrebbe concordare con il genetista di riferimento criteri più specifici di invio in consulenza genetica?

In assenza di uno studio di fattibilità sul territorio nazionale è consigliabile concordare con il genetista di riferimento per il proprio territorio criteri di invio in consulenza più specifici, tenendo conto delle risorse disponibili. Quanto più ampi saranno i criteri di invio, tanto maggiori saranno le risorse necessarie. Un ulteriore vantaggio consisterebbe nel mantenere un contatto periodico con il genetista per aggiornare le LG comportamentali in base ad eventuali nuovi dati della letteratura. (opinione espressa dal panel).

Quesito 4.

Come dovrebbe l'oncologo raccogliere la storia familiare oncologica?

Per fare fronte alla bassa aderenza degli oncologi alle LG, l'ultimo 'ASCO Expert Statement' sulla raccolta e l'uso della storia oncologica familiare da parte degli oncologi (1) stabilisce i criteri minimi della familiarità da richiedere (Tabella 3), in modo da non sovraccaricare la visita oncologica.

Tabella 3. Criteri minimi di familiarità oncologica da richiedere durante la visita oncologica

- a. Richiedere se esistano casi di tumore solo fra:
- parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli)
 - parenti di II grado (nonni, zii, cugini, nipoti)
- b. Specificare se i parenti con tumore appartengano al ramo paterno o materno
- c. Specificare per i parenti con tumore il tipo di cancro e l'età alla diagnosi

Esempio: zia materna cancro del colon a 50 anni

Nota: non è necessario individuare tutti i casi possibili ma solo quelli che pongano già il sospetto di SPE-CCR. L'approfondimento del pedigree sarà responsabilità del genetista a cui il Paziente andrà inviato

Adattata da Lu et al (1)

Inoltre è consigliabile aggiornare periodicamente la familiarità durante il follow-up dei pazienti sopravvissuti al primo cancro:

- Identificando così nuovi casi in famiglia
- Rivalutando la storia familiare del Paziente alla luce di nuove informazioni mediche o nuove metodologie di diagnosi (1). Il rapido recente sviluppo di nuove tecnologie di analisi completa del genoma a basso costo, potrebbe infatti, nei prossimi anni, cambiare le modalità di identificazione delle sindromi (24).

Quesito 5.

Quando l'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica il paziente con sospetta SPE-CCR?

Per l'identificazione dei casi sospetti di SPE-CCR, l'oncologo è in una posizione privilegiata, rispetto agli altri Specialisti, perché può scegliere il momento migliore per parlarne con il Paziente.

Il Paziente si rivolge all'oncologo per curare il proprio cancro e può non essere interessato o in grado di comprendere o affrontare altre implicazioni.

Pertanto è ragionevole non affrontare l'argomento alla prima visita, ma:

- Al termine della chemioterapia adiuvante, in Paz in stadio II-III (1,25)
- Alla prima rivalutazione (1,25) o con i Parenti (previo consenso), in Pazienti in stadio IV
- Quando direttamente richiesto dal Paziente.

Quesito 6.

Per i pazienti affetti da SPE-CCR e sopravvissuti al primo CCR l'oncologo dovrebbe proporre un follow-up ed indicazioni preventive diverse rispetto ai casi sporadici?

Sì, perché in base all'opinione di Esperti (2) sono consigliabili misure di sorveglianza da proporre al Paziente sopravvissuto con Sindrome di Lynch o con FAP, diverse rispetto ai casi sporadici (Tabella 4). Queste si basano sull'ipotesi di un'accelerata cancerogenesi a livello del colon (necessità di colonscopie più frequenti) e sul rischio di nuovi tumori del colon o di altri organi (prevalentemente endometrio, ed in minor misura, ovaio) più alto rispetto alla popolazione generale ed oltre i 5 anni di follow-up previsti per i casi sporadici.

La stretta sorveglianza del colon è al momento la strategia consigliata rispetto ad una resezione più ampia del colon alla diagnosi (colectomia sub-totale) poiché ad oggi nessuno studio ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza della colectomia subtotale rispetto alla sorveglianza.

Tuttavia, una revisione di 6 studi su 871 pazienti con S. di Lynch e CCR sottoposti a colectomia subtotale (N=166) o a resezione segmentaria (N=705) e seguiti per circa 8 anni, ha dimostrato un rischio di cancro metacrono 4 volte superiore dopo resezione parziale (22.8%) vs sub-totale (6%) (OR=4.95% CI: 2-8). I pazienti sottoposti a resezione parziale erano stati sottoposti a sorveglianza endoscopica ogni 1-2 anni (26).

Un possibile bias potrebbe riguardare la qualità delle endoscopie di follow-up.

Un recente trial randomizzato su 61 pazienti con S. di Lynch randomizzati a sottoporsi a due tipi diversi di colonscopia in successione, ha dimostrato che la cromoendoscopia virtuale riduce in maniera significativa il tasso di polipi non diagnosticati (12% vs 62% con la colonscopia tradizionale) (RR=0.44, 95% CI: 0.3 - 0.8)(27).

E' pertanto consigliabile discutere con il paz i pro e contro di colectomia sub-totale verso sorveglianza adeguata.

Tabella 4. Misure di follow-up/prevenzione ai Pazienti con SPE-CCR sopravvissuti al primo cancro

Sindrome di Lynch	Coloscopia ogni 1-2 anni Visita ginecologica con ecografia trans-vaginale annuale e biopsia endometriale La chirurgia ginecologica profilattica può essere un'opzione nelle Pazienti > 35 anni e/o che abbiano completato il desiderio di maternità
FAP	Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi, in base al carico di polipi. Si può prudenzialmente eseguire endoscopia, dopo il primo anno, ogni 2 anni, poiché spesso residua una parte di mucosa rettale dopo l'intervento maggiormente soggetta a proliferazione adenomatosa e poiché polipi adenomatosi possono insorgere frequentemente nella pouch Gastroduodenoscopia ogni 6 mesi-5 anni in base ai criteri di Spigelman Ecografia addominale ogni 6-12 mesi dopo interventi chirurgici addominali per valutare l'insorgenza di desmoidi della parete addominale e/o mesenterici e retro peritoneali. Ecografia tiroidea ogni 2 anni per possibili neoplasie tiroidee
Adattata da Stoffel et al (2)	

Inoltre l'oncologo può:

-consigliare stili di vita salutari:

- è compito dell'oncologo, anche al di fuori delle SPE-CCR, consigliare ai Pazienti sopravvissuti al primo cancro di smettere di fumare, mantenere il proprio peso corporeo, svolgere attività fisica, etc., in accordo ad uno specifico 'ASCO Policy Statement' (25);
- alcuni studi osservazionali hanno dimostrato il beneficio di tali indicazioni anche nella Sindrome di Lynch (28). Inoltre un'analisi per sottogruppi dello studio CAPP2 (trial clinico fattoriale 2x2 che ha randomizzato 463 soggetti con S. di Lynch a ricevere fibre e 455 a ricevere aspirina 600 mg/die a scopo preventivo), ha dimostrato che i soggetti affetti da S. di Lynch ed obesi hanno un rischio di 2.4 volte maggiore di sviluppare CRC e di 1.8 volte maggiore di sviluppare altri cancri nell'arco della vita, rispetto ai soggetti con S. di Lynch ma non obesi. Tale effetto dell'obesità veniva annullato dall'uso di aspirina a 600 mg/die (29). Questi dati rafforzano le indicazioni su uno stile di vita salutare nei soggetti a rischio (e nei sopravvissuti al primo CRC) e la necessità di studi per determinare l'efficacia dell'aspirina a dosaggi inferiori; per testare questa ipotesi è in corso lo studio CAPP3;

-identificare SPE-CCR anche partendo da pazienti con altri cancri:

- ✓ per la S. di Lynch, prevalentemente da pazienti con cancro dell'utero e dell'ovaio, ma anche prostata o altri più rari (vedi Tabella 1) (3,4) e quesito 7;
- ✓ per le Poliposi, prevalentemente da pazienti con polipi, cancro dello stomaco o del piccolo intestino e da tumori desmoidi (2)-

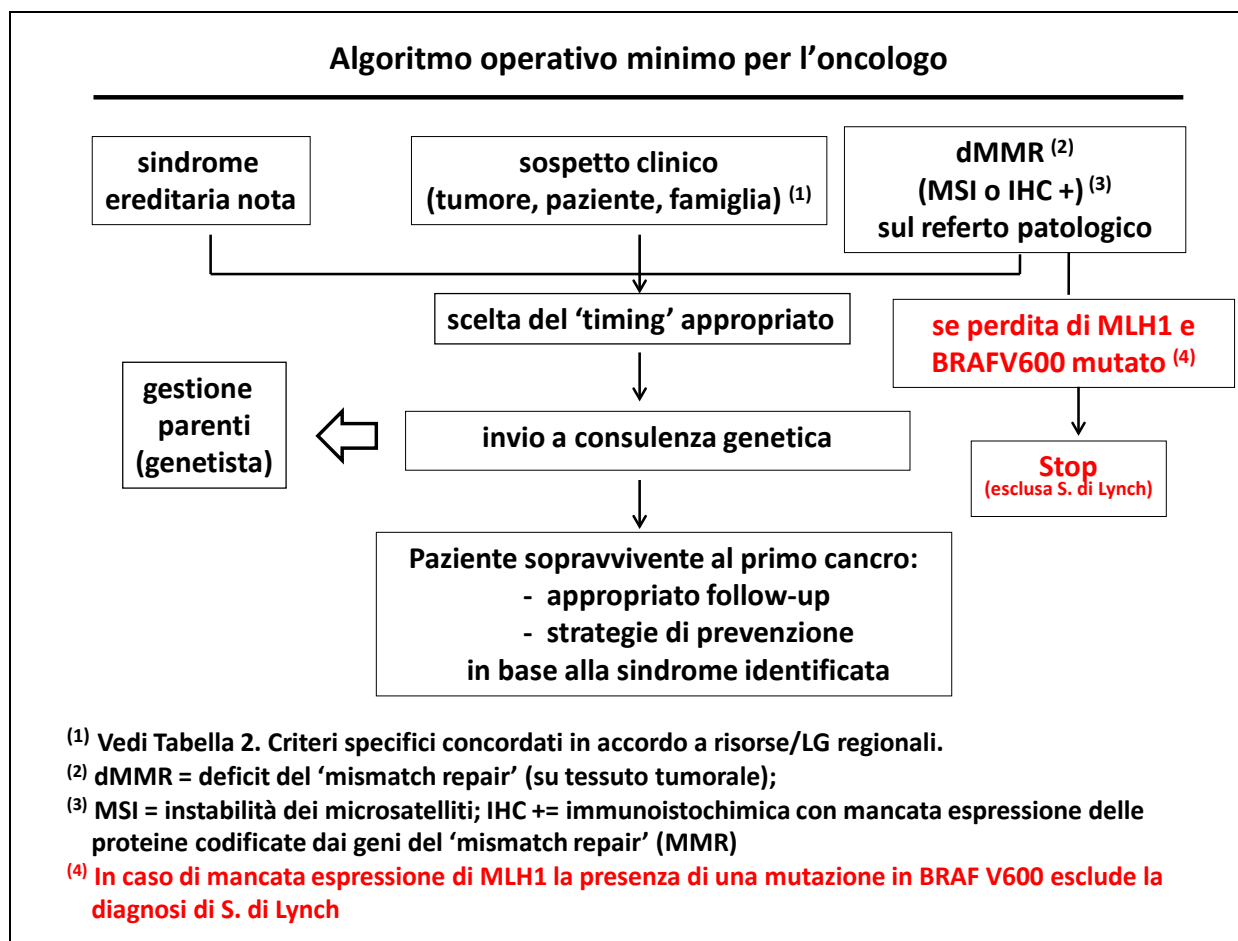
Quesito 7.

Per il paziente con CCR al quale l'oncologo abbia diagnosticato un dMMR a scopo predittivo di risposta a terapia adiuvante o palliativa, è necessario comunque l'invio in consulenza genetica?

Sì, perché persistono i vantaggi sopra discussi dell'invio a consulenza genetica, anche in assenza di criteri clinici di aumentato rischio di SPE-CCR, dopo aver scelto la migliore opzione terapeutica in base al dMMR.

A scopo terapeutico l'identificazione del dMMR viene eseguita per proporre la migliore terapia adiuvante nello stadio II sia nei casi di CCR sporadico, sia nei casi con S. di Lynch (vedi capitolo 8 terapia adiuvante).

Inoltre, il fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR (dMMR) è stato identificato come fattore predittivo di risposta alla terapia avanzata con pembrolizumab (30) e nivolumab (31). Per tale motivo, è probabile che, nel prossimo futuro, il dMMR vada diagnosticato per modificare la terapia nei pazienti il cui tumore presenti tale fenotipo (15% dei CCR totali, ma circa 4% dei casi metastatici). Nel primo studio (30) il dMMR era predittivo di risposta alla terapia immunologica anche per altri tumori, tutti presenti nello spettro della S.di Lynch. Sarebbe opportuno quindi inviare a consulenza genetica tutti i pazienti con dMMR, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo (opinione del panel).



Algoritmo operativo minimo per l'oncologo

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR	Positiva forte
Bassa	Per l'invio in consulenza genetica dovrebbero essere considerati criteri di sospetto clinico (Tabella 2), relativi a fenotipo tumorale, paziente e famiglia	Positiva forte
*	Criteri specifici di invio in consulenza genetica dovrebbero essere concordati localmente con l'equipe di genetica clinica, tenendo conto delle risorse disponibili (più ampi sono i criteri, maggiori saranno le risorse necessarie)	Positiva forte
Bassa	L'oncologo dovrebbe raccogliere la storia familiare utilizzando i criteri minimi proposti dall'ASCO 'Expert Statement' (Tabella 3)	Positiva debole
Bassa	Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita)	Positiva forte
Bassa	L'oncologo dovrebbe proporre ai pazienti con diagnosi di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR misure di follow-up/prevenzione diverse rispetto ai pazienti con cancro sporadico (Tabella 4)	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	In caso di dMMR, identificato a scopo predittivo di risposta terapeutica, l'oncologo dovrebbe comunque inviare il paziente in consulenza genetica	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

References

- Lu KH, Wood ME, Daniels M et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014; 32: 833-840.
- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33: 209-217.
- Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-4415.
- Raymond VM, Mukherjee B, Wang F et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713-1718.
- NCCN guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal , V 3/2017.
- Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262; quiz 263.
- Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 12: 88-97
- Genetics of Colorectal Cancer, PDQ NCI 4/11/2018.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra C, et al Molecular Biomarkers for the evaluation of Colorectal Cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2017; 35 (13): 1453-86.
- NICE dg27. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. Nice.org.uk/guidance/dg27 (Feb 2017).
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
- Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012 308: 485-492.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al Cancer susceptibility gene mutation in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35 (10): 1086-95.
- Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early onset colorectal cancer. *JAMA Oncology* 2017; 3 (4): 464-71.
- Vilar E. Universal genetic testing for younger patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 448-9.
- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.
- Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4793-4797.
- Bellcross CA, Bedrosian SR, Daniels E et al. Implementing screening for Lynch syndrome among patients with newly diagnosed colorectal cancer: summary of a public health/clinical collaborative meeting. *Genet Med* 2012, 14: 152-162.
- Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch Syndrome patients receiving colonoscopy and gynecological surveillance: first report from the prospective Lynch Syndrome database. *Gut* 2017; 66(3):464-472.
- Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268.
- Wood ME, Kadlubeck P, Pham TH et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol* 2014;32:824-829.
- Schneider JL, Davis J, Kauffman TL, et al. Stakeholder perspectives on implementing a universal Lynch syndrome screening program: a qualitative study of early barriers and facilitators. *Genet Med.* 2016;18(2):152-161.
- Heald B, Plessec T, Liu X et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing Lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1336-1340.
- ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015, 33: 319-325.
- Zon RT, Goss E, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology policy statement: the role of the oncologist in cancer prevention and risk assessment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 986-993.
- Anele CC, Adegbola SO, Askari A, et al. Risk of metachronous colorectal cancer following colectomy in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2017; Apr 13: pub ahead of print.
- Bisschops R, Tejpar S, Willekens H, et al. Virtual chromoendoscopy (I-SCAN) detects more polyps in patients with Lynch syndrome: a randomized controlled crossover trial. *Endoscopy* 2017; 49(4):342-350.

28. Pande M, Lynch PM, Hopper JL et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res* 2010, 16: 1331-1339.
29. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3591-3597.
30. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017, 357:409-413.
31. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017, 18:1182-1191.

3. Gruppo multidisciplinare

L'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico nella grande maggioranza dei casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo multidisciplinare al quale far afferire i pazienti per la diagnosi ed il trattamento. E' consigliata sempre la costituzione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze siano disponibili. **(Livello di evidenza 4)** (1-3)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Il percorso di diagnosi e cura va idealmente pianificato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che comprenda tutte le figure coinvolte nel percorso. Le decisioni prese devono essere verbalizzate e archiviate (1-3)	Positiva forte
Bassa	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifici uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. (1-3)	Positiva forte
Bassa	Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up. (1-3)	Positiva forte

Numerosi studi dimostrano un evidente miglioramento dell'outcome in presenza di strutture a più elevato volume di casi trattati. **(Livello di evidenza 4)** (1)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo multidisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento. (1)	Positiva forte

References

1. Steele RJ, Rey JF, Lambert R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Professional requirements and training. *Endoscopy* 2012, 44 Suppl 3: SE106-115.
2. Borras JM, Albrecht T, Audisio R et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer* 2014, 50: 475-480.
3. Kesson EM, Allardice GM, George WD et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012, 344: e2718.

4. Diagnosi ([figura 1](#))

4.1 Diagnosi clinica

La pancoloscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon-rettali. Può essere condotta ambulatorialmente, preferibilmente con opportuna sedazione. In alcuni casi può essere considerata l'esecuzione dell'esame in narcosi. Occorre procedere fino a visualizzare il cieco.

E' considerato di buon livello ottenere la visualizzazione di tutto il colon nell'90% dei casi con < 0.2% di perforazioni. Una revisione della letteratura evidenzia un rischio di perforazioni dello 0,1%, di emorragia di grado maggiore dello 0.3% ed una mortalità dello 0.01-0.03%. Il paziente deve essere informato di questi rischi. La sensibilità è del 96-97% e la specificità del 98%.

In alternativa alla pancoloscopia si può impiegare la rettosigmoidoscopia associata alla colonscopia virtuale o al clisma con doppio contrasto. Il 30% circa di questi pazienti deve poi essere comunque sottoposto a colonscopia. Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia con minori rischi di perforazioni.

La colonscopia virtuale non può ancora essere proposta come metodica di screening mentre è essere utile per lo studio del colon in alternativa al clisma doppio contrasto nei soggetti che non hanno effettuato una colonscopia completa. **(Livello di evidenza 4)** (1,2).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. (1,2)	Positiva forte
Bassa	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento. (1,2)	Positiva forte
Bassa	Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale a completamento dell'indagine (1,2)	Positiva forte
Bassa	Ogni servizio di endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come ad esempio il raggiungimento del cieco e l'insorgenza di complicanze. (1,2)	Positiva debole

4.2 Esame istologico

La conferma istologica nelle neoformazioni del colon dovrebbe essere sempre disponibile prima dell'intervento chirurgico ma può essere (in rari e ben selezionati casi) omessa in caso di neoformazioni coliche non facilmente raggiungibili con l'endoscopia e con iconografia inequivocabile. (3) **(Livello di evidenza 4)**

References

1. Byers T, Levin B, Rothenberger D et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. CA Cancer J Clin 1997; 47: 154-160.
2. Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1999; 17: 1312.
3. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012, 23: 2479-2516.

5. Valutazione pretrattamento ([figura 1](#))

5.1 Stadiazione, parametri “T” e “N”

5.1.1 Tumori del colon

Nelle neoplasie del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l’approccio terapeutico. (1) (Livello di evidenza 4)

5.2 Stadiazione, parametro M

5.2.1 Tumori del colon

In linea generale la presenza di metastasi deve sempre essere ricercata preoperatoriamente.

Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC: Le metastasi polmonari vanno escluse con una Rx Torace o preferenzialmente con una TC Torace.

L’impiego di metodiche diverse (e costose) quali RMN, scintigrafia ossea e PET scan va riservato a casi particolari. In particolare la PET può essere considerata nei pazienti candidabili a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari. **(Livello di evidenza 4)** (1)

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC (1)	Positiva forte
Bassa	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con un Rx torace o preferenzialmente con una TC torace. (1)	Positiva forte
Bassa	Non vi è indicazione all’uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (1)	Negativa debole
Bassa	La PET può essere considerata in caso di lesioni metastatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica. (1)	Positiva debole

5.3 Marcatori tumorali

Vi è indicazione ad effettuare la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up. La determinazione del Ca 19.9, sebbene diffusamente impiegata, non è sostenuta da evidenze scientifiche. **(Livello di evidenza 4)** (4)

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi. (4)	Positiva forte

5.4 Valutazione generale pretrattamento

La strategia terapeutica da impiegare va definita in funzione delle condizioni generali del paziente che rappresentano un fattore prognostico rilevante al pari di altre caratteristiche quali età, occlusione intestinale, durata dei sintomi, sede di malattia, etc.

In presenza di condizioni generali scadute o di altri fattori prognostici sfavorevoli possono essere impiegate strategie terapeutiche individualizzate.

Il paziente deve essere sempre coinvolto nelle scelte di trattamento.

References

1. Schmol HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012, 23: 2479-2516.
2. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* 1999;211(1):215-22.
3. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 6: vi1-8.
4. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878.

6. Chirurgia ([figura 2](#))

Aspetti generali

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie del colon e dovrebbe essere eseguita nel minor tempo possibile.. Il ricovero deve avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre costi ed infezioni. Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori in collaborazione con l'anestesista [1,2]. La tecnica chirurgica adottata per le neoplasie del colon si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche. Il chirurgo rappresenta un significativo fattore prognostico: il volume operatorio del chirurgo e dell'equipe in cui lavora è collegato a mortalità chirurgica, complicanze peri-operatorie e prognosi [3]. La descrizione operatoria del chirurgo dovrebbe includere l'iter diagnostico, la descrizione del quadro intraoperatorio, i dettagli tecnici dell'intervento e il livello di radicalità dell'intervento.

Quesito 1.

Quale è l'ottimale preparazione intestinale all'intervento chirurgico?

Nonostante non ci siano evidenze conclusive sulla sua utilità, la maggior parte dei chirurghi continua tuttavia ad utilizzare la preparazione meccanica per la chirurgia del retto, associata a una dieta povera di scorie ma ipercalorica. E' crescente l'impiego di protocolli fast track in chirurgia coloretale, dal momento che un'analisi Cochrane del 2011 su 18 trials randomizzati ed oltre 5.800 pazienti ha dimostrato l'equivalenza tra preparazione intestinale meccanica e non, in termini di deiscenze anastomotiche, mortalità perioperatoria, reinterventi chirurgici ed infezioni della ferita. [4].

Quesito 2.

E' indicata la profilassi per TVP ed embolia polmonare?

I pazienti operati per neoplasia colo-rettale hanno un rischio aumentato di TVP in conseguenza della malattia neoplastica, dell'età spesso avanzata e del possibile allettamento. In questi pazienti è stata dimostrata da tempo l'efficacia della profilassi con eparine a basso peso molecolare con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per 30 giorni [5].

Quesito 3.

Quale è la durata ottimale della profilassi antibiotica?

E' stata definitivamente dimostrata l'efficacia della profilassi antibiotica di breve durata nel ridurre le infezioni dal 30-50% all'11% o meno [1].

Quesito 4.

Quali sono i criteri di preparazione per un'eventuale stomia?

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento. La sede della stomia deve essere segnata precedentemente all'intervento sulla cute del paziente in piedi. La scelta tra colostomia (destra) ed ileostomia rimane in funzione del tipo e sede di resezione chirurgica, durata della stomia (se cautelativa) e variabili cliniche (età, equilibrio idro-elettrolitico, eventuale trattamento adiuvante, ecc.).

Quesito 5.**Quali sono i punti chiave della radicalità oncologica della chirurgia coloretale?**

1. Margine prossimale e distale di resezione: nel carcinoma del colon, i 2 cm sono il limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia [6,7, 8, 9]
2. Nelle resezioni coliche destre o trasverse va effettuata la legatura dei vasi ileocolici, colici destri o colici medi alla radice del mesocolon e l'asportazione dei linfonodi apicali e comporta una valutazione prognostica più accurata per il paziente. Nelle resezioni del colon sinistro è prevista la legatura dei peduncoli colico sinistro e sigmoidei ed analogo linfadenectomia; in quelle del sigma la legatura dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sin. è ritenuta sufficiente per la radicalità.
3. Nelle neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileo-colici ed i quelli del ramo destro dei colici medi, mentre in quelle del colon sinistro e sigma i linfonodi alla radice dell'arteria mesenterica inferiore [10].
4. La necessità di una resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati, al fine di assicurare una resezione con margini liberi da malattia si presenta in circa il 3-5% dei carcinomi del colon. I tassi di mortalità specifica a 5 anni e recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
5. La perforazione della neoplasia si osserva tra il 7,7 ed il 25%. Numerosi studi retrospettivi ne hanno documentato l'impatto prognostico.
6. Le resezioni videolaparoscopiche offrono numerosi vantaggi, quali il minor dolore postoperatorio, la precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane ed il vantaggio estetico. Per il colon gli outcomes oncologici sono equivalenti alla tecnica laparotomica [11]. Nel carcinoma del retto, mancando dati a lungo termine di trial randomizzati, l'uso della laparoscopia dovrebbe essere riservato a centri qualificati. La tecnica robotica è ancora da valutare ma i costi sono elevati.
7. Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi è consigliabile eseguire sempre una biopsia

Quesito 6.**Quali sono i criteri per definire cancerizzato un adenoma coloretale?**

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione neoplastica della sottomucosa in assenza di interessamento della tonaca muscolare propria (pT1). Solo una valutazione isto-patologica che prenda in esame più parametri può dare un'accurata previsione del rischio di recidiva locale e/o di metastasi linfonodali; ciò è possibile solo se il polipo è rimosso completamente, preferibilmente in una unica resezione e non in più frammenti, fissato ed orientato correttamente ed esaminato con sezioni seriate condotte in maniera verticale. Il referto istologico di un adenoma cancerizzato deve riportare i seguenti parametri, che definiscono il rischio di metastasi linfonodali (basso rischio: 2-18%; alto rischio: 20%):

- Grado di differenziazione del carcinoma (G1-G2 vs G3-G4) e presenza di componente mucinosa
- Presenza o assenza di invasione linfovaskolare
- livello di invasione della sottomucosa (parte superficiale, media o profonda)
- margine libero al di sotto della resezione (presente od assente)
- Stato del margine di resezione endoscopica (cellule carcinomatose a meno di 1 mm e/o comprese nella banda di diatermocoagulazione)
- Sarebbe consigliabile disporre anche del "budding" tumorale (assente o presente; basso vs alto grado).

In assenza di parametri negativi il rischio di prognosi infausta è inferiore all'1%, mentre se esistono uno o più parametri negativi il rischio di metastasi linfonodali varia dal 21 al 36%. Le recidive locali sono assenti se il margine di resezione è libero da infiltrazione neoplastica, mentre salgono al 33% nel caso in cui il margine interessi le ghiandole tumorali [12].

Quesito 7.**Quali sono i criteri di indicazione e scelta del trattamento chirurgico dell'adenoma cancerizzato?**

La presenza di anche uno solo dei parametri di rischio indica un alto potenziale metastatico della lesione e costituisce indicazione al trattamento chirurgico. Si raccomanda che l'endoscopista provveda a di marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo. L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria, preferenzialmente laparoscopica [13-14]

Quesito 8.**Quali sono gli interventi chirurgici contemplati per i tumori del colon?**

- Emicolectomia destra con legatura dei peduncoli vascolari ileocolico, colico destro e del ramo destro della colica media;
- Resezione del colon trasverso, con legatura del peduncolo colico medio;
- emicolectomia sinistra, con legatura dei peduncoli vascolari colico sinistro e sigmoidei ed anastomosi coloretale intraperitoneale,
- Resezione colica segmentaria, in caso di neoplasia con metastasi a distanza non resecabili ovvero di adenomi cancerizzati che abbiano un'indicazione chirurgica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta*	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	Positiva debole
Bassa	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia coloretale. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia.	Positiva debole
Moderata	In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP.	Positiva debole
Alta	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione, attiva anche su germi anerobi o di associazione di amino glicosidico e metronidazolo, somministrati in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione intraoperatoria.	Positiva debole
Alta*	Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia	Positiva forte
Alta	E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.	Positiva forte
Alta	Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine.	Positiva forte
Alta	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale fino all'origine del peduncolo vascolare primario.	Positiva forte
Alta*	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dalla assenza di residui evidenti macroscopicamente sia dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una alternativa preferibile alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura.	Positiva forte
Alta	Solo adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, che non presenti invasione vascolare, linfatica e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

References

- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS): Society recommendations. *World J Surg* 2013; 37: 259-284.
- Aarts MA, Okrainec A, Glicksman A et al. Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay. *Surg Endosc* 2012; 26: 442-450.
- Di Cataldo A, Scilletta B, Latino R et al. The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer. *Surg Oncol* 2007; 16 Suppl 1: S53-56.
- Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD001544.
- Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
- Andreola S, Leo E, Belli F et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 611-615.
- de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781-785.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
- Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482.
- Killeen S, Mannion M, Devaney A, Winter DC. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2014 Aug;16(8):577-94. doi: 10.1111/codi.12616
- Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1217-1224.
- Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):385-94.
- Rosty C, Hewett DG, Brown IS et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol* 2013; 48: 287-302.
- Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 1979; 43: 1847-1857.

7. Anatomia patologica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, budding tumorale, profondità di invasione tumorale, invasione linfo-vascolare intramurale, invasione venosa extramurale, invasione perineurale, margini di resezione (distale, prossimale, circonferenziale e mesocolico), numero di linfonodi esaminati (almeno 12) e numero di linfonodi metastatici.	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

7.1 Stadiazione

La classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller è ormai desueta. Si raccomanda di utilizzare la classificazione TNM-UICC 2009.

Classificazione TNM-UICC 2009

CLASSE	DESCRIZIONE
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi

CLASSE	DESCRIZIONE
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

Suddivisione in stadi

STADIO	DESCRIZIONE
Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
	T2N0M0
Stadio IIa	T3N0M0
Stadio IIb	T4aN0M0
Stadio IIc	T4bN0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b

Note

cTNM: classificazione clinica.

pTNM: classificazione patologica.

Prefisso "y": tumori coloretali classificati dopo trattamento neoadiuvante.

Prefisso "r": tumori coloretali recidivati dopo un intervallo libero da malattia.

7.2 Biologia Molecolare

I meccanismi di cancerogenesi e la eterogeneità tumorale

Il carcinoma del colon retto è caratterizzato da alterazioni molecolari a carico di numerosi oncogeni e geni oncosoppressori che cooperano nel determinare la trasformazione neoplastica. Circa l'80% dei casi di CRC sono di tipo sporadico. Il rimanente 20% è considerato di tipo familiare o legato a sindromi genetiche, come la poliposi adenomatosa familiare, associata a mutazioni del gene *APC* (*adenomatous polyposis coli*), ed il carcinoma del colon-retto ereditario non-poliposico, caratterizzato da mutazioni germinali dei geni *mismatch repair* (*MMR*), soprattutto *hMSH2*, *hMSH6*, *hMLH1* e *hPMS2*. Queste due sindromi genetiche rappresentano, rispettivamente, meno dell'1% ed il 2-3% di tutti i casi di CRC.

Nella cancerogenesi del colon si distinguono tre principali pathways di trasformazione:

- 1) L'instabilità legata a microsatelliti (MSI): i microsatelliti sono brevi sequenze ripetute di DNA presenti normalmente nel genoma umano. A causa di specifiche mutazioni, i microsatelliti possono diventare in

maniera anomala più corti o più lunghi rendendo il DNA instabile. La MSI si ritrova nel 15% circa dei casi sporadici di cancro del colon, ma rappresenta la principale alterazione genetica (>95%) nella sindrome di Lynch (carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico).

- 2) L'instabilità cromosomica (CIN): la maggioranza dei CRC sporadici mostra un certo grado di CIN che, a differenza della MSI, è associata a gravi anomalie cromosomiche, come delezioni ed inserzioni, con attivazione di proto-oncogeni ed inattivazione di geni tumor-suppressore, così come aneuploidia o poliploidia cromosomica. Numerosi geni coinvolti nella carcinogenesi intestinale subiscono alterazioni genetiche dovute alla CIN, come APC, TP53, KRAS, BRAF, PTEN, SRC, TGF- β , SMAD 2 e 4, nonché la timosina b-4.
- 3) La metilazione aberrante del DNA: la trascrizione dei geni è regolata da cosiddette sequenze promotrici che regolano il legame dei fattori di trascrizione al gene di interesse. La metilazione delle sequenze promotrici è un fine meccanismo di regolazione della trascrizione genica, in quanto altera la capacità dei fattori di trascrizione di legarsi ad esse e promuovere la trascrizione. L'ipermetilazione anomala delle sequenze nucleotidiche dei promotori è frequente nel DNA dei pazienti affetti da CRC. (fenotipo CIMP: CpG island hypermethylation phenotype). Circa il 20-25% dei CRC hanno un fenotipo CIMP-High, un'altra frazione ha un fenotipo CIMP-Low.

Studi recenti hanno dimostrato che il CRC è estremamente complesso dal punto di vista molecolare, essendo questa malattia caratterizzata da molteplici alterazioni molecolari che spesso coesistono nello stesso tumore. Diverse classificazioni molecolari del CRC basate su analisi di espressione genica sono state proposte. Recentemente, un consorzio internazionale ha unificato queste classificazioni identificando quattro sottotipi molecolari con implicazioni prognostiche e predittive [1]. Questa classificazione include informazioni relative non solo alle alterazioni genetiche ed epigenetiche del CRC ma anche alla interazione tra cellule neoplastiche e microambiente tumorale. Tuttavia, questo approccio non è ancora utilizzabile a fini clinici nella pratica quotidiana per la complessità delle analisi richieste.

La caratterizzazione molecolare nella pratica clinica

Nei pazienti con stadio II e III la caratterizzazione molecolare non viene attualmente effettuata in maniera routinaria, sebbene essa potrebbe fornire alcune informazioni utili sulla prognosi dei pazienti. Infatti, una serie di studi hanno dimostrato in maniera abbastanza consistente che la presenza di MSI è associata ad una migliore prognosi della malattia [2-8]. Nei pazienti con carcinoma del colon retto in stadio II la determinazione della MSI potrebbe essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi estremamente favorevole di questi pazienti.

Più controverso è l'impiego di analisi mutazionali nei pazienti con malattia limitata. A tale riguardo, la maggioranza degli studi condotti sono anche concordi nell'indicare che la presenza della mutazione BRAF V600E sia associata ad una peggiore prognosi della malattia in pazienti con carcinoma del colon retto in stadio II o III [2, 7-18]. Tuttavia, il significato prognostico negativo di questa mutazione sembra essere particolarmente rilevante nei tumori MSS [4, 9, 12]. I tumori MSI con mutazione di BRAF avrebbero comunque una prognosi favorevole, sebbene alcuni studi suggeriscano che la presenza della mutazione V600E individui nel contesto delle neoplasie con MSI un sottogruppo a prognosi relativamente peggiore [4, 5, 17].

Gli studi sul ruolo prognostico delle mutazioni di KRAS nel carcinoma del colon retto operabile hanno riportato risultati discordanti. Mentre alcuni studi hanno indicato un possibile ruolo prognostico di queste mutazioni [13, 16, 19-21], altri non hanno confermato tale correlazione [2, 8, 11, 12]. Inoltre, differenze sono state riportate per le diverse mutazioni di KRAS, anche se anche in questo caso in maniera contrastante [15, 19, 22].

Nel complesso, le analisi mutazionali non sembrano comunque aggiungere informazioni rilevanti sulla prognosi dei pazienti in stadio II e III. La determinazione della MSI nei pazienti in stadio II rimane l'unica indagine che può essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno una terapia adiuvante.

La caratterizzazione molecolare ha invece assunto un ruolo fondamentale nella programmazione terapeutica dei pazienti con malattia metastatica. In questo ambito esistono tuttavia livelli di evidenza differenti per le varie alterazioni molecolari del carcinoma del colon-retto.

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, deve essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di KRAS ed NRAS. La presenza di mutazioni somatiche nei geni KRAS ed NRAS è infatti un meccanismo di resistenza agli anticorpi monoclonali anti-EGFR e,

pertanto, l'analisi mutazionale è indispensabile per una corretta programmazione terapeutica.

Dal punto di vista meccanicistico, la presenza di mutazioni dei geni RAS, determinando la attivazione costitutiva di una delle principali vie di trasmissione dell'EGFR, rende non efficace il blocco del recettore [23]. Questa ipotesi di laboratorio è stata confermata in una serie di studi clinici.

Una serie di analisi retrospettive ha infatti dimostrato che mutazioni dell'esone 2 di KRAS (codoni 12 e 13) sono associate a resistenza alla terapia anti-EGFR in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, nel contesto di studi randomizzati in cui cetuximab o panitumumab erano utilizzati in monoterapia o in combinazione con chemioterapia [24-31]. Due metanalisi hanno confermato il valore predittivo negativo delle mutazioni di KRAS esone 2 rispetto al trattamento con farmaci anti-EGFR [32, 33]. Infatti, entrambe le metanalisi hanno dimostrato un chiaro vantaggio derivante dall'impiego dei farmaci anti-EGFR nei soli pazienti privi di mutazioni nell'esone 2 di KRAS. Tuttavia, per gli studi di prima e seconda linea di combinazione con la chemioterapia, il vantaggio è limitato ai soli studi in cui i farmaci anti-EGFR sono stati impiegati in combinazione con regimi basati sull'impiego del 5FU infusione [33].

In circa il 15-20% dei casi KRAS esone 2 wild type sono tuttavia presenti altre mutazioni meno frequenti di KRAS (esoni 3 e 4) e di NRAS (esoni 2, 3 e 4). A tale riguardo è stata condotta una metanalisi degli studi randomizzati che hanno valutato l'impatto delle "nuove" mutazioni di RAS sulla efficacia della terapia anti-EGFR nel carcinoma del colon retto metastatico [34]. La metanalisi ha incluso gli studi OPUS [35], COIN [36], CRYSTAL [37], PRIME [38], 20050181 [39], PICCOLO [40], 20020408 [41], FIRE-3 [42], PEAK [43], alcuni dei quali non ancora pubblicati per esteso al momento della analisi effettuata. La metanalisi ha dimostrato che il trattamento con farmaci anti-EGFR determina una PFS ed una OS superiore nei pazienti senza mutazioni di RAS rispetto a quelli con "nuove" mutazioni dei geni RAS. I pazienti con nuove mutazioni di RAS hanno mostrato un andamento clinico simile ai pazienti con mutazioni di KRAS nell'esone 2, quando trattati con farmaci anti-EGFR. Nessuna differenza è stata evidenziata tra farmaci anti-EGFR diversi, differenti linee di terapia e diversi chemioterapici utilizzati in combinazione. Inoltre, l'analisi combinata dei diversi studi ha dimostrato che la terapia a base di farmaci anti-EGFR determina un significativo prolungamento della PFS e della OS nei pazienti che non hanno mutazioni di RAS, mentre nessun beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato nei pazienti con qualsiasi mutazione di RAS.

Sulla base di questi risultati, EMA ed AIFA hanno ristretto l'impiego di Panitumumab e di Cetuximab ai soli pazienti RAS wild type (ovvero pazienti che non hanno mutazioni negli esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS).

Alcuni studi hanno riportato un ruolo prognostico delle mutazioni di KRAS in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico [31, 44], che però non è stato confermato in altri studi [25, 45].

Più complessa è la valutazione del ruolo dell'analisi dello stato mutazionale di BRAF nel paziente con tumore del colon-retto metastatico.

Le mutazioni di BRAF sono presenti in circa il 10% dei pazienti con carcinoma del colon retto e nei pazienti metastatici sono spesso associate a localizzazione al colon destro e presenza di metastasi al peritoneo ed in linfonodi a distanza [46]. Numerosi studi sono concordi nell'indicare la mutazione BRAF V600E quale fattore prognostico sfavorevole in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico [11, 14, 15, 46, 47]. Tale correlazione prognostica è stata confermata in studi clinici randomizzati che hanno evidenziato una sostanziale resistenza alla chemioterapia convenzionale dei pazienti con mutazione di BRAF [38, 48, 49]. Nei pazienti con recidiva di malattia dopo resezione del tumore primitivo, la presenza della mutazione BRAF V600E è associata con una ridotta sopravvivenza post-recidiva [50]. Analogamente, alcuni studi hanno dimostrato che in pazienti che ricevono un intervento di resezione di metastasi epatiche, la mutazione BRAF V600E è correlata con una minore sopravvivenza [51-53]. Tuttavia, uno studio recente non ha confermato il ruolo prognostico delle mutazioni di BRAF in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico che ricevevano un intervento di resezione della malattia metastatica [54].

Un limite di molti studi condotti sulle mutazioni di BRAF è rappresentato dal numero limitato di pazienti analizzato a causa della relativa bassa frequenza di questa mutazione nel carcinoma del colon retto. Una recente analisi combinata di tre studi randomizzati (FOCUS, COIN e PICCOLO) ha confermato il ruolo prognostico negativo della mutazione BRAF V600E in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico [55]. Tuttavia, una notevole eterogeneità di andamento clinico è stata rilevata, con il 24.3% dei casi BRAF mutati che hanno mostrato una buona risposta alle terapie ed una sopravvivenza mediana di 24 mesi ed un 36.5% dei pazienti con invece rapida progressione di malattia e sopravvivenza di 4.7 mesi [55].

La valutazione dell'eventuale ruolo predittivo della mutazione BRAF V600E rispetto alle terapie anti-EGFR ha riportato risultati contrastanti. Diversi studi in cui farmaci anti-EGFR sono stati utilizzati per il

trattamento di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico in prima linea in associazione a polichemioterapia [36, 38, 56, 57], in seconda linea in associazione ad irinotecano [40] o a polichemioterapia [39], oppure in monoterapia in linee avanzate [41, 58], hanno esplorato il ruolo predittivo della mutazione BRAF V600E senza giungere ad una conclusione univoca. Due diverse metanalisi hanno analizzato il fenomeno con conclusioni in qualche modo contrastanti [59, 60]. Uno dei problemi delle metanalisi effettuate è di aver considerato insieme studi estremamente eterogenei nei criteri di inclusione e nelle terapie somministrate. A tale riguardo, Rowland e collaboratori [60] hanno riportato in una analisi esploratoria trend diversi per gli studi di prima linea rispetto a quelli non di prima linea, ma il numero di casi complessivi è probabilmente limitato per giungere a conclusioni, vista anche la eterogeneità descritta.

Infine, la introduzione nella pratica clinica di metodiche multiplex per l'analisi delle mutazioni somatiche nel carcinoma del colon-retto ha rivelato la esistenza di mutazioni non-V600E di BRAF che sembrano avere un ruolo prognostico differente. In particolare, uno studio italiano ha riportato che le mutazioni di BRAF nei codoni 594 e 596 sono associate ad una migliore prognosi della malattia, sebbene il numero di casi in analisi fosse limitato [61]. Più recentemente, una analisi di 9.643 pazienti con carcinoma del colon retto metastatico ha identificato mutazioni di BRAF non-V600 nel 2.2% dei casi [62]. La presenza di queste mutazioni è risultata essere associata con una prognosi eccellente, sebbene l'analisi abbia incluso mutazioni sia attivanti che inattivanti l'attività chinasi di BRAF. L'eventuale interazione di queste mutazioni di BRAF con le terapie non è conosciuta.

In conclusione, l'analisi della mutazione BRAF V600E può fornire informazioni prognostiche nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico e dovrebbe essere eseguita nella pratica clinica prima di intraprendere un trattamento di prima linea. Per le altre mutazioni di BRAF non abbiamo ancora dati sufficienti per sostenerne l'analisi in pratica clinica.

L'esecuzione dei test di biologia molecolare

L'analisi mutazionale di KRAS ed NRAS può essere condotta con diverse metodiche e deve riguardare almeno i codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146 di entrambi i geni. In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi epatiche, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere effettuata indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico [63, 64]. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali e polmonari [65, 66]. Infine, alcuni studi hanno evidenziato la possibilità di eseguire il test RAS su DNA tumorale circolante isolato da sangue periferico ed un kit dedicato è stato recentemente approvato per l'utilizzo clinico avendo ricevuto la certificazione CE-IVD [67-70]. È importante tuttavia sottolineare la centralità del tessuto per la corretta diagnosi istopatologica e la caratterizzazione molecolare del CRC. L'analisi del DNA tumorale circolante è pertanto consigliata in casi particolari in cui non sia disponibile tessuto adeguato per il test molecolare e dovrà essere comunque condotta con metodiche approvate per l'impiego clinico ed in laboratori di riferimento. L'impiego della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare della malattia è invece un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato a studi clinici. Minori informazioni sono disponibili rispetto alla possibile eterogeneità delle mutazioni di BRAF, anche se dati recenti suggeriscono che essa potrebbe essere superiore a quella dei geni RAS [71].

L'AIOM, in collaborazione con la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia (SIAPEC), ha attivato un programma di controllo di qualità per i laboratori che eseguono il test della mutazione di RAS [72]. Tale programma ha consentito la individuazione dei laboratori in grado di effettuare l'analisi mutazionale di RAS con elevata qualità. L'elenco dei laboratori certificati viene regolarmente aggiornato sui siti delle due società scientifiche.

Biomarcatori prognostici e predittivi emergenti

Numerosi studi retrospettivi suggeriscono che alterazioni molecolari a carico di altri geni collegati alla via di trasduzione del segnale di EGFR, quali ad esempio PIK3CA, PTEN, potrebbero svolgere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR [73, 74]. Tuttavia, la maggioranza di questi dati sono stati ottenuti in studi retrospettivi in cui i pazienti erano trattati con farmaci anti-EGFR come monoterapia nel contesto della pratica clinica o, comunque, in assenza di un braccio di controllo. Inoltre, per alcuni dei geni citati, i risultati riportati in letteratura sono discordanti. Pertanto, il loro impiego quali fattori predittivi di resistenza ai farmaci anti-EGFR non è attualmente raccomandato nella pratica clinica.

Recenti studi hanno evidenziato un possibile ruolo di alterazioni genetiche di ERBB2 (HER2) nella

patogenesi del carcinoma del colon-retto. Amplificazione oppure mutazioni di ERBB2, sia puntiformi che piccole inserzioni/delezioni, sono state descritte in un sottogruppo di pazienti con neoplasie del colon-retto. La percentuale di casi con alterazioni di ERBB2 varia notevolmente tra gli studi, probabilmente a causa del numero limitato di casi analizzati e della varietà di metodiche di analisi impiegate, soprattutto per la amplificazione genica studiata in alcuni casi solo a livello di espressione della proteina con metodiche di immunohistochimica [75]. Uno studio recente, che ha analizzato mediante tecniche di next generation sequencing 8887 casi di carcinomi del colon-retto metastatici, ha evidenziato la presenza di amplificazione di ERBB2 nel 2.8% dei casi, di mutazioni nel 1.5% e di amplificazione e mutazione nello 0.4% [76]. Dato che la frequenza delle mutazioni di RAS è in genere inferiore tra i casi con amplificazione di ERBB2 rispetto a quelli senza amplificazione, la frequenza della amplificazione di ERBB2 nei tumori RAS wild-type è attesa nell'ordine del 4-5% [75, 76]. In letteratura ci sono dati contrastanti sul possibile ruolo prognostico delle alterazioni di ERBB2 come pure sulla eventuale associazione con la sede di malattia [75]. Alcuni studi hanno esplorato il ruolo predittivo della amplificazione di ERBB2 in pazienti con malattia metastatica trattati con diverse combinazioni di farmaci anti-EGFR in diverse linee di trattamento [77-80]. Questi studi hanno descritto un ridotto tasso di risposte ed una ridotta sopravvivenza in pazienti con amplificazione di ERBB2 rispetto a quelli senza amplificazione di ERBB2. Tuttavia, si tratta di analisi retrospettive, con casistiche etogenee in cui tutti i pazienti (negativi e positivi per l'amplificazione di ERBB2) avevano ricevuto il trattamento con farmaci anti-EGFR. Pertanto, questi studi non consentono di distinguere formalmente tra un effetto prognostico o predittivo di questa alterazione genetica, che andrebbe esplorato nel contesto di trials randomizzati. Dati preliminari incoraggianti suggeriscono che la amplificazione di ERBB2 potrebbe essere un importante marcatore di risposta a farmaci anti-ERBB2. In studi di fase II che hanno impiegato diverse combinazioni di farmaci anti-ERBB2, tassi di risposta variabili tra il 30% ed il 71% sono stati descritti [77, 81-83]. Numerosi studi sono in corso ed i loro risultati saranno importanti per definire meglio il ruolo delle terapie anti-ERBB2 nel carcinoma del colon-retto metastatico. Infine, i risultati di un basket trial in cui pazienti con mutazioni di ERBB2/ERBB3 sono stati trattati con uno specifico inibitore hanno evidenziato come pazienti con carcinoma del colon-retto non rispondano a questa terapia a differenza di altri tipi istologici [84].

Un ruolo predittivo potrebbe essere svolto anche dalla MSI. Diversi studi di fase II hanno dimostrato un elevato tasso di risposte ad inibitori di PD-1/PD-L1 in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico ed MSI o deficienza dei meccanismi di riparo del DNA, condizione in genere associata a MSI [85-87]. È interessante sottolineare come risposte siano state ottenute in pazienti MSI con diversi tipi istologici di tumore [86]. In base a questi dati, la Food and Drug Administration (FDA) con una decisione storica ha approvato l'impiego di pembrolizumab in pazienti con MSI indipendentemente dalla origine istologica della neoplasia. Tuttavia, questa indicazione non è stata ancora approvata in Europa. Pertanto, il test MSI nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico dovrebbe essere eseguito solo se è possibile offrire al paziente un trattamento attraverso uno studio clinico.

Infine, la metilazione di MGMT rappresenta un possibile target per un trattamento farmacologico ed è pure oggetto di studio [88, 89]. Analogamente, nel carcinoma del colon retto sono state descritte alterazioni molecolari a carico di ALK, ROS1, NTRK e RET che, pur essendo a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici [90, 91].

References

1. Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015; 21: 1350-1356.
2. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6531-6541.
3. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1635-1646.
4. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1151-1156.
5. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3664-3672.
6. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 126-132.

7. André T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 4176-4187.
8. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol* 2017; 28: 1023-1031.
9. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005; 65: 6063-6069.
10. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3408-3415.
11. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009; 58: 90-96.
12. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 466-474.
13. Farina-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E et al. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 2396-2402.
14. Tie J, Gibbs P, Lipton L et al. Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int J Cancer* 2011; 128: 2075-2084.
15. Yokota T, Ura T, Shibata N et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 856-862.
16. Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270.
17. Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA et al. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 890-900.
18. de Cuba EM, Snaebjornsson P, Heideman DA et al. Prognostic value of BRAF and KRAS mutation status in stage II and III microsatellite instable colon cancers. *Int J Cancer* 2016; 138: 1139-1145.
19. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-696.
20. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res* 2014; 20: 3033-3043.
21. Lee DW, Kim KJ, Han SW et al. KRAS mutation is associated with worse prognosis in stage III or high-risk stage II colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 187-194.
22. Blons H, Emile JF, Le Malicot K et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol* 2014; 25: 2378-2385.
23. Normanno N, Tejpar S, Morgillo F et al. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 519-527.
24. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
25. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
27. Van Cutsem E, Kohn CH, Hitt E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
28. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 4706-4713.
29. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-4705.
30. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011; 22: 1535-1546.
31. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet* 2011; 377: 2103-2114.
32. Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA et al. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1343-1354.
33. Vale CL, Tierney JF, Fisher D et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 618-625.
34. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 13-21.
35. Bokemeyer C, Kohne CH, Ciardiello F et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1243-1252.
36. Smith CG, Fisher D, Claes B et al. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy +/- cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 4104-4113.
37. Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 692-700.

38. Douillard JY, Oliner KS, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034.
39. Peeters M, Oliner KS, Price TJ et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 5469-5479.
40. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749-759.
41. Peeters M, Oliner KS, Parker A et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 1902-1912.
42. Stintzing S, Modest DP, Rossius L et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1426-1434.
43. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2240-2247.
44. Richman SD, Seymour MT, Chambers P et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5931-5937.
45. Tol J, Dijkstra JR, Klomp M et al. Markers for EGFR pathway activation as predictor of outcome in metastatic colorectal cancer patients treated with or without cetuximab. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1997-2009.
46. Tran B, Kopetz S, Tie J et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011; 117: 4623-4632.
47. Souglakos J, Philips J, Wang R et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 465-472.
48. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 98-99.
49. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-2019.
50. Sinicrope FA, Shi Q, Allegra CJ et al. Association of DNA Mismatch Repair and Mutations in BRAF and KRAS With Survival After Recurrence in Stage III Colon Cancers : A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2017; 3: 472-480.
51. Teng HW, Huang YC, Lin JK et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol* 2012; 106: 123-129.
52. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer* 2013; 119: 4137-4144.
53. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* 2015; 112: 1921-1928.
54. Osumi H, Shinozaki E, Suenaga M et al. RAS mutation is a prognostic biomarker in colorectal cancer patients with metastasectomy. *Int J Cancer* 2016; 139: 803-811.
55. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2017; 28: 562-568.
56. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012; 48: 1466-1475.
57. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KKR-0306) study. *Eur J Cancer* 2017; 79: 50-60.
58. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M et al. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 744-753.
59. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 587-594.
60. Rowland A, Dias MM, Wiese MD et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 1888-1894.
61. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. *Ann Oncol* 2015; 26: 2092-2097.
62. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; JCO2016714394.
63. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4217-4219.
64. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1020-1026.
65. Baldus SE, Schaefer KL, Engers R et al. Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 790-799.
66. Tie J, Lipton L, Desai J et al. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1122-1130.

67. Schmiegel W, Scott RJ, Dooley S et al. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol* 2017; 11: 208-219.
68. Grasselli J, Elez E, Caratu G et al. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2017; 28: 1294-1301.
69. Vidal J, Muínelo L, Dalmases A et al. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2017; 28: 1325-1332.
70. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol.* 2018;29:112-118.
71. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M et al. Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 1710-1714.
72. Normanno N, Pinto C, Castiglione F et al. The Italian external quality assessment for RAS testing in colorectal carcinoma identifies methods-related inter-laboratory differences. *J Transl Med* 2015; 13: 287.
73. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 753-762.
74. Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2622-2629.
75. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1108-1119.
76. Ross JS, Fakih M, Ali SM et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018;124:1358-1373.
77. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 738-746.
78. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R et al. HER2 amplification as a negative predictor biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: (suppl 15;abstr 3517).
79. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med* 2011; 3(99): 99ra86
80. Martin V, Landi L, Molinari F et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 108(3):668-675.
81. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36(6): 536-542.
82. Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC et al. Low overexpression of HER-2/neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer Invest* 2004; 22(6): 858-865.
83. Clark JW, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Phase-II trial of 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), oxaliplatin (Ox), and trastuzumab (T) for patients with metastatic colorectal cancer (CRC) refractory to initial therapy. *Onkologie* 2003; 26: 13-46.
84. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018;554:189-194.
85. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509-20.
86. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357:409-413.
87. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182-1191.
88. Pietrantonio F, Perrone F, de Braud F et al. Activity of temozolomide in patients with advanced chemorefractory colorectal cancer and MGMT promoter methylation. *Ann Oncol* 2014; 25: 404-408.
89. Amatu A, Barault L, Moutinho C et al. Tumor MGMT promoter hypermethylation changes over time limit temozolomide efficacy in a phase II trial for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1062-1067.
90. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017; 109: djx089-djx089.
91. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol.* 2018 Mar 10

7.3 Farmacogenomica

I farmaci citotossici sono metabolizzati attraverso complessi meccanismi nei quali sono coinvolte diverse attività enzimatiche. Alterazioni degli enzimi deputati al metabolismo degli agenti citotossici che ne determinino una ridotta funzionalità comportano un accumulo del farmaco o di suoi metaboliti attivi con possibile incremento della tossicità.

Numerosi studi hanno evidenziato che varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo delle fluoropirimidine e dell'irinotecano sono associate ad un più elevato rischio di tossicità (1).

I dati più consistenti presenti ad oggi in letteratura riguardano la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine (2, 3), e l'uridina-glucuronosil-transferasi (UGT) coinvolto nel metabolismo epatico del SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano (4). In particolare, le varianti c.IVS14+1G>A e c.2846A>T della DPD sono state associate a tossicità di grado severo in pazienti trattati con fluoropirimidine in numerosi studi, sebbene dati discordanti siano presenti in letteratura (4,5,6). Ad esempio, anche se tutti gli studi concordano nel sostenere che pazienti con la variante c.IVS14+1G>A sviluppano tossicità quando trattati con fluoropirimidine, dati discordanti sono stati riportati sulla frequenza dei pazienti con tossicità da fluoropirimidine riconducibile al suddetto polimorfismo (5,5%-29%). Risultati discordanti sono stati pubblicati anche per la frequenza del polimorfismo c.2846A>T. Per quanto riguarda l'UGT, la variante allelica UGT1A1*28 è associata a ridotto metabolismo dell'irinotecano. Numerosi studi hanno rivelato che pazienti con tale variante vanno incontro più frequentemente a tossicità ematologica e diarrea (4). Tuttavia, il rischio di tossicità è dose-dipendente ed in genere non osservato a dosi <math><150 \text{ mg/m}^2</math> (7,8). Una riduzione di dosi è comunque raccomandata in soggetti omozigoti per la variante UGT1A1*28. Infine, studi di farmacogenetica hanno anche suggerito che soggetti portatori dell'allele wild type UGT1A1*1 potrebbero tollerare dosi più elevate di irinotecano e questo potrebbe determinare un migliore risultato terapeutico(9).

Le analisi farmacogenetiche (DPD per le fluoropirimidine e UGT1A1*1/*28 per l'irinotecano) possono essere considerate:

1. In pre-terapia ogni qual volta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto per un paziente in cui per le caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia) sia elevato il rapporto rischio/beneficio.
2. Durante la terapia, nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 o ematologica di grado 4 e nei casi di tossicità inattese.

References

1. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. Genetic markers for toxicity of adjuvant oxaliplatin and fluoropyrimidines in the phase III TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Sci Rep.* 2014 ;5;4:6828.7
2. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS et al. , Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015 Dec;16(16):1639-50.3.
3. Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer.* 2016 ;54:40-48.
4. Cortejoso L, Lopez-Fernandez LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2012, 13: 1173-1191.
5. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011, 12: 1321-1336.
6. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. . Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer.* 2017 24;117(9):1269-1277.
7. Toffoli G, Cecchin E, Corona G et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3061-3068.
8. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1290-1295.
9. Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 866-871.

8. Terapia adiuvante ([figura 2](#))

Quesito 1 Quale è il rischio di recidiva dopo un intervento radicale per carcinoma del colon?

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni (**Livello di evidenza 2++**) (1). A otto anni di distanza dalla diagnosi le recidive avvengono in meno dello 0.5% dei casi. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenzi la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati.

Quesito 2. La chemioterapia adiuvante è indicata nei tumori del colon in stadio I?

No. L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura.

Quesito 3. La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II nel suo complesso?

L'indicazione terapeutica nello stadio II è tuttora controversa in quanto i pazienti esposti al 5-Fluorouracile (monochemioterapia) hanno un beneficio assoluto del 3-4% (4-6) (**Livello di evidenza 1+**). Nella scelta terapeutica è pertanto indicata una valutazione del rapporto beneficio/danno sul singolo paziente.

Quesito 4. La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?

Il trattamento adiuvante (con fluoropirimidine in monochemioterapia) deve essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli [occlusione, perforazione, perforazione del peritoneo viscerale e/o invasione diretta di altri organi o strutture (T4), Grading G3-4, inadeguato numero di linfonodi analizzati (<12), presenza di invasione vascolare, linfatica e/o perineurale, più incerto è il valore elevato del CEA pre-operatorio] e deve venire discusso con il paziente nel singolo caso (**Livello di evidenza 4**) (7). Il beneficio nello stadio II sembra aumentare nel corso degli anni e questo sembra essere dovuto alla miglior selezione dal momento che i nuovi studi considerano solo i tumori in stadio II ad alto rischio (**Livello di evidenza 2++**) (8). Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche e molecolari anche se la presenza della Instabilità Microsatellitare (MSI) sembra poter individuare pazienti a migliore prognosi e con diverso effetto della terapia adiuvante (dati ancora controversi sulla possibile resistenza alla terapia con 5-Fluorouracile) (9,10). In pazienti con fattori di rischio può essere considerata l'eventuale aggiunta di Oxaliplatino.

Quesito 5. La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio III?

I pazienti in stadio III sono sempre candidati, a meno che non sussistano specifiche controindicazioni, a ricevere chemioterapia adiuvante, che ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di morte del 33%, con un beneficio assoluto in sopravvivenza del 10-15%. Tali risultati sono stati ottenuti già in studi degli anni '90 mediante l'impiego di schemi contenenti 5-Fluorouracile e acido folinico somministrati con schedula mensile o settimanale per almeno 6 mesi. Dati di equattività sono disponibili con le terapie che utilizzano il 5-Fluorouracile infusione. Va evidenziato che l'impiego del 5-Fluorouracile in bolo è legato a maggiore tossicità (11-15). Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni in pazienti in stadio III ha dimostrato che il trattamento con Capecitabina è dotato almeno di pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto ai regimi con acido folinico e 5-Fluorouracile bolo e che questo farmaco può essere considerato una valida alternativa. (16) (**Livello di evidenza 1+**)

Quesito 6. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III e buon PS quale è il regime di prima scelta da utilizzare come chemioterapia adiuvante?

Le evidenze disponibili orientano verso l'impiego del trattamento con la combinazione di 5-Fluorouracile, acido folinico e Oxaliplatino o di Capecitabina e Oxaliplatino come prima scelta per pazienti radicalmente resecati per tumore del colon in stadio III e buon PS, soprattutto se di età inferiore ai 70 anni. (**Livello di evidenza 1++**). Negli stadi III l'impiego di combinazioni di 5-fluorouracile, acido folinico e Oxaliplatino,

sia con regimi infusionali (tra cui il regime FOLFOX4, validato nello studio registrativo) che bolo (FLOX), ha consentito di ottenere, rispetto all'associazione 5-Fluorouracile + acido folinico, un ulteriore significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 3 e 5 anni e di sopravvivenza globale (OS) a 6 e 10 anni con il regime FOLFOX4 (si presume che non ci siano differenze di attività ed efficacia con il FOLFOX6, regime di più facile somministrazione, utilizzato come braccio di controllo in studi clinici randomizzati) (17-20). I dati dello studio XELOXA confermano un beneficio in intervallo libero da malattia anche per la combinazione tra Capecitabina ed Oxaliplatino, beneficio che appare sovrapponibile a quello ottenuto con le combinazioni endovenose. Per tale combinazione non vi è ancora dimostrazione di un beneficio in sopravvivenza (21).

Le evidenze disponibili orientano pertanto verso l'impiego del trattamento con la combinazione di 5-Fluorouracile, acido folinico e Oxaliplatino o di Capecitabina e Oxaliplatino come prima scelta (**Livello di evidenza 1++**). In considerazione della negatività di 3 studi randomizzati, in cui non si è evidenziato alcun vantaggio in DFS e OS a fronte di un aumento della tossicità, le combinazioni contenenti Irinotecan non devono essere impiegate nella pratica clinica. (22-24).

Quesito 7. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III a basso rischio (IIIa) oppure nei pazienti stadio III e ridotto PS e/o anziani, una monoterapia con fluoropirimidina può rappresentare una valida opzione?

Il trattamento con fluoropirimidine in monochemioterapia, sia per via orale (Capecitabina) che endovenosa, deve essere considerato una valida alternativa nei pazienti stadio IIIa e pazienti stadio III con ridotto performance status e/o con comorbidità significative e/o anziani (> 70aa).

Quesito 8. Quando e' raccomandato iniziare la chemioterapia adiuvante?

La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico. (**Livello di evidenza 1+**). Vi sono inoltre dati che sostengono un beneficio, sebbene ridotto, del trattamento adiuvante iniziato entro i 3 mesi dall'intervento chirurgico. Pertanto, in casi selezionati, ad elevato rischio, in cui, per complicazioni post-chirurgiche si sia superato la tempistica delle 8 settimane, il trattamento precauzionale deve comunque essere considerato, entro 12 settimane dall'intervento, discutendo con il paziente rischi e benefici (25). (**Livello di evidenza 1++**).

Quesito 9. I farmaci biologici sono indicati in setting adiuvante?

Gli studi di terapia adiuvante con farmaci biologici fino ad ora disponibili hanno escluso l'utilità di tali farmaci nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon. In particolare i dati con Bevacizumab non evidenziano vantaggi e lo studio AVANT sembra anzi mostrare un effetto sfavorevole in sopravvivenza della combinazione statisticamente significativo per l'associazione con il regime FOLFOX4 (26, 27). Anche i dati di combinazione tra chemioterapia adiuvante e Cetuximab sembrano suggerire un effetto sfavorevole, presente nei pazienti KRAS mutati ma anche, seppure in misura non statisticamente significativa, nei pazienti KRAS WT (28).

Quesito 10. E' indicata la valutazione di RAS e BRAF nel setting adiuvante?

La determinazione dello stato mutazionale di RAS e BRAF nel setting adiuvante non è uno standard. Infatti, la biologia molecolare non apporta una migliore conoscenza sui fattori di rischio di recidiva negli stadi III, anche se alcuni studi suggeriscono una prognosi sfavorevole per pazienti con malattia KRAS mutata nei codoni 12 e 13 (**Livello di evidenza 2+**) (2) .

Quesito 11. Sono indicati altre analisi per stimare il rischio di recidiva dei pazienti radicalmente operati?

Le gene signatures non hanno ad oggi valenza nella pratica clinica (29-31).

I pazienti fumatori (**Livello di evidenza 2+**) (32) e sovrappeso (**Livello di evidenza 2+**) (33) hanno un rischio maggiore di ricaduta, quindi è fondamentale praticare una attività di educazione al riguardo.

Si discute attualmente a livello internazionale sul potenziale uso dell'aspirina nel ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente resecati (34), ma pare che il beneficio possa essere limitato ai pazienti con mutazione di PI3KCA: su questo argomento sono in fase di avanzata progettazione studi cooperativi su ampia scala. Inoltre, recenti studi osservazionali sembrano suggerire che un livello adeguato di vitamina D

possa ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente operati (35); gli studi prospettici che risponderanno a questo quesito sono in corso.

Un recente studio retrospettivo (36) ha osservato che il fattore di trascrizione CDX2 può contribuire a selezionare un gruppo di pazienti resecati per tumore intestinale che potrebbero beneficiare della chemioterapia adiuvante. Lo studio riporta che pazienti con neoplasia colica senza espressione di CDX2 avevano un maggior rischio di recidiva a 5 anni sia nel training set (HR 3.44, 95%CI 1.60-7.38, $p=0.002$) che nel set di validazione (HR 2.42, 95%CI 1.36-4.29, $p=0.003$). Inoltre, nei pazienti con stadio II e in quelli con stadio III il vantaggio della chemioterapia adiuvante era particolarmente marcato per i pazienti con malattia CDX2 negativa (test di interazione per beneficio della terapia adiuvante $p=0.02$ stadio II e $p=0.005$ stadio III). Tuttavia questo test immunistochimico non può attualmente essere considerato routinario nella pratica clinica per definire il trattamento.

Quesito 12. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di Oxaliplatino della durata di 3 anziché di 6 mesi? (vedi anche raccomandazione GRADE)

Nel complesso, è possibile prendere in considerazione una durata inferiore di trattamento in una significativa percentuale di pazienti resecati per carcinoma del colon in stadio III, in dipendenza dei fattori di rischio e della via di somministrazione della fluoropirimidina ritenuta più opportuna.

Sono stati pubblicati i risultati dello studio IDEA (38), un'analisi di sei studi randomizzati che ha valutato se la durata della chemioterapia adiuvante con Oxaliplatino e fluoropirimidina per tre mesi (terapia sperimentale) possa essere considerata non inferiore a quella per sei mesi (terapia standard).

Il progetto IDEA ha incluso nel complesso 12.834 pazienti provenienti da sei differenti studi clinici randomizzati (TOSCA, SCOT, IDEA France, C80702, HORG e ACHIEVE)(39-40). Tre di questi studi consentivano il reclutamento anche di pazienti operati per adenocarcinoma del colon in stadio II ad alto rischio (TOSCA, SCOT e HORG) e lo studio inglese (SCOT) includeva anche pazienti con adenocarcinoma del retto.

Il primary endpoint era la DFS intesa come il tempo trascorso dalla randomizzazione alla data di ricaduta, la diagnosi di seconda neoplasia colica o la morte per ogni causa (qualsiasi di questi eventi si fosse presentato per primo).

Considerata la riduzione della tossicità del braccio di trattamento ridotto a tre mesi, nello studio IDEA era stimato accettabile un massimo incremento del rischio di ricaduta del 12%: il margine di non inferiorità era stato stabilito per HR 1.12, con una riduzione massima di DFS a 3 anni del 2.7%.

I risultati dello studio sono stati pubblicati dopo la registrazione del 96% degli eventi pianificati. Gli eventi avversi sono stati significativamente inferiori nel braccio di trattamento sperimentale; in particolare, la neurotossicità di grado 3 o 4 è stata del 3% vs 16% nei pazienti trattati con schema FOLFOX ($p<0.0001$) e del 3% vs 9% nei pazienti trattati con schema XELOX ($p<0.0001$).

L'analisi di efficacia ha dimostrato un tasso di DFS a 3 anni pari al 74.6% nel braccio trattato per tre mesi vs 75.5% nel braccio trattato per sei mesi (HR 1.07, 95%CI 1-1.15); poiché il limite superiore dell'intervallo di confidenza superava il limite di non inferiorità predefinito, lo studio è stato formalmente giudicato negativo non potendosi affermare che il trattamento di minore durata sia non inferiore a quello standard. Tuttavia, in pazienti trattati con la combinazione di Oxaliplatino e fluoropirimidina orale, in particolare nel sottogruppo a minor rischio di ricaduta, la terapia di durata inferiore era sostanzialmente equiefficace e meno tossica rispetto a quella di durata tradizionale.

Interessante sottolineare la differenza nei pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma del colon in stadio pT1-3, pN1 vs quelli in stadio pT4 e/o pN2. Nel primo gruppo la differenza assoluta di DFS a 3 anni era 0.2% (83.1% vs 83.3%; HR 1.01, 95% CI 0.90-1.12); nel secondo gruppo la differenza in DFS a 3 anni era 1.7% (62.7% vs 64.4%; HR 1.12, 95%CI 1.03-1.23). Da notare che nei due gruppi il test di interazione era negativo ($p=0.11$). Vi erano, inoltre, alcune differenze dipendenti dalla modalità di somministrazione della fluoropirimidina, che favorivano il suo utilizzo orale vs quello endovenoso, sebbene i pazienti non fossero randomizzati per il tipo di trattamento ricevuto.

Quesito 13. Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o pN2 (stadio III ad alto rischio) è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di Oxaliplatino della durata di 3 mesi anziché 6 mesi?

No, in pazienti con tumori del colon in stadio III ad alto rischio di ricaduta (pT4 e/o pN2) l'iniziale proposta terapeutica dovrebbe mantenere una durata programmata di sei mesi, in quanto, come detto, in questa popolazione non è stata dimostrata la non inferiorità di efficacia della terapia di durata 3 mesi vs la terapia di durata 6 mesi.

Quesito 14. Nei pazienti con tumore del colon pT1-T3pN1 è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di Oxaliplatino della durata di 3 anziché di 6 mesi?

La terapia per tre mesi può essere considerata una buona opzione in questi pazienti. La analisi combinata IDEA dimostra, come detto, che tre mesi di terapia erano non inferiori a sei mesi di terapia per pazienti con queste caratteristiche, particolarmente se trattati con una combinazione di Oxaliplatino e Capecitabina (XELOX). Questa evidenza era concorde tra gli studi inclusi nella analisi combinata.

Nel complesso (Quesito 13 e 14), i dati suggeriscono anche che sia ragionevole prendere in considerazione una durata del trattamento ridotta (tre mesi) nel caso di insorgenza di tossicità significativa (in particolare neurotossicità) durante la terapia, soprattutto quando la fluoropirimidina è somministrata per via orale (41).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
Moderata	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (4-8)	Positiva debole
Alta	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, pT4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- Oxaliplatino). (7)	Positiva debole
Alta	Tutti i pazienti in stadio III (ogni pT, pN1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante (11-20).	Positiva forte
Alta	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX, e lo schema XELOX. In pazienti con migliore prognosi e/o con ridotto performance status e/o anziani (>70aa) sono valide alternative: Capecitabina oppure 5Fluorouracile + acido folinico in regime infusione e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi. (11-20)	Positiva forte
Alta	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (26-28).	Negativa forte
Alta	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (28).	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSI senza fattori di rischio può essere eseguito esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo. (9,10,37)	Positiva forte
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSS senza fattori di rischio può essere valutata una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine. (9,10,37)	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon in stadio III nel loro complesso una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione; essa potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati sulla base del livello di rischio in relazione allo stadio e dello specifico regime da utilizzare, previa completa condivisione con il paziente (38).	Negativa debole
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon pT1-3 pN1 può essere presa in considerazione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi (38).	Positiva debole
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o pN2 una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione. Il trattamento può essere interrotto precocemente o depotenziato in caso di insorgenza di tossicità inaccettabile (38).	Negativa forte

Vedi cap 11 “raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE”

References

- Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877.
- Yoon HH, Tougeron D, Shi Q et al. KRAS Codon 12 and 13 Mutations in Relation to Disease-Free Survival in BRAF-Wild-Type Stage III Colon Cancers from an Adjuvant Chemotherapy Trial (N0147 Alliance). *Clin Cancer Res* 2014 Jun 1;20(11):3033-43
- Zheng Z, Jemal A, Lin CC et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015; Feb 6;107(3)
- Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419.
- Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 516-517.
- Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 515-516.
- van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist* 2014, 19: 433-436.
- Shi Q, Andre T, Grothey A et al. Comparison of outcomes after fluorouracil-based adjuvant therapy for stages II and III colon cancer between 1978 to 1995 and 1996 to 2007: evidence of stage migration from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013, 31: 3656-3663.
- Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29: 1261-1270.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28: 3219-3226.
- Andre T, Quinaux E, Louvet C et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3732-3738.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.

14. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450.
15. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553-3559.
16. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
17. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. 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* 2007; 25: 2198-2204.
18. Andre 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.
19. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
20. André T, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4176-87
21. Haller DG, Taberero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471.
22. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456-3461.
23. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117-3125.
24. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674-680.
25. Peixoto RD, Kumar A, Speers C et al. Effect of delay in adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14(1):25-30.
26. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012, 13: 1225-1233.
27. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 29: 11-16.
28. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 307: 1383-1393.
29. Tsai WS, Hsieh PS, Yeh CY et al. Impact of chemotherapy-related prognostic factors on long-term survival in patients with stage III colorectal cancer after curative resection. *Int J Clin Oncol* 18: 242-253.
29. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 29: 4620-4626.
30. Barrier A, Boelle PY, Roser F et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4685-4691.
31. Wang Y, Jatko T, Zhang Y et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1564-1571.
32. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA et al. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2013, 31: 2016-2023.
33. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013, 119: 1528-1536.
34. Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: 345.
35. Mohr SB, Gorham ED, Kim J et al. Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148: 239-244.
36. Dalerba et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Jan 21;374(3):211-22
37. Hong et al. The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. *EJC* 2012, 48 (8) 1235 -1243
38. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 ;378(13):1177-1188.
39. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1478-1485
40. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):562-578. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30093-7.
41. Sobrero A, Grothey A, Iveson T, et al. The hard road to data interpretation: 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer? *Ann Oncol*. 2018; 29(5):1099-1107

9. Follow-Up e Survivorship ([figura 2](#))

Un percorso di follow-up post-trattamento ha la finalità di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente reseccabile, identificare seconde neoplasie e rilevare le possibili sequele precoci e tardive delle cure ricevute.

A causa della eterogeneità degli studi condotti in tale ambito, non è possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso. Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni (1-3), pertanto le tempistiche dei controlli (4-6 mesi per i primi 3 anni; 6 mesi nei due anni successivi) e la durata complessiva del programma di follow-up (5 anni) sono state definite sulla base di tali evidenze. Tale indicazione è supportata anche da una analisi retrospettiva condotta su un ampio campione di oltre 20.000 pazienti che sottolinea come l'aspettativa di vita dei pazienti trattati per una neoplasia colo rettale non metastatica e in assenza di recidiva, sia vicina a quella della popolazione generale dopo 3 anni e sostanzialmente sovrapponibile a 5 anni, indipendentemente da stadio, sesso, età (4).

Tuttavia, poiché l'incidenza di un secondo tumore del colon-retto primario presenta un rischio cumulativo crescente del 3% ogni 6 anni, un programma personalizzato di screening per seconde neoplasie intestinali deve essere proseguito ad intervalli regolari oltre i 5 anni (5) (**Livello di evidenza 1+**).

Il tema delle modalità con cui eseguire il follow-up dopo chirurgia, è stato oggetto di vari studi che, essendo sottodimensionati dal punto di vista statistico e antecedenti all'introduzione nella pratica clinica di trattamenti efficaci (quali LOHP, CPT-11, anti-EGFR e anti VEGF) e alla diffusione della chirurgia delle metastasi epatiche, non sono stati singolarmente in grado di dare delle risposte definitive sul quesito (6-12). Uno degli studi più interessanti in quest'ambito ha valutato l'impatto della determinazione del CEA (ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per il secondo anno e successivamente ogni anno) e della TC (eseguita a 12 e 24 mesi) sull'individuazione di recidive e sulla sopravvivenza globale. Dei 155 pazienti che hanno manifestato una ripresa di malattia, il 58% era asintomatica (39% rilevata con sola TC, 35% con il solo rialzo del CEA, e il 16% con la combinazione di entrambi). Solo il 10% delle recidive asintomatiche sono state rilevate con mezzi diversi da TC o CEA. L'attuazione del programma di follow-up proposto, ha consentito una anticipazione della diagnosi di recidiva di 6.8 mesi rispetto al braccio di controllo che non aveva esami pianificati. Particolarmente interessanti, visto il significativo vantaggio in sopravvivenza, i risultati ottenuti nei pazienti in cui l'identificazione della recidiva asintomatica avveniva mediante TC. Significativo nei pazienti con diagnosi di recidiva asintomatica anche il maggior numero di resezioni curative (13).

Anche uno studio Olandese che valutava l'utilità del dosaggio intensivo del CEA ogni 2 mesi attuando esami strumentali al suo rialzo, ha documentato come con questa strategia sia possibile identificare precocemente un maggior numero di recidive di malattia trattabili con intento curativo (14). L'utilità del follow-up intensivo nell'identificazione precoce delle recidive è infine confermata anche da un recente studio Italiano randomizzato dove si sottolinea come la più precoce identificazione delle recidive non impatti però sulla sopravvivenza (15).

Nel tentativo di superare i limiti dei singoli studi, negli anni sono state anche eseguite 5 meta-analisi che in sintesi concludono a favore dell'opportunità di un follow-up intensivo rivelatosi in grado di ottenere una riduzione significativa del rischio di morte (indipendentemente dalla causa) (5,6,16,17).

La meta-analisi più recente e completa include 11 studi randomizzati valutati su vari parametri di outcome, e anch'essa supporta l'impiego di un follow-up "intensivo". In sostanziale accordo con quanto descritto dalle precedenti meta-analisi, si conclude che l'impiego di tale strategia consente una più precoce identificazione della recidiva asintomatica, una maggiore probabilità di chirurgia radicale della recidiva e un miglioramento della sopravvivenza globale (HR 0.75, CI 0.66-0.86), sebbene tale vantaggio non sia chiaramente dimostrato sulla mortalità specifica per neoplasia (18).

Sulla base di tali evidenze, dunque, si può affermare che l'impiego di un follow-up "intensivo" (modalità e tempistiche ideali non sono però chiarite in maniera definitiva) si traduce in una verosimile riduzione del rischio di morte del 20-33% con un beneficio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 7-13% (5,6,11,17,19,20) (**Livello di evidenza 1++**). Al momento, non ci sono prove per l'uso di routine di risonanza magnetica o di PET nelle strategie di follow-up. Loro ruolo dovrebbe essere relegato come esame secondario di fronte a comparsa di nuovi sintomi, alterazione del marcatore o immagini TC non dirimenti (21).

I dati sopra riportati sono stati ricavati prevalentemente da studi condotti su pazienti in stadio II e III. Non vi sono dati disponibili per determinare con certezza le raccomandazioni per la sorveglianza post-trattamento nei pazienti sottoposti a resezione per tumore colon retto stadio I.

In questi pazienti visto il rischio di ricaduta estremamente limitato (oltre il 95% dei casi è destinato alla guarigione con la sola chirurgia), è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici.

Una corretta strategia endoscopica (che sia adatta ovviamente anche per lo stadio II e III) è quella di effettuare la prima colonscopia ad un anno dal trattamento e qualora l'esito sia nella norma, le colonscopie successive potranno essere eseguite una volta ogni tre o cinque anni. Intervalli di controllo endoscopico più brevi possono essere indicati se l'età, la storia familiare, o i test genetici depongono per un sospetto di Sindrome di Lynch o di poliposi adenomatosa familiare (22).

Ancor più complesse ed impegnative sono le decisioni sullo screening e la sorveglianza di tumori del colon retto negli anziani. La decisione sull'opportunità o meno di raccomandare l'esecuzione del follow-up in un paziente anziano richiede una valutazione individuale che va al di là della sola età ma deve considerare invece i rischi e i benefici per ciascun paziente in base al loro stato di salute complessivo.

La decisione di fermare la sorveglianza endoscopica dovrebbe dipendere dal fatto che l'aspettativa di vita del singolo paziente e la probabilità di trovare un adenoma avanzato o un secondo tumore del colon retto giustifichi il rischio ed il disagio dell'endoscopia periodica. Almeno alcuni dati retrospettivi suggeriscono una bassa incidenza di rilevamento di secondo tumore del colon retto e, invece, un tasso relativamente alto di ospedalizzazione post-intervento tra i pazienti anziani rispetto ai soggetti più giovani. In uno studio retrospettivo di coorte di 27.763 pazienti ≥ 50 anni di età (4834 età ≥ 75 anni) sottoposti a colonscopia di sorveglianza per una storia di tumore del colon retto o di polipi adenomatosi, l'incidenza di secondi tumori del colon o del retto tra i pazienti anziani era significativamente inferiore a quella individui di giovani (0,24 vs 3,61). Inoltre, dopo aggiustamento per comorbidità, sesso e razza, l'età avanzata così come la presenza di un punteggio Charlson > 2 sono risultati associati in modo indipendente ad un rischio significativamente più elevato di ospedalizzazione post-intervento ([OR] 1,28, 95% CI 1,07-1,53) (23).

Quindi il più alto rischio di ospedalizzazione post-intervento e l'impatto delle comorbidità dovrebbero essere prese in considerazione nel valutare i relativi rischi e benefici della colonscopia periodica sorveglianza.

Il discorso sulla sorveglianza nei pazienti con fragilità va evidentemente anche esteso anche al di là delle indagini endoscopiche individualizzando ad esempio l'utilizzo di CEA, TC e ecografia addome sulla base delle specifiche problematiche del paziente e sulle ipotetiche possibilità di cura in caso di recidiva. Per pazienti con fragilità conclamata il monitoraggio clinico più opportuno appare quello a carico del MMG con l'esecuzione di esami strumentali effettuabili alla comparsa del sintomo (24) (**Livello di evidenza 4**).

Un ulteriore tema che richiede di essere trattato è quello delle modalità di follow-up dopo resezione di metastasi epatiche o polmonari con intento curativo. Seppure da un'ampia analisi retrospettiva condotta sui dati del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) non emergano chiare indicazioni in merito a frequenza e tipologia di indagini da utilizzare (**Livello di evidenza 2++**), sulla base di una recente analisi retrospettiva condotta c/o il Memorial Sloan Kettering Cancer Center su 952 pazienti, che mostra che il 27% delle recidive di carcinoma del colon-retto viene trattato con intento curativo e che il 25% di questi pazienti resta libero da malattia a 36 mesi, è ragionevole prospettare per questa tipologia di pazienti un programma di sorveglianza simile a quello impiegato negli stadi II e III (25,26).

Il periodo successivo al completamento delle cure attive (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) è un momento di transizione dove tradizionalmente si tende a focalizzare l'attenzione sulle indagini volte a identificare una possibile recidiva di malattia.

Tuttavia emerge sempre più l'esigenza di integrare il follow-up con dei veri e propri programmi di cura individuali che includano anche il monitoraggio degli effetti collaterali tardivi dei trattamenti, le modificazioni dello stato di benessere, le possibili necessità di interventi riabilitativi, la gestione degli aspetti sociali e psicologici e la prevenzione di secondi tumori.

Diversi modelli e strumenti sono stati proposti per rispondere alle complesse esigenze di assistenza sanitaria dei cosiddetti "cancer survivors" attraverso una migliore integrazione tra assistenza primaria gestita dal medico di medicina generale e le cure specialistiche oncologiche.

In ambiente anglosassone tali programmi vengono definiti *survivorship care plan*. L'obiettivo è quello di integrare sulla base delle evidenze scientifiche le articolate e variabili necessità che il paziente sviluppa dopo la diagnosi e la cura della neoplasia.

Nello specifico per le neoplasie del colon-retto le sequele tardive che meritano la maggiore attenzione sono rappresentate dalla diarrea cronica, dall'incontinenza, dalla tossicità neurologica periferica, dalle seconde neoplasie intestinali e dalle disfunzioni sessuali. Sono pertanto necessari interventi volti a sensibilizzare su tali aspetti gli operatori coinvolti nella sorveglianza (oncologi, gastroenterologi, medici di medicina generale) in modo da consentirne un'adeguata e precoce gestione. Il clinico può inoltre contribuire a modificare eventuali abitudini comportamentali errate e potenzialmente rischiose.

Non va infatti sottovalutato che alcune caratteristiche riguardanti lo stile di vita, come la cessazione del fumo, il mantenimento di un corretto indice di massa corporea (BMI), un'attività fisica regolare e alcune scelte alimentari, possono ridurre il rischio di sviluppare nuovi tumori e contribuire alla riduzione del rischio di ricaduta.

Uno studio retrospettivo dell'NSABP ha infatti mostrato nei pazienti con un BMI ≥ 35 Kg/mq un aumento del rischio di ripresa di malattia e di morte (26). Nello studio prospettico CALGB 89803 condotto su circa 1000 pazienti con diagnosi di carcinoma del colon in stadio III si è osservato che una regolare attività fisica aerobica riduce la mortalità specifica per il cancro colon-rettale e la mortalità globale. Lo stesso studio suggerisce che una dieta bilanciata, ricca di frutta, vegetali, carni bianche, pesce e minore apporto di carne rossa, grano e zuccheri raffinati, potrebbe associarsi anch'essa ad una riduzione del rischio di recidiva (28). L'utilità dell'attività fisica è sottolineata anche da altri studi e supportata da alcune metanalisi (29,30).

In sintesi aumentare l'intensità e la durata dell'attività fisica, limitare il consumo di carne rossa, consumare i livelli raccomandati di calcio, garantire un sufficiente apporto di vitamina D, mangiare più frutta e verdura, e di evitare il consumo di alcol in eccesso e mantenere un peso corporeo adeguato sono tra le principali raccomandazioni utili per ottenere non solo una riduzione del rischio di recidiva di carcinoma del colon retto ma anche di comorbidità che possono avere un impatto negativo sulla sopravvivenza (31).

Un tema di fondamentale importanza riguarda lo screening per l'individuazione di secondi tumori. È bene sottolineare la necessità di non trascurare i consueti programmi di screening nella popolazione con una pregressa diagnosi di carcinoma del colon. In un studio Canadese è stato infatti evidenziato come in tale popolazione i programmi di screening per carcinoma della mammella vengano attuati in maniera meno rigorosa rispetto a quanto attuato nella popolazione generale (32).

I pazienti che hanno avuto una diagnosi di carcinoma del colon-retto dovrebbero essere sottoposti a programmi di screening appropriati che considerino storia familiare, trattamenti ricevuti e fattori di rischio del singolo paziente.

Diversi studi riportano un aumento significativo del rischio di secondi tumori dello stomaco, intestino tenue, colon, del retto, del rene, della vescica, prostata, tiroide, mammella, corpo dell'utero, dell'ovaio, cervello e tumori della vescica nei pazienti con storia di tumore personale del colon retto.

L'incidenza di un secondo tumore del colon e del retto è inoltre significativamente aumentata negli uomini con diagnosi di un primo tumore colo-rettale prima dell'età di 60 anni.

Analogamente le donne con diagnosi di un primo tumore colo-rettale prima dell'età di 65 anni hanno un aumento significativo del rischio di sviluppare un successivo tumore del colon

Inoltre alle donne con diagnosi di cancro del colon-retto prima dell'età di 65 anni l'incidenza di un secondo tumore del collo dell'utero, corpo dell'utero e dell'ovaio è significativamente maggiore (33).

In questa popolazione, al di fuori di situazioni specifiche, va comunque promossa l'adesione ai programmi di screening sul nostro territorio (mammella, cervice dell'utero, colon-retto).

Uno degli obiettivi che andrà sviluppato nel prossimo futuro è quello di creare dei programmi di sorveglianza individualizzata (quello che in ambito anglosassone viene definito *survivorship care plan*) che deve rappresentare un documento personalizzato dove, sulla base delle specifiche caratteristiche della neoplasia e delle cure ricevute, lo specialista oncologo sia in grado di definire e trasmettere al medico di Medicina Generale un programma di sorveglianza complessivo che comprenda dettagliate informazioni non solo sul rischio di ricaduta ma anche in merito alla prevenzione, identificazione e gestione delle possibili sequele tardive legate alla malattia e al suo trattamento.

Quesito 1

L'utilizzo di un programma di follow-up "intensivo" è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto, rispetto all'esecuzione di indagini alla comparsa di sintomi?

I primi dati solidi a supporto di un follow-up intensivo derivano da una metanalisi di 5 studi clinici randomizzati pubblicata nel 2002 (12). L'analisi condotta su un campione di 1342 pazienti reclutati in 5 studi ha mostrato che l'impiego di un follow-up intensivo durante il programma di follow-up era in grado di ridurre la mortalità correlata al cancro del 9-13% e questo nonostante lo scarso impiego di chirurgia delle metastasi epatiche e degli efficaci regimi chemioterapici attuali.

Va sottolineato come lo studio evidenziasse un tempo medio di anticipazione della diagnosi di recidiva di 8,5 mesi ($p < 0.001$).

Questi iniziali dati sono stati più volte confermati anche se a tutt'oggi non risulta ancora chiaro cosa si debba intendere per follow-up intensivo.

La più recente analisi in merito all'utilità del follow-up intensivo è quella pubblicata da Pita Fernandez et al. nel 2015 (18). Questa metanalisi condotta su ben 11 studi pubblicati sino al 2014 e che hanno reclutato 4055 pazienti, conferma che l'impiego di un follow-up intensivo è in grado di migliorare la sopravvivenza [HR = 0.75; 95% CI 0.66–0.86] e consente inoltre di aumentare la probabilità di identificare una ripresa di malattia asintomatica (RR = 2.59; 95% CI 1.66–4.06), di offrire una possibilità di chirurgia curativa sulle metastasi (RR = 1.98; 95% CI 1.51–2.60), e di migliorare la sopravvivenza dopo la diagnosi di ripresa (RR = 2.13; 95% CI 1.24–3.69). La strategia intensive comporta anche una anticipazione media della diagnosi di ripresa di 5.23.

Va comunque sottolineato che questo approccio non comporta un significativo miglioramento della sopravvivenza correlate a cancro.

Resta comunque da chiarire cosa vada inteso per follow-up intensivo anche alla luce di due recenti studi. Il primo pubblicato su JAMA nel 2014 (13) confermando l'utilità del follow-up intensivo evidenzia come risultati simili siano ottenibili con impiego di CEA o TC e che l'impiego combinato dei due non offre vantaggi significativi. Il secondo studio pubblicato su Annals of Oncology nel 2016 (15) documenta come anche un utilizzo limitato di colonscopia, ecografia addome e rx torace non modifichi la sopravvivenza rispetto ad una strategia di follow-up clinico-strumentale più intensa.

Un recente ampio studio retrospettivo condotto in ambito Statunitense su dati di registro e pubblicato su JAMA, mette in dubbio l'utilità di un follow-up intensivo sia in termini di tempo all'identificazione della ricaduta, tasso di reseccabilità e sulla sopravvivenza globale. La complessa metodologia utilizzata, il criterio non chiaro di "intensività", influenzano negativamente la possibile trasferibilità clinica di tale analisi (34).

In conclusione i limiti della letteratura scientifica in tale ambito restano grandi data l'eterogeneità degli studi e le significative modifiche degli standard di cura del carcinoma del colon retto occorse negli ultimi 10 anni. Restano pertanto ancora da chiarire molteplici aspetti chiave tra cui: la modalità ideale del follow-up da eseguire, la riproducibilità nel contesto terapeutico attuale dei risultati sopra riportati, il reale impatto economico complessivo di tali strategie.

Quesito 2

Il dosaggio ogni 3-4 mesi del CEA nei primi 3 anni e ogni 6 mesi nei successivi 2 anni, nel carcinoma del colon-retto, comporta un beneficio in termini di sopravvivenza e di diagnosi precoce di recidiva ?

La risposta più solida a questo quesito deriva dallo studio di Pita Fernandez S et al. pubblicato su Annals Oncology nel 2015 (18).

Si tratta di una revisione sistematica e metanalisi, condotta su 4055 pazienti valutati in 11 studi randomizzati, al fine di comparare l'efficacia di diverse strategie di follow-up nei pazienti operati radicalmente per carcinoma del colon-retto non metastatico. L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare il beneficio che si può ottenere applicando diverse strategie di follow-up per 5 anni (strategie di follow-up intensivo vs follow-up meno intensivo o nessun follow-up) in termini di sopravvivenza globale e tumore-correlata, diagnosi precoce di recidiva e di recidiva asintomatica, chirurgia radicale sulla recidiva e sopravvivenza post-recidiva operata. I pazienti sottoposti a follow-up intensivo nella maggior parte degli studi analizzati in questa metanalisi, hanno effettuato il dosaggio del marcatore CEA ogni 3-4 mesi per i primi 2 anni e ogni 6 mesi per i successivi 3 anni (in due studi il CEA è stato dosato ogni 3 mesi per 5 anni e in uno studio ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per il secondo anno e ogni 12 mesi per i successivi 3

anni). Nel gruppo di controllo (follow-up meno intensivo o nessun follow-up), in alcuni studi il dosaggio del CEA è stato eseguito con la stessa cadenza del gruppo di follow-up intensivo, in altri studi ogni 6-12 mesi, in altri non è stato effettuato.

La metanalisi ha evidenziato un significativo miglioramento in sopravvivenza globale [HR 0.75; 95% CI 0.66–0.86] nei pazienti sottoposti a strategia di follow-up intensivo con dosaggio del marcatore CEA più frequente rispetto al gruppo con follow-up meno intensivo o nessun follow-up. Inoltre lo studio ha dimostrato nel gruppo con follow-up intensivo sia una maggiore probabilità di diagnosi precoce di recidiva asintomatica [RR 2.59; 95% CI 1.66– 4.06] con un minor tempo per la diagnosi di recidiva (media –5.23 months; 95% CI –9.58 –0.88), sia una maggiore probabilità di chirurgia radicale sulla recidiva (RR = 1.98; 95% CI 1.51–2.60), con una maggior sopravvivenza post-recidiva operata (RR 2.13; 95% CI 1.24–3.69). Tra i 2 gruppi di follow-up non sono emerse differenze statisticamente significative nel numero totale di recidive o nella mortalità correlata a tumore.

Questo studio ha la limitazione dell'eterogeneità degli studi inclusi. Ci sono differenze nella popolazione, nello stadio TNM di malattia e nel grado di infiltrazione tumorale, nelle strategie di follow-up (ad esempio in alcuni studi il dosaggio del CEA è effettuato con la stessa cadenza in entrambi i gruppi di follow-up “sperimentale con follow-up intensivo” vs “controllo con follow-up meno intensivo”). Nella maggior parte degli studi il metodo di randomizzazione non è descritto in dettaglio e tutti gli studi sono aperti e non in doppio cieco.

Inoltre nello studio FACS incluso in questa metanalisi (13), non è emerso un vantaggio di sopravvivenza globale dal follow-up intensivo, analogamente a quanto riportato in uno studio italiano (15). In quest'ultimo studio si segnala che la cadenza del dosaggio del CEA ogni 4 mesi per i primi 2 anni e ogni 6 mesi per i successivi 3 anni, non differisce tra gruppo sperimentale di follow-up intensivo e gruppo di controllo con follow-up meno intensivo.

Quesito 3

La ripetizione di colonscopia in pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia “colon indenne” indicata a distanza di 1 anno dall'intervento, dopo 3 anni dall'intervento in assenza di adenomi e ogni 5 anni consente la diagnosi precoce di recidiva locale o tumori metacroni e comporta un vantaggio in sopravvivenza?

Il tema della sorveglianza endoscopica dopo resezione del colon viene estesamente analizzato nella revisione sistematica pubblicata su *Gastroenterology* nel 2016 da Kahi et al. L'analisi ha previsto una revisione di 31 studi clinici in cui sono stati arruolati 15803 pazienti (22).

Tra gli obiettivi vi era quello di dimostrare il ruolo della colonscopia effettuata dopo 1, 3 e 5 anni dall'intervento chirurgico nella diagnosi precoce di recidiva anastomotica o di tumori metacroni e nel determinare un vantaggio in sopravvivenza globale o tumore correlata in pazienti con carcinoma del colon retto operato e in casi selezionati di tumori in stadio IV. In questa revisione vengono inoltre menzionati tre studi clinici in corso (COLOFOL, GILDA e PRODIGE13) potenzialmente in grado di chiarire meglio l'impatto e la frequenza delle indagini di follow-up nel carcinoma del colon retto sui vari obiettivi (sopravvivenza e diagnosi di recidiva o tumori metacroni).

Questa revisione analizza anche gli 11 studi valutati nella metanalisi di Pita-Fernandez et al. (18). Viene dimostrato che la colonscopia vs. nessun esame endoscopico nel follow-up di pazienti operati per carcinoma del colon retto comporta un vantaggio in sopravvivenza globale, tuttavia la frequenza di esecuzione della colonscopia (annuale o più frequente) non impatta sulla sopravvivenza.

Anche nello studio di Rosati G. et al. (15) non è dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nel gruppo di pazienti sottoposti a follow-up intensivo con colonscopia annuale rispetto al braccio di controllo con colonscopia a 12 e 48 mesi nei primi 5 anni.

In molti studi inclusi in questa revisione viene inoltre sottolineato il ruolo della colonscopia nella diagnosi precoce di tumori del colon-retto metacroni asintomatici (in stadio TNM: I o II), suscettibili di chirurgia con intento curativo.

Sebbene la cadenza corretta del follow-up endoscopico non sia definita negli studi clinici randomizzati, molti studi riportano un incremento di incidenza di tumori metacroni entro pochi anni dalla chirurgia. Negli studi inclusi in questa revisione si sono verificati 253 casi di tumori metacroni diagnosticati con colonscopia (1.6%) su 15803 pazienti, di cui il 30% entro i primi 2 anni dalla chirurgia. Oltre 2/3 di questi tumori era

asintomatico. Una limitazione è che molti di questi studi hanno potenzialmente incluso i pazienti affetti da sindrome di Lynch e questo può aver incrementato il tasso di tumori metacroni precoci.

In sintesi seppure l'intervallo ideale tra le colonscopie non è a tutt'oggi identificato, sulla base delle solide evidenze derivate da studi prospettici e dati di registro, si può concludere che la maggior parte delle recidive e seconde neoplasie metacrone avviene nei primi 2-3 anni successivi alla chirurgia. E' pertanto ragionevole intensificare il programma di follow-up endoscopico in tale periodo. Sulla base delle medesime osservazioni, data l'attenuazione del rischio con il passare degli anni, è ragionevole dopo i primi 2-3 anni eseguire una colonscopia ogni 5 anni da interrompere solo quando vengano meno le condizioni per poter prospettare al paziente un programma chirurgico con finalità curative

Quesito 4

L'esecuzione di TC torace addome con mdc ogni 6-12 mesi nei primi 3-5 anni in funzione del rischio nel carcinoma del colon-retto operato comporta un beneficio in termini di sopravvivenza globale e di diagnosi precoce di recidiva?

Lo studio principale che valuta il ruolo della TC è quello pubblicato su JAMA nel 2014 da Primrose et al. (13). Si tratta di uno studio randomizzato in cui sono stati valutati 1202 pazienti con carcinoma del colon-retto operato, arruolati in 39 Ospedali della Gran Bretagna. I pazienti sono stati assegnati a 1 di 4 gruppi corrispondenti a 2 diverse strategie di follow-up: monitoraggio con solo TC (299 pazienti), CEA+TC (302 pazienti), solo CEA (300 pazienti) o follow-up minimale (301 pazienti) ossia in quest'ultimo gruppo sono stati arruolati i pazienti sottoposti ad accertamenti diagnostici solo alla comparsa di sintomi. I primi 2 gruppi corrispondevano al programma di follow-up intensivo mentre il gruppo 3 e 4 al follow-up meno intensivo. La TC torace-addome-pelvi con mdc nel gruppo di follow-up intensivo veniva eseguita ogni 6 mesi per i primi 2 anni, quindi annualmente per i successivi 3 anni. Nel gruppo di controllo la TC veniva eseguita opzionalmente a 12-18 mesi in base a giudizio clinico. Dei 199 pazienti che hanno manifestato una ripresa di malattia, il 19.1% (57 pazienti) è stata rilevata con la sola TC, il 19% (57 pazienti) con il solo rialzo del CEA, e il 15.9% (48 pazienti) con la combinazione di entrambi). Lo studio ha dimostrato un maggior numero di recidive diagnosticate precocemente e quindi trattate con chirurgia a intento curativo nel gruppo di follow-up intensivo (solo TC o CEA+TC), tuttavia senza mostrare un significativo vantaggio dalla combinazione CEA + TC. La maggior parte delle recidive di questo studio è stata comunque identificata mediante l'impiego della TC. Una limitazione di questo studio è l'ampiezza del campione che non consente di acquisire dati precisi per la stima della sopravvivenza in funzione del follow-up intensivo vs. minimale.

Una conferma del ruolo della TC nella diagnosi di recidiva è supportato anche dalla metanalisi di Pita Fernandez et al. (18). Questo studio ha sottolineato l'importanza di un follow-up intensivo nell'incremento di sopravvivenza globale (mortalità 25.8% vs. 29.1%, HR 0.75; 95% CI 0.66-0.86), e nella diagnosi precoce di recidiva asintomatica (RR 2.59; 95% CI 1.66-4.06) suscettibile di resezione curativa. L'attuazione del programma di follow-up proposto, ha consentito un'anticipazione della diagnosi di recidiva di 5.2 mesi rispetto al braccio di controllo che non aveva esami pianificati. Particolarmente interessanti, visto il significativo vantaggio in sopravvivenza, i risultati ottenuti nei pazienti in cui l'identificazione della recidiva asintomatica avveniva mediante TC. Nella maggior parte degli studi analizzati in questa metanalisi, i pazienti nel gruppo di follow-up intensivo sono stati sottoposti a TC torace addome pelvi con frequenza maggiore rispetto al gruppo di controllo in cui la TC non è stata eseguita oppure effettuata alla comparsa di sintomi. Una limitazione è la disomogeneità della cadenza con cui i pazienti sono stati sottoposti a TC nei 2 gruppi di follow-up.

La revisione sistematica di Meyerhardt et al. pubblicata su J Clin Oncol 2013 (20) sostiene il vantaggio in termini di sopravvivenza globale e diagnosi di recidiva nel gruppo di pazienti che ha effettuato TC annualmente per 3 anni o nei pazienti ad alto rischio nei quali va considerata l'esecuzione di TC ogni 6-12 mesi nei primi 3 anni di follow-up.

Quesito 5

Nei pazienti con tumore del colon-retto operati vi è indicazione a utilizzare la FDG-PET nel programma di follow-up?

In ambito scientifico il ruolo della FDG PET come alternative al follow-up standard intensivo o come integrazione dello stesso non è stato adeguatamente indagato.

Solo uno studio randomizzato ha affrontato questo argomento peraltro su un campione di 130 pazienti.

Lo studio pubblicato su British Journal of Cancer nel 2008 da Sobhani et al. (21) ha confrontato un programma di follow-up con TC a 9 e 15 mesi dalla chirurgia (n=65) con l'impiego di TC + FDG-PET eseguite con la medesima tempistica (n=65).

L'obiettivo era quello di valutare accuratezza della metodica e impatto su mortalità e strategia di cura. Lo studio è stato interrotto anticipatamente nel 2004.

I risultati osservati mostrano un vantaggio a favore della FDG-PET nell'identificare anticipatamente una ripresa di malattia (12.1±4.1 vs 15.4±6 mesi; p=0.01).

Questo ha comportato un'anticipazione dell'avvio della cura non statisticamente significativo (14.8±4.1 vs. 17.5 ±6.0 mesi, p=0.09). La frequenza di una chirurgia curativa sulle metastasi è risultata maggiore nel braccio PET (43.8% vs. 9.5%, p<0.01). Sensibilità e specificità della metodica sono risultate rispettivamente del 100% e 96%.

Queste evidenze per quanto interessanti derivano da uno studio di piccole dimensioni e interrotto anticipatamente e non posso in alcun modo essere ritenute sufficienti a sostenere l'impiego della FDG -PET nel programma di follow-up dei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto.

Diverso è il discorso a fronte di rialzo del CEA e/o comparsa di sintomi suggestivi di ripresa di malattia e negatività delle metodiche di imaging di primo livello (TC torace-addome-plevi con mdc, Rx torace, ecografia addome, colonscopia) dove esistono evidenze della sua utilità della PET come esame di II livello, argomento discusso in altro capitolo.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel carcinoma del colon è indicato l'impegno di un programma di follow-up "intensivo" dimostratosi in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto all'esecuzione di indagini solo alla comparsa dei sintomi	Positiva forte
Alta	La durata del follow-up è di 5 anni periodo entro il quale si manifestano circa il 95% delle recidive	Positiva forte
Alta	Un adeguato programma di follow-up prevede: <ul style="list-style-type: none"> - Esame Clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i due anni successivi - CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi - Colonscopia: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino - TC Torace-Addome con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. - Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità 	Positiva forte
Bassa*	Se il CEA è elevato alla diagnosi, va ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione	Positiva forte
Bassa*	La colonscopia nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo dell'intestino, deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento.	Positiva forte
Moderata	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda la sola colonscopia	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole
Bassa*	Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi.	Negativa forte
Bassa*	Raccomandabile integrare il follow-up con strumenti che consentano il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali tardivi e delle problematiche psicologiche e sociali che possono emergere alla fine del percorso di cura.	Positiva debole
Bassa*	Promuovere il rispetto dei programmi di screening attuati nella popolazione generale (neoplasia della mammella, della cervice uterina e (secondo) tumore del colon-retto).	Positiva debole
Bassa*	Integrare il Medico di Medicina Generale nel programma di follow-up con specifico coinvolgimento nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali di paziente e dei familiari.	Positiva debole

*Opinione del panel

References

- Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 756-761.
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 20;27(6):872-7.
- Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and > 5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *Surg Oncol*. 2013;108(1):9-13.
- Renfro LA, Grothey A, Kerr D et al. Survival following early-stage colon cancer: an ACCENT-based comparison of patients versus a matched international general population dagger. *Ann Oncol* 2015, 26: 950-958.
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
- Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626.
- Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669.
- Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433.
- Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 311: 263-270.
- Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep;41(9):1188-96.
- Rosati G, Ambrosini G, Barni S et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):274-80.
- Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119-124.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.

18. Pita Fernandez S, Alhayek Ai M, et al. GMCe. Intensive follow up strategies improve outcome in non metastatic colorectal cancer patient after curative surgery: a systematic review and meta-analysis *Ann Oncol* 2015; 26: 644-656.
19. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200.
20. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2013, 31: 4465-4470.
21. Sobhani I, Tired E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2008 Mar 11;98(5):875-80.
22. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(3):758-768
23. Day LW, Kwon A, Inadomi JM, et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2011, 74: 885-896.
24. Castells A. Postoperative surveillance in non metastatic colorectal cancer patients: yes, but. *Ann Oncol* 2015; 26: 615-617.
25. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013, 154: 256-265.
26. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2761-71
27. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 15;98(22):1647-54. 886
28. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3535-41.
29. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):876-85893
30. Wu W, Guo F, Ye J, et al. Pre- and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):52095-52103.
31. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012, 62: 30-67.
32. Corkum M, Hayden JA, Kephart G, et al. Screening for new primary cancers in cancer survivors compared to non-cancer controls: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2013, 7: 455-463.
33. Evans HS, Moller H, Robinson D, et al. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002; 50: 647-652.
34. Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of recurrence in Patients With Colorectal Cancer. *JAMA*. 2018; 319:2104-2115.

10. Trattamento della malattia avanzata ([figura 3a](#) – [figura 3b](#))

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso localmente da rendere impossibile la realizzazione di un intervento con intento curativo.

Circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta una malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà una malattia avanzata.

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

- Guarigione (possibile solo in un numero limitato di casi)
- Prolungamento della sopravvivenza
- Palliazione dei sintomi
- Miglioramento della qualità della vita
- Ritardo della progressione della malattia
- Riduzione delle dimensioni della neoplasia

È possibile identificare 4 principali scenari clinici con 4 possibili diversi approcci:

- Pazienti con malattia limitata e resecabile → intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria,
- Pazienti con malattia limitata ma non resecabile → uso di terapie ad alta percentuale di risposta per “convertire” la malattia a resecabile (concetto di “conversion therapy”),
- Pazienti sintomatici con qualità di vita e prospettive di sopravvivenza compromesse dalla malattia (situazione palliativa) → uso di terapie che consentano un rapida riduzione di massa tumorale,
- Pazienti asintomatici (situazione palliativa) → uso di una strategia che preveda un trattamento sequenziale con i vari farmaci a disposizione con attenzione alla tossicità (concetto di “continuum of care”). In pazienti in tale setting in buone condizioni generali non deve comunque essere escluso il trattamento

chemioterapico piu' attivo disponibile.

Poiche' spesso e' difficile prevedere fin dall'inizio l'aggressivita' e la responsivita' della malattia, nonostante ci siano dei criteri che ci possono aiutare, quali la presentazione (sincrona vs metacrona), il carico tumorale e lo stato mutazionale di RAS (esone 2,3,4 di KRAS e 2,3,4 di NRAS) e BRAF, nella scelta della strategia terapeutica e' fondamentale la valutazione del paziente (PS, comorbidita', eta', eventuale precedente terapia adiuvante e motivazione)

Reference

- Salvatore L. et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). *ESMO Open*. 2017 Apr 12;2(1):e000147. doi: 10.1136/esmoopen-2016-000147

10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici) ([figura 3b](#))

La terapia medica risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico (**livello di evidenza 1++**) (1). Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente (**livello di evidenza 1++**) (2,3).

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione del trattamento alla diagnosi presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione al momento della comparsa dei sintomi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita (**livello di evidenza 1+**) (4). Esiste anche un altro studio relativamente più recente, condotto con metodiche strumentali più moderne, che non ha mostrato differenze tra iniziare la terapia immediatamente o più tardivamente (**livello di evidenza 1+**) (5).

I farmaci che hanno dimostrato utilità nel trattamento della malattia avanzata sono le fluoro pirimidine sia orali che endovenose, l'irinotecan, l'oxaliplatino, gli anticorpi monoclonali anti-EGFR e antiangiogenetici, il regorafenib, la trifluridina/tipiracil (TAS-102) e, in studi molto datati, la mitomicina C. Il raltitrexed è stato sostanzialmente abbandonato per la mancanza di dati convincenti di superiorità rispetto alle fluoropirimidine, a fronte di un incremento di tossicità scarsamente prevedibile in pazienti con funzionalità renale non ottimale; tuttavia può rivelarsi ancora utile nel trattamento di pazienti che hanno presentato un'angina vasospastica dopo esposizione alle fluoropirimidine, in quanto non sembra in grado di produrre vasospasmo coronarico (**livello di evidenza 1+**) (6,7).

La scelta dei farmaci e delle combinazioni da impiegare deve essere effettuata valutando le caratteristiche del paziente e della malattia.

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare un trattamento chemioterapico alla diagnosi, anche in assenza di sintomi. Nonostante ciò, in casi ben selezionati (età avanzata, presenza di comorbidità, carico minimo di malattia) può essere considerato, dopo attenta valutazione del rapporto rischio /beneficio, un periodo di attesa. (4,5)	Positiva forte
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon destro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di beva rispetto ad anti-EGFR in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di anti-EGFR rispetto ad beva in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione (8).	Negativa debole

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab + fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente (9, 10).	Positiva debole

Vedi cap 11“raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE”

References

- Kopetz et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. JCO 2009 27:3677-83
- Folprecht et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. JCO 2008 1443-51
- Goldberg et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. JCO 2006 4085-91
- Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. JCO 1992; 10:904-911
- Price TJ, "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer, antediluvian or an option to be considered again? Asia Pac JCO 2012; 8:10-13
- Ducreux et al. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 trial. Oncology 2006; 222-230
- Maughan et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2002 1555-63
- Aparicio T, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). JCO 2018; 36(7):674-68
- Simkens et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. Lancet 2015; 385:1843-52
- Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R, D D. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3503) ASCO 2013.
- Holch et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. EJC 2017

Quesito 1:

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di KRAS ed NRAS?

Sì, perché la presenza di mutazioni somatiche nei geni KRAS ed NRAS è un meccanismo di resistenza agli anticorpi monoclonali anti-EGFR e, pertanto, l'analisi mutazionale è indispensabile per una corretta programmazione terapeutica. Queste conclusioni sono basate su di una serie di analisi retrospettive che tuttavia hanno tutte raggiunto simili conclusioni. A tale riguardo, una metanalisi ha confermato che la terapia a base di farmaci anti-EGFR determina un significativo prolungamento della PFS e della OS nei pazienti che non hanno mutazioni di RAS, mentre nessun beneficio in termini di sopravvivenza è osservato nei pazienti con qualsiasi mutazione di RAS. (Vedi capitolo 7.2 per una descrizione dettagliata).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	L'analisi mutazionale dei geni RAS trova attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico indipendentemente dalla sede del primitivo, al momento di intraprendere un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR	Positiva forte

Quesito 2:

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di BRAF?

È preferibile determinare lo stato mutazionale di BRAF prima di intraprendere un trattamento. Numerosi studi retrospettivi sono infatti concordi nell'indicare la mutazione BRAF V600E quale fattore prognostico sfavorevole in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico. Risultati contrastanti sono invece stati riportati per quanto riguarda il possibile ruolo predittivo delle mutazioni di BRAF rispetto alle terapie anti-EGFR. Una descrizione dettagliata è riportata nel capitolo 7.2.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La valutazione della mutazione BRAF V600E può fornire importanti informazioni prognostiche nel paziente metastatico, che tuttavia vanno inserite in un più ampio contesto di valutazione clinica e patologica del singolo paziente.	Positiva debole

Quesito 3a

Nel paziente fit con tumore del colon-retto avanzato/metastatico la polichemioterapia in associazione a farmaco biologico rappresenta l'opzione preferibile in prima linea?

Associazioni di 5FU e acido folinico con oxaliplatino o con irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive, con un prolungamento della PFS e un aumento della sopravvivenza. La capecitabina può essere impiegata in associazione con oxaliplatino con risultati non inferiori all'associazione con 5FU, mentre l'associazione tra capecitabina ed irinotecan è gravata da un maggior grado di tossicità gastroenterica che raccomanda grande prudenza nel suo impiego. Uno studio randomizzato avente come obiettivo primario l'incremento della percentuale di risposte ha dimostrato che l'associazione di 5-FU infusionale, acido folinico, oxaliplatino ed irinotecan (FOLFOXIRI) è più attivo rispetto all'associazione di 5-FU infusionale, acido folinico ed irinotecan in termini di percentuale di risposta, ma nel campione in studio ha anche raggiunto un incremento significativo del tempo alla progressione e della sopravvivenza.

La scelta dell'impiego di una polichemioterapia piuttosto che il 5FU da solo deve essere basata principalmente sulla valutazione prognostica e sulle condizioni generali del paziente.

L'uso dei farmaci "target oriented", anti-EGFR (cetuximab-panitumumab) e anti-VEGF (bevacizumab), ha dimostrato di poter incrementare i risultati della chemioterapia.

Vista la tolleranza generalmente buona e la maneggevolezza delle doppiette (e della tripletta in pazienti fit e di età fino ai 75 anni) viene generalmente preferito iniziare il trattamento con l'associazione tra 5FU e Oxaliplatino e/o Irinotecan + farmaco biologico in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni, limitando la monoterapia a pazienti in scadute condizioni generali.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia, preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR.	Positiva forte

- De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319.

- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
- Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.
- Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085.
- Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
- Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Jan;138(1):65-72. 2012.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618.

Quesito 3b (figura 3b)

Nel paziente anziano o unfit con tumore del colon-retto mts la fluoropimidina associata a bevacizumab (anti-VEGF) rappresenta l'opzione preferibile in prima linea?

Lo studio AVEX è stato fatto per dimostrare, vista la bassa rappresentatività nei trial clinici di pazienti anziani, l'esistenza di un'efficacia della combinazione anche in questa popolazione.

Lo stesso ha dimostrato la maggior efficacia della combinazione biologico + chemioterapia verso la sola chemioterapia. Sono stati indagati 280 pazienti, con età mediana di 76 anni (range 70 – 87 anni). La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata migliore per Bevacizumab + capecitabina rispetto alla sola capecitabina, con tossicità sostanzialmente simili. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è stata significativamente più lunga con bevacizumab + capecitabina rispetto alla sola capecitabina (mediana 9,1 mesi [95% CI 7,3-11,4] contro 5,1 mesi [4,2 -6,3]; HR 0.53 [0.41-0.69]; p < 0.0001).

Gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o peggiore si sono verificati in 53 (40%) pazienti nel gruppo di combinazione e 30 (22%) pazienti nel gruppo di capecitabina e negli eventi avversi gravi correlati al trattamento in 19 (14%) e 11 (8 %) rispettivamente. I più comuni di grado 3 o peggiori, per il bevacizumab + la chemioterapia sono stati la sindrome mano piede (21 [16%] vs nove [7%]), diarrea (nove [7%] vs nove [7%]) e eventi tromboembolici venosi (11 [8%] vs sei [4%]). Tuttavia il più comune evento avverso di qualsiasi livello per il bevacizumab è stata l'emorragia (34 [25%] vs nove [7%]).

A fronte di una maggiore efficacia in PFS per la combinazione, si evidenziano una sostanziale uguaglianza nelle tossicità di grado 3 in entrambi i gruppi, quali la sindrome mano-piede, diarrea ed eventi tromboembolici, mentre più significativa per la combinazione è stato l'evento emorragia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nel paziente anziano o unfit il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia preferibilmente associata a bevacizumab	Positiva forte

- Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14: 1077-1085.

Quesito 4

In monoterapia la capecitabina può essere considerata equivalente al 5FU infusionale nel trattamento dei pazienti con tumore del colon-retto metastatico?

Due studi di fase 3, i cui risultati sono stati pubblicati in una pooled analysis, hanno confrontato capecitabina vs 5FU iv:

- Van cutsem et al. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1190-7. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials.

I due studi hanno indagato 1207 pazienti, utilizzando protocolli identici, con obiettivi di valutazione della risposta, tempo alla progressione (TTP) e sopravvivenza generale (OS). I pazienti erano randomizzati a ricevere capecitabina (1250mg/m² due volte al giorno per 14 giorni, ogni 3 settimane), e 5-Fluorouracile secondo lo schema Mayo Clinic (leucovorin 20mg/m² seguito da 5FU 425mg/m² iv dal 1°-5 ogni 28giorni). La capecitabina ha dimostrato una significatività statistica per la risposta obiettiva superiore al 5FU: 26% vs 17%; P<0.0002). Il tempo mediano di risposta e la durata sono risultati simili così come il tempo alla progressione (TTP) è stato equivalente (hazard ratio (HR) 0.997, 95% confidence interval (CI) 0.885-1.123, P=0.95; median 4.6 vs 4.7 mesi con capecitabina e 5-FU/LV, rispettivamente). L'analisi multivariata Cox regression, ha identificato età (età mediana per capecitabina 64, range 23-86, per 5FU 63, range 24-87), metastasi epatiche, metastasi multiple e basso PS sec. Karnofsky, come indicatori prognostici indipendenti per TTP. La sopravvivenza è risultata equivalente (HR 0.95, 95% CI 0.84-1.06, P=0.48; mediana 12.9 vs 12.8 mesi, rispettivamente). La Capecitabina risulta quindi essere uguale in TTP e OS.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	La capecitabina può sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico.	Positiva forte

- Van cutsem et al. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1190-7. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials.

Quesito 5a

In associazione ad oxaliplatino la capecitabina può sostituire il 5FU infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Nel trattamento chemioterapico di prima linea del carcinoma colo-rettale avanzato (mCRC) la capecitabina ha dimostrato efficacia; inoltre, al pari del 5-Fluorouracile, ha evidenziato un sinergismo con l'oxaliplatino senza significativo incremento delle tossicità. La combinazione denominata XELOX è stata quindi posta a confronto con lo schema con acido folinico+oxaliplatino (FOLFOX 4) in un studio di fase III: il trial aveva quale end point primario la non-inferiorità in termini di progression-free survival (PFS) della schedula XELOX come prima linea di trattamento nei pazienti con mCRC. La popolazione in oggetto consisteva in 2034 pazienti; deve essere sottolineato che il trial era stato inizialmente disegnato in aperto per valutare la non inferiorità di XELOX come prima linea di trattamento; lo studio è stato quindi sottoposto ad un emendamento in base al quale è stata effettuata una modifica del disegno con trasformazione in studio fattoriale 2x2 finalizzato alla valutazione della non-inferiorità del gruppo trattato con XELOX; l'analisi definitiva veniva quindi effettuata sui 634 provenienti dai due bracci iniziali e 1400 nel disegno fattoriale 2x2. Dopo questa revisione il trial ha confermato la non inferiorità in termini di PFS nel confronto tra

XELOX e FOLFOX-4 (HR, 0.96; 97.5% IC, 0.80-1.16;). A questo parametro di outcome deve essere aggiunto il dato riguardante la tossicità in quanto il FOLFOX è stato associato ad un maggiore grado di neutropenia di grado 3-4 mentre lo XELOX è stato gravato da un maggior tasso di diarrea e sindrome mano-piede di grado 3. Il trial è stato oggetto di update nel 2011 con i dati riguardanti l'overall survival (OS), end-point secondario dello studio, che è risultata sovrapponibile (19.0 vs 18.9 mesi HR 0.95 (97.5% CI 0.83-1.09)). In letteratura vi sono ulteriori 4 studi di fase III, che coinvolgono dai 300 ai 600 pazienti ciascuno, i quali sembrano andare nella stessa direzione dello studio di Cassidy che rimane però il più ampio mai pubblicato. Una ulteriore conferma deriva da 3 differenti meta-analisi che, pur con limitazioni legate alla differente tipologia degli studi analizzati, sembrano confermare un outcome molto simile sia per la PFS che per OS (HR/relative risk 0.98-1.04) and OS (1.02-1.04).

Lo principale limitazione dello studio riguarda la complessità elevata del disegno e delle sue successive modificazioni ed il cosiddetto performance bias per il quale i soggetti inizialmente arruolati sono stati randomizzati in aperto per cui era nota la terapia sia ai pazienti sia al personale medico.

Dallo studio COIN, che valuta l'aggiunta di cetuximab ad un regime con oxaliplatino e fluoropirimidine, emerge che l'associazione con capecitabina determina un aumento delle tossicità gastrointestinali senza un vantaggio in outcome. Per tale motivo l'uso degli anti-EGFR insieme alla capecitabina in combinazione ad oxaliplatino non è consigliabile.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'uso della capecitabina in combinazione con Oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali in caso di regimi comprendenti la sola chemioterapia o chemioterapia e bevacizumab. L'associazione con anti-EGFR non è consigliabile.	Positiva forte

- Cassidy J et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(12).
- Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377: 2103-2114.

Quesito 5b

In associazione a irinotecano la capecitabina può sostituire il 5-Fluorouracile infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Sebbene confronti cross-trials hanno suggerito che le combinazioni contenenti il 5-Fluorouracile (5-FU) infusionale in associazione all'Irinotecano potrebbero essere più efficaci e meglio tollerate rispetto all'utilizzo del 5-FU con modalità bolus, non esistono trials che hanno confrontato direttamente il regime infusionale rispetto alla schedula bolus di 5-FU in associazione all'Irinotecano. Inoltre, sebbene studi di fase II impieganti la Capecitabina in associazione all'Irinotecano hanno riportato percentuali di risposte obiettive sovrapponibili a quelli riportati con l'associazione del 5-FU + Leucovorin (LV), pochi studi di fase III hanno effettuato il confronto diretto tra l'associazione irinotecano e 5-FU oppure con la Capecitabina.

Lo studio BICC-C è un trial di fase III che confronta i seguenti trattamenti:

Irinotecano + 5-FU infusionale e LV (Folfiri), Irinotecano + 5-FU bolus e LV (mIFL) ed Irinotecano e Capecitabina (CapeIRI). Sono stati inseriti 430 pazienti affetti da mCRC non pretrattati; in seguito ad un emendamento a questa popolazione in studio sono stati aggiunti 117 pazienti di cui 57 hanno ricevuto la schedula Folfiri e Bevacizumab e 60 lo schema mIFL mentre il braccio CapeIRI veniva discontinuato. L'endpoint primario dello studio era la PFS ed il disegno dello studio era di tipo comparativo finalizzato a dimostrare la superiorità della PFS tra tutti i trattamenti. I risultati dello studio hanno rilevato una PFS mediana di 7.6 mesi per il braccio Folfiri, 5,9 mesi per mIFL (p= .004 in confronto con il FOLFIRI) e 5.8 mesi per il braccio CapeIRI (p=.015). Lo studio ha evidenziato per il primo periodo di arruolamento (pre-bevacizumab), che la PFS era significativamente migliore nei pazienti che avevano ricevuto FOLFIRI rispetto allo schema CapeIRI (HR=1.36, 95% IC, 1.04-1.80). La mediana di OS è stata di 23.1 mesi per il FOLFIRI, 17.6 mesi per mIFL (p = .09), e 18.9 mesi per CapeIRI (p = .27). Dopo l'aggiunta del bevacizumab la sopravvivenza mediana per FOLFIRI Bevacizumab era di 28 mesi rispetto alla

combinazione mIFL e Bevacizumab (mediana, 19.2 mesi ; $p = .037$; HR = 1.79; 95% CI, 1.12 a 2.88). Lo schema CapeIRI era altresì associato con un maggiore tasso di diarrea G3-G4, vomito severo con disidratazione e sindrome mano-piede G3 con una percentuale di sospensione per tossicità per il braccio superiore al 25%.

Una importante limitazione dello studio è costituita dal suo disegno inizialmente programmato per arruolare 900 pazienti che alla fine ha concluso l'arruolamento prematuramente a 547 pazienti; una ulteriore limitazione si ritrova nel periodo 2 (post-bevacizumab) nel quale, a causa dell'elevata tossicità riscontrata, non si è portato avanti il braccio CapeIRI+bevacizumab. La chiusura del trial prima del suo previsto accrual riduce il potere statistico; il messaggio chiaro che emerge è la ridotta efficacia e maggiore tossicità della scheda CapeIRI rispetto al Folfiri; infatti pur considerando anche la possibilità che i risultati inferiori possano essere conseguenza della precoce sospensione del trattamento per tossicità, la superiorità in PFS del braccio Folfiri su CapeIRI non veniva modificata dopo l'esclusione dei pazienti che avevano discontinuato il trattamento per inaccettabile tossicità.

Conseguentemente allorchè viene utilizzato uno schema contenente irinotecano in prima linea nel mCRC la scelta deve cadere sull'utilizzo del 5FU infusionale in associazione a LV: la scelta dello schema CapeIRI potrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti che presentano controindicazioni al 5FU infusionale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'associazione di capecitabina con irinotecano è generalmente sconsigliata e può essere eventualmente impiegata, con estrema attenzione agli effetti collaterali, solo nei pazienti in cui esistano importanti controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5FU.	Positiva forte

- Fuchs S et al. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or OralFluoropyrimidines in First-Line Treatment of MetastaticColorectalCancer: Results From the BICC-C Study. J Clin Oncol 25:4779-4786. 2007

Quesito 6 (figura 3b)

Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico?

L'uso dei farmaci a bersaglio molecolare ha dimostrato di poter incrementare l'attività e l'efficacia della chemioterapia utilizzata nella terapia del cancro del colon-retto metastatico. In particolare l'attività del bevacizumab, anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce l'angiogenesi attraverso l'interazione con il Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGFA) circolante, è stata valutata in diversi studi randomizzati di fase II e III. I risultati dei principali studi clinici che hanno previsto l'utilizzo del bevacizumab in associazione alla chemioterapia di I linea nel cancro del colon-retto metastatico sono riassunti nella meta-analisi di Chen et al. La meta-analisi ha considerato 7 studi randomizzati (5 fase III * e 2 fase II studi randomizzati**) su un campione di 3436 pazienti con cancro del colon-retto metastatico non operabile trattati in prima linea con o senza bevacizumab con lo scopo di valutare l'efficacia del bevacizumab associato alla chemioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX), come trattamento di prima linea nel cancro del colon-retto metastatico. I principali outcome considerati sono stati: OS e PFS.

I risultati della meta-analisi non hanno mostrato nessun vantaggio in termini di OS nei regimi contenenti bevacizumab. Di contro l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia ha migliorato la PFS in maniera significativa (HR = 0.68; 95% CI = 0.59–0.78; $p < 0.00001$). L'analisi di sottogruppo suggerisce che il beneficio del bevacizumab è evidente quando vengono utilizzati regimi a base di capecitabina. Dal trattamento con bevacizumab vanno esclusi i pazienti con anamnesi positiva per trombosi arteriosa, ipertensione arteriosa non farmacologicamente controllata, diatesi emorragica, patologie della coagulazione e rischi di perforazione. Il bevacizumab in I linea dovrebbe essere utilizzato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile, nessun marcatore predittivo risposta o resistenza è stato ad oggi identificato.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Una limitazione è che non sono stati selezionati i dati individuali dei pazienti (IPD). Un'altra limitazione di questa meta-analisi è che è stata selezionata la OS come obiettivo principale invece i singoli studi avevano la PFS come obiettivo principale, anche se l'OS è assolutamente un endpoint valido nella patologia del colon-retto metastatico. Solo uno studio inserito nella meta-analisi conteneva il FOLFIRI.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia.	Positiva forte

Studi clinici considerati nella meta-analisi (Chen et al. Efficacy of Adding Bevacizumab in the First-Line Chemotherapy of Metastatic Colorectal Cancer: Evidence from Seven Randomized Clinical Trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:594930. doi: 10.1155/2014/594930. Epub 2014 May 25)

*** Phase III**

- H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny et al., "Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer," *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 23, pp. 2335–2342, 2004.
- L. B. Saltz, S. Clarke, E. D'iaz-Rubio et al., "Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 12, pp. 2013–2019, 2008.
- A. Passardi, E. Scarpi, L. Cavanna et al., "Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results from the Itaca randomized clinical trial," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 31, supplement 15, p. 3517, 2013.
- G. P. Stathopoulos, C. Batziou, D. Trafalis et al., "Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study," *Oncology*, vol. 78, no. 5-6, pp. 376–381, 2010.
- N.C. Tebbutt, K. Wilson, V. J. GebSKI et al., "Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group randomized phase III MAX Study," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 19, pp. 3191–3198, 2010.

**** Phase II**

- J. Cassidy, S. Clarke, E. D'iaz-Rubio et al., "Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/ folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 12, pp. 2006–2012, 2008.
- J. Cassidy, J. Taberner, C. Twelves et al., "XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 11, pp. 2084–2091, 2004.

Metodologia della ricerca della meta-analisi

- MEDLINE, EMBASE, e The Cochrane Library.
- Conference websites di ASCO, ESMO, e World Congress on Gastrointestinal Cancer da 2011 a 2013.
- PubMed parole usate : ("Colorectal Neoplasms" [Mesh] AND "bevacizumab" [Supplementary Concept]) AND "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh].

Quesito 7

Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico?

Il bevacizumab ha dimostrato attività ed efficacia anche come trattamento di II linea, sia nei pazienti non pretrattati che in quelli pretrattati con anti-angiogenetici. I dati rilevanti sull'attività del bevacizumab in II linea sono stati valutati e riassunti nella metanalisi di Mocellin S, et al. I criteri di selezione dei pazienti inclusi (n° 1723 pazienti) negli studi meta-analizzati ha compreso pazienti con tumore del retto metastatico non operabile andati in progressione ad una prima linea di trattamento. Lo scopo era valutare l'effetto dell'aggiunta di bevacizumab ad uno schema chemioterapico (contenente oxaliplatino o irinotecano). Gli outcome considerati sono stati la OS, e PFS; ORR, tossicità e qualità di vita.

Tutti i 4 gli studi hanno dimostrato un vantaggio in OS sebbene solo 2 (Bennouna 2013; Giantonio 2007) con significatività statistica. L'analisi combinata per OS ha dimostrato un vantaggio complessivo per i regimi contenenti bevacizumab (HR 0.79, 95% CI 0.70 a 0.88) e assenza di eterogeneità inter-studio (I² = 0%). E'

stato inoltre riportato un vantaggio in PFS (HR 0.67, 95% CI 0.60 a 0.75). I dati di ORR sono in linea con i dati di sopravvivenza con un vantaggio in ORR in regimi contenenti bevacizumab (RR 1.72, 95% CI da 1.23 a 2.43), infine l'aggiunta del bevacizumab non ha aumentato significativamente il rischio di eventi avversi seri (SAEs) (RR 1.07, 95% CI da 0.93 a 1.25).

La percentuale dei seguenti bias è stata rilevata in questa metanalisi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato in seconda linea in associazione alla chemioterapia.	Positiva forte

Studi clinici considerati nella metanalisi (Mocellin S, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD006875. DOI: 10.1002/14651858.CD006875.pub3. www.cochranelibrary.com)

4 studi randomizzati :

- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
- Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
- Cao R, Zhang S, Ma D, Hu L. A multicenter randomized phase II clinical study of bevacizumab plus irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for Chinese patients with metastatic colorectal cancer. *Medicla Oncology* 2015; 32:325.
- Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 724-730.

* Metodi di ricerca:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- (CENTRAL) (the Cochrane Library 2016, Issue 4)
- Ovid MEDLINE (1950 to May 2016)
- Ovid MEDLINE In-process & Other Non-Indexed
- Citations (1946 to May 2016)
- Ovid EMBASE (1974 to May 2016)

Quesito 8 ([figura 3c](#) – [figura 3d](#))

Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti che lo abbiano già ricevuto in I linea?

Il bevacizumab ha dimostrato una maggior sopravvivenza nei pazienti che proseguono il trattamento oltre la progressione suggerendo un beneficio nel continuare ad inibire l'angiogenesi. Ciò è emerso dai risultati di 2 studi randomizzati di fase III, il TML ed il BEBYP.

Nel TML, studio di fase III in aperto, sono stati arruolati 820 pazienti. I pazienti presentavano una diagnosi di tumore del colon-retto metastatico ed erano stati trattati in prima linea con chemioterapia in associazione con il bevacizumab e dopo progressione di malattia venivano randomizzati a ricevere chemioterapia (scelta dallo sperimentatore sulla base del precedente trattamento) con bevacizumab (braccio sperimentale) oppure chemioterapia da sola. 409 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una chemioterapia con bevacizumab e 411 chemioterapia da sola. I principali outcome valutati sono stati: OS, obiettivi secondari: PFS e profilo di tossicità. La sopravvivenza mediana osservata è stata di 11.2 (95% CI 10.4–12.2) mesi per il braccio contenente bevacizumab e di 9.8 mesi (8.9–10.7) per la chemioterapia da sola (HR 0.81, 95% CI 0.69–0.94; p=0.0062).

Lo studio BEPBYB, di fase III, pubblicato da Masi G, et al. ha arruolato 185 pazienti rispetto ai 262 previsti (lo studio è stato chiuso prematuramente in seguito alle difficoltà nell'arruolamento).

La popolazione era costituita da pazienti con tumore del colon-retto metastatico trattati in prima linea con chemioterapia in associazione con il bevacizumab e che avevano ricevuto (dopo progressione di malattia) chemioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) con bevacizumab (braccio sperimentale) oppure chemioterapia da

sola. 92 pazienti hanno ricevuto chemioterapia con bevacizumab e 92 chemioterapia da sola.. Gli outcome considerati erano: PFS, OS, ORR e profilo di tossicità.

La PFS mediana osservata è stata di 6.8 mesi per il braccio contenente bevacizumab e di 5.0 mesi per la chemioterapia da sola (HR 0.70, 95% CI 0.52–0.95; p=0.01).

La sopravvivenza mediana osservata è stata di 14.1 mesi per il braccio contenente bevacizumab e di 15.5 mesi per la chemioterapia da sola (HR 0.77, 95% CI 0.56–1.06; p=0.043).

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

(per lo studio TML) La randomizzazione è stata fatta solo per la seconda linea e non a partire dalla prima linea.

(Per lo studio BEBYP) Lo studio è stato chiuso prematuramente ed i dati di OS non sono conclusivi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica può rappresentare un'opzione di trattamento.	Positiva forte

- Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, vol 14, 2013
- Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 724-730

Quesito 9

In pazienti con tumore del colon-retto metastatico progrediti ad una I linea di trattamento va considerata una II linea?

In pazienti con tumore del colon-retto metastatico progrediti a due linee di trattamento va considerata una III o IV linea? (vedi anche Raccomandazione 18).

Nell'ambito della corretta gestione terapeutica della malattia metastatica, i pazienti in progressione dopo una prima linea di terapia dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento di seconda linea qualora le condizioni generali lo consentano. La disponibilità di diversi farmaci efficaci e la dimostrazione che la sopravvivenza si correla al numero di chemioterapici impiegati nel corso della evoluzione della malattia rende giustificato l'impiego della chemioterapia anche in linee successive. La scelta terapeutica da proporre al paziente dopo progressione di malattia è chiaramente influenzata dalla terapia di prima linea utilizzata e condiziona al tempo stesso le eventuali opzioni terapeutiche successive al momento della ulteriore progressione. Nel complesso, la sopravvivenza globale è influenzata dall'esposizione del paziente a tutti i farmaci potenzialmente attivi nel corso della storia naturale della propria malattia.

Nel 2004 è stata pubblicata in letteratura una pooled analysis di 11 trials di fase III per un totale di 5768 pazienti affetti da mCRC.

Sono stati revisionati i dati di ciascun trial con la percentuale dei pazienti che hanno ricevuto una terapia di II linea e la percentuale dei pazienti sottoposti a tutte le 3 molecole attive (5-FU-LV, irinotecano e oxaliplatino) nel corso della strategia terapeutica della loro malattia.

Sono stati assunti i dati sulla sopravvivenza mediana (OS) da ciascun trial con l'inclusione unicamente del trattamento con schedule contenenti irinotecano o oxaliplatino + 5-FU in prima linea.

L'obiettivo primario dell'analisi era la correlazione sia della percentuale dei pazienti che ricevevano una seconda linea di terapia nonché la percentuale di pazienti che erano sottoposti a trattamento con i 3 farmaci attivi; l'ordine con cui i 3 farmaci erano stati somministrati non era specificato perché poteva trattarsi sia di una prima che di una seconda linea.

La percentuale di pazienti che hanno ricevuto tutti e 3 i farmaci nel corso del trattamento è risultata significativamente correlata con l'OS (p=0.001). L'analisi multivariata ha inoltre dimostrato che solo l'esposizione a tutti e 3 i farmaci, e non il solo uso di una doppietta in prima linea, è associato in maniera significativa con la sopravvivenza (p=0.0001).

Sulla base di questo modello una strategia basata sull'utilizzo di tutti gli agenti farmacologici attivi nel mCRC sembra maggiormente importante rispetto alla scelta della schedula singola up-front; i pazienti che

ricevono un trattamento di I linea basato sull'associazione di schedule contenenti irinotecano o oxaliplatino + 5-FU hanno una probabilità pari circa il 70% durante il corso della loro malattia di essere sottoposti ai 3 farmaci attivi;

la limitazione dell'analisi pooled di Grothey risiede nella sua caratteristica di "opinione di esperti" con una conseguente qualità di evidenza bassa.

A supporto del dato precedente citiamo la recente metaanalisi Cochrane pubblicata nel 2017 che prende in considerazione 34 trials randomizzati per oltre 13700 pazienti sottoposti a chemioterapia di II linea; il dato importante rispetto alla precedente è che essa riporta l'analisi dei trials con gli schemi di trattamento integrati ai targeted agents.

I risultati di questa metaanalisi confermano che il trattamento farmacologico di II linea si associa ad un beneficio di sopravvivenza soprattutto se sono associati i farmaci biologici (HR per OS: 0.84, 95% CI 0.77 - 0.91); inoltre il vantaggio in sopravvivenza si ottiene anche per il Bevacizumab utilizzato in monoterapia ((HR per la PFS: 0.67, 95% CI 0.60 - 0.75)

La limitazione di questa metanalisi è l'inclusione di trials con evidenza moderata e con end points non raggiunti (ad esempio trials che dimostrano un vantaggio in PFS ma non in OS) nonché l'inserimento di trials con basso numero di pazienti arruolati.

Il beneficio del trattamento di III linea non è altresì supportato robusti dati di letteratura: in una recente analisi sono stati identificati 67 studi: con l'esclusione dei farmaci Regorafenib e Trifluridina/Tipiracil (TAS-102) che sono stati approvati in questo setting e quindi inseriti nell'algoritmo terapeutico, i risultati di questa analisi rilevano una limitata attività per capecitabina, gemcitabina e mitomicina C ed un possibile ma modesto ruolo del ritrattamento con oxaliplatino in pazienti selezionati; riguardo ai farmaci biologici, in casi selezionati, una strategia percorribile potrebbe consistere nel rechallenge dell'anticorpo anti EGFR e nell'utilizzazione del Bevacizumab oltre la II linea.

Una forte limitazione di questo studio risiede nella qualità dei trials inseriti la maggioranza dei quali consiste in studi retrospettivi oppure di fase II con pochi trials randomizzati.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	<p>a. Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea.</p> <p>b. In diversi casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza e quarta linea previa attenta valutazione delle condizioni generali e del rapporto rischio-benefico.</p>	<p>a. Positiva forte</p> <p>b. Positiva debole</p>

- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 22:1209-1214, 2004
- Grothey A, et al. Overall Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Correlates With Availability of Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin Regardless of Whether Doublet or Single-Agent Therapy Is Used First Line. J Clin Oncol 2005; 23:9441-9442
- Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, Bonfill Cosp X Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017.
- Dorte Lisbet Nielsen, Jesper Andreas Palshof, Finn Ole Larsen, Benny Vittrup Jensen, Per Pfeiffer, A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. Cancer treat review July 2014 Volume 40, Issue 6,

Quesito 10a ([figura 3b](#) - [figura 3c](#) - [figura 3d](#))

In pazienti con tumore RAS non mutato (wt), cetuximab (anti-EGFR) può essere associato a regimi contenenti irinotecan, indipendentemente dalla linea di trattamento?

Lo studio di fase III CRYSTAL (Van Cutsem et al, Nejm '09 e JCO '15) ha indagato in aperto l'efficacia dell'aggiunta di cetuximab a FOLFIRI nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico. La valutazione del sottogruppo di 367 pazienti con tumore RAS wild-type ha messo

in evidenza un vantaggio significativo dall'aggiunta dell'anticorpo anti-EGFR in termini di PFS (endpoint primario dello studio), OS e tasso di risposte. In particolare, la PFS mediana nel braccio FOLFIRI+cetuximab è stata di 11.4 mesi rispetto a 8.4 mesi col solo FOLFIRI (HR 0.56 [95%CI: 0.41-0.76], $p<0.001$). L'OS mediana nel braccio comprendente l'anti-EGFR è stata di 28.4 mesi rispetto ai 20.2 del braccio di controllo (HR 0.69 [95%CI: 0.54-0.88], $p=0.0024$). Il tasso di risposte è risultato del 66.3% rispetto a 38.6% col solo FOLFIRI (OR: 3.11 [95%CI: 2.03-4.78], $p<0.001$).

Quale principale limitazione, emerge come tali dati derivino da un'analisi di sottogruppo che includeva solo una percentuale (30.6%) dei pazienti randomizzati.

Lo studio di fase II randomizzato in aperto BOND, con disegno comparativo, aveva già in precedenza mostrato come, in 329 pazienti irinotecano-refrattari, la combinazione di cetuximab e irinotecano rispetto al solo cetuximab consentisse di ottenere tassi di risposta, valutati secondo i criteri WHO, più elevati rispetto al cetuximab da solo (22.9% vs 10.8%, $p=0.007$). Tra gli endpoint secondari, si osservava un miglior tempo alla progressione (4.1 vs 1.5 mesi, HR 0.54, $p<0.001$), ma nessuna differenza in sopravvivenza globale (8.6 vs 6.9 mesi, HR 0.91 [95%CI: 0.68-1.21], $p=0.48$), sebbene lo studio non fosse potenziato a tal fine. Da segnalare che tali risultati si registravano in una popolazione non selezionata dal punto di vista molecolare.

Lo studio di fase III EPIC ha valutato l'aggiunta di cetuximab a irinotecano in monoterapia come trattamento di seconda linea in 1298 pazienti pre-trattati con fluoropirimidina e oxaliplatino. Endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale. L'aggiunta di cetuximab non incrementava significativamente la sopravvivenza globale (10.7 mesi di durata mediana rispetto ai 10.0 mesi con solo irinotecano, HR 0.98 [95%CI: 0.85-1.11], $p=0.71$), mentre si osservava un aumento di PFS (4.0 v 2.6 mesi; HR 0.69 [95%CI: 0.62-0.78]; $p<0.001$) and RR (16.4% v 4.2%; $p<0.001$). Da segnalare anche in questo caso che tali risultati si registravano in una popolazione non selezionata dal punto di vista molecolare.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta (I linea) Moderata (III linea)	Cetuximab può essere impiegato in pazienti con tumore RAS wt in associazione a regimi con irinotecan (in I e III linea)	Positiva forte

- Van Cutsem et al, Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009 Apr 2;360(14):1408-17
- Van Cutsem et al, Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer; J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):692-700
- Cunningham et al., Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004 Jul 22;351(4):337-45
- Sobrero et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2311-9

Quesito 10b

In pazienti RAS wt pretrattati cetuximab può essere utilizzato in monoterapia?

Lo studio di fase III in aperto CO.17 (1) ha confrontato in pazienti pretrattati l'efficacia di cetuximab rispetto alle migliori cure di supporto. Nel sottogruppo di 394 pazienti i cui tumori sono stati individuati come KRAS wt (sono stati analizzati solo i codoni 12 e 13 dell'esone 2), cetuximab determinava un significativo incremento della sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, con una mediana di 9.5 mesi rispetto ai 4.8 del braccio di controllo (HR 0.55 [95%CI: 0.41-0.74], $p<0.001$) e della sopravvivenza libera da progressione (3.7 mesi vs. 1.9 mesi; HR 0.40 [95%CI: 0.30-0.54], $p<0.001$). Lo studio non è stato successivamente rianalizzato alla luce delle acquisizioni sul ruolo della selezione molecolare estesa (stato mutazionale di RAS) nella predizione di resistenza agli anticorpi anti-EGFR.

Più di recente lo studio di fase III in aperto ASPECCT (2) ha randomizzato 1010 pazienti con tumore KRAS esone 2 wt e con criteri di inclusione analoghi a quelli dello studio CO.17 a ricevere cetuximab oppure panitumumab.

Lo studio era condotto con l'obiettivo di verificare la non inferiorità di panitumumab rispetto a cetuximab in termini di sopravvivenza globale ed ha effettivamente mostrato risultati del tutto sovrapponibili in termini di outcome (sopravvivenza globale: 10.2 vs 9.9 mesi, HR 0.94 [95%CI:0.82–1.07], p per la non-inferiorità <0.001; sopravvivenza libera da progressione: 4.2 vs 4.4 mesi, HR 0.98 [95%CI:0.87–1.12]; tasso di risposte obiettive: 22.0% vs 19.8%, OR 1.15 [95%CI:0.83–1.58]. Risultati analoghi sono emersi dall'analisi di sottogruppo condotta sulla popolazione di pazienti con tumore RAS wt.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Cetuximab può essere impiegato in monoterapia in pazienti con tumore RAS wt pretrattati con i citotossici convenzionali	Positiva forte

1. Karapetis CS et al, K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med. 2008 Oct 23;359(17):1757-65

2. Price et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. Lancet Oncol. 2014 May;15(6):569-79

3. Price et al. Final results and outcomes by prior bevacizumab exposure, skin toxicity, and hypomagnesaemia from ASPECCT: randomized phase 3 non-inferiority study of panitumumab versus cetuximab in chemorefractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2016 Nov;68:51-59

Quesito 11 (figura 3b)

In pazienti RAS wt, cetuximab può essere associato a FOLFOX in regimi di I linea contenenti oxaliplatino?

Lo studio di fase II randomizzato comparativo OPUS (1) ha valutato l'aggiunta di cetuximab a FOLFOX4 in 341 pazienti non pretrattati. Lo studio ha evidenziato un incremento vicino alla significatività del tasso di risposte, endpoint primario dello studio (46% vs 36%, OR 1.52 [95%CI: 0.98-2.36], p=0.064), che diventava significativo nella sottopopolazione KRAS esone 2 wt (61% vs 37%, OR 2.54 [95%CI: 1.24-5.23], p=0.011). L'analisi del sottogruppo di pazienti i cui tumori sono stati analizzati per lo stato mutazionale di RAS (2) ha dimostrato come tra gli 87 pazienti definiti RAS wild-type, l'aggiunta di cetuximab alla prima linea con FOLFOX determini un vantaggio significativo in risposte obiettive (58% vs 29%; OR 3.33 [95%CI:1.36-8.17], p=0.008). Differenze non significative, probabilmente in ragione della limitata dimensione del campione, si sono osservate in sopravvivenza libera da progressione (12.0 vs 5.8 mesi, HR 0.53 [95%CI: 0.27-1.04], p=0.062) e in sopravvivenza globale (19.8 vs 17.8 mesi, HR 0.94 [95%CI: 0.56-1.56], p=0.800). Altri due studi hanno valutato l'aggiunta di cetuximab a schemi di prima linea contenenti oxaliplatino (3,4) senza dimostrare un vantaggio significativo dall'aggiunta di cetuximab, probabilmente per effetto della modalità subottimale di somministrazione della fluoropirimidina (orale o in bolo, anziché in infusione continua), quando viene associata agli anti-EGFR.

Una metanalisi di 7 studi comprendente 2718 pazienti con tumore RAS wt trattati in prima linea con chemioterapia e anti-EGFR oppure chemioterapia +/- bevacizumab non ha riportato alcuna differenza significativa dell'impatto del trattamento con anti-EGFR rispetto alla combinazione con schemi di chemioterapia a base di irinotecano o oxaliplatino (5). Non è invece raccomandabile l'associazione di xelox e cetuximab per l'alto rischio tossicità ed inefficacia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Cetuximab può essere associato a FOLFOX in prima linea.	Positiva forte

1. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 663–671

2. Bokemeyer et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. Eur J Cancer. 2015 Jul;51(10):1243-52

3. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet* 377: 2103-2114
4. Tveit K GT, Glimelius B et al. . Randomized phase III study of 5- fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *Ann Oncol* 2010; viii9
5. Pietrantonio et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Oct;96(1):156-66

Quesito 12 (figura 3c - figura 3d)

In pazienti RAS wt pretrattati, che non abbiano già ricevuto cetuximab o che abbiano sviluppato una reazione infusionale a cetuximab, panitumumab può essere utilizzato in monoterapia?

Descrizione delle evidenze (1):

Uno studio di fase III, in aperto di superiorità rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC) in 463 pazienti con carcinoma del colon-retto in fase metastatica non operabile in progressione a precedenti trattamenti con fluoropirimidine, irinotecano e oxaliplatino.

Lo studio è stato disegnato per dimostrare la superiorità del panitumumab. 231 pazienti sono stati randomizzati nel braccio con panitumumab e 232 in quello con la sola BSC.

L'obiettivo primario era il PFS, gli obiettivi secondari il OS ed il ORR.

Panitumumab ha prolungato significativamente la PFS (HR, 0.54; 95% CI, 0.44 to 0.66, [P < .0001]). PFS mediana 8 settimane (95% CI, 7.9 to 8.4) per il panitumumab e 7.3 settimane (95% CI, 7.1 to 7.7) per BSC. Il tasso di risposte obiettive, a 12 settimane di follow-up; è stato maggiore nel braccio con panitumumab 10% verso 0% per BSC (p < .0001).

Non è stata osservata nessuna differenza per la OS (HR, 1.00; 95% CI, 0.82 a 1.22), dato inficiato probabilmente dal fatto che il 76% dei pazienti nel braccio con BSC sono entrati nello studio di cross-over e hanno quindi ricevuto panitumumab.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Studio in aperto

Descrizione delle evidenze (2):

Un secondo studio di III, in aperto, di non inferiorità di panitumumab vs cetuximab in 1010 pazienti (pazienti con cancro del colon-retto in fase metastatica non operabile in progressione a precedenti trattamenti con fluoropirimidine, irinotecano e oxaliplatino).

L'obiettivo primario dello studio era la OS

Panitumumab è risultatnon inferiore a cetuximab (Z score -3.19, p = 0.007). La sopravvivenza mediana non differiva tra i due bracci di trattamento (OS mediana 10.4 mesi (95% CI 9.4–11.6) con panitumumab vs 10.0 mesi (95%CI 9.3–11.0) con (HR 0.97; 95% CI 0.84–1.11). Panitumumab ha conservato il 105.7% (81.9–129.5) dell'effetto sulla sopravvivenza

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Panitumumab (anti-EGFR) può essere impiegato in monoterapia in pazienti con tumore RAS non mutato (WT) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente utilizzato cetuximab, o che lo abbiano sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusionale.	Positiva forte

1. Van Cutsem E et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1658-64.

2. Price T et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15(6), 565-79

Quesito 13 (figura 3b – figura 3c - figura 3d)**In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFOX in prima linea?****In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFIRI in prima linea?****In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFIRI in seconda linea?**

Lo studio PRIME (1,2), studio di fase III , in aperto randomizzato , ha valutato l'aggiunta di panitumumab ad un regime di I linea con FOLFOX, su un campione di 1183 pazienti con tumore del colon-retto metastatico KRAS wt. L'obiettivo primario era la PFS e secondario la OS.

Lo studio ha evidenziato che per i pazienti con malattia KRAS wt la PFS era di 10.0 mesi [95% CI 9.3-11.4 mesi] per il braccio di combinazione vs 8.6 mesi (95% CI 7.5-9.5 mesi) per il braccio con sola chemioterapia (HR 0.80; 95% CI 0.67-0.95; p = 0.01). Inoltre, la sopravvivenza mediana era di 23.9 mesi (95% CI 20.3-27.7) vs 19.7 mesi (95% CI 17.6-22.7) nel braccio standard HR = 0.88; 95% CI 0.73-1.06; P = 0.17.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

lo studio presentava nella prima pubblicazione solo 68% degli eventi per endpoint secondario

Lo studio di Kohne (3), di fase II a singolo braccio, in pazienti con tumore del colon-retto metastatico trattati in prima linea con FOLFIRI in associazione a panitumumab (lo studio includeva pazienti indipendentemente dallo stato mutazionale di RAS) aveva come obiettivo primario il tasso di risposte. Sono stati arruolati 185 pazienti dei 262 previsti (lo studio è stato chiuso prematuramente in seguito alle difficoltà nell'arruolamento). Il tasso di risposte obiettive è risultato del 49%: 56% vs 38% comparando il gruppo dei wt a quello dei mutati (odds ratio 2.1 (95% CI 1.0-4.4)]; tempo mediano di durata della risposta era 13 vs 7.4 mesi, con una PFS mediana di 8.9 vs 7.2 mesi.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Lo studio è di fase II a singolo braccio, solo il 59% dei pazienti erano KRAS wt, non informazione su RAS.

Un altro studio di fase III (4) , in aperto condotto su 1186 pazienti con tumore del colon-retto metastatico trattati in seconda linea con chemioterapia (FOLFIRI) con o senza panitumumab aveva lo scopo di dimostrare un vantaggio della combinazione FOLFIRI e panitumumab vs la sola chemioterapia. Lo studio presentava due obiettivi primari testati in modo indipendente: la PFS e la OS

Nella popolazione KRAS wt si è registrata la superiorità della combinazione in PFS (hazard ratio [HR] = 0.73; 95% CI, 0.59 to 0.90; P = .004); PFS mediana di 5.9 mesi per la combinazione di FOLFIRI e panitumumab vs for 3.9 mesi per il solo FOLFIRI. Si segnala un trend per incremento di sopravvivenza con una OS mediana di 14.5 mesi vs 12.5 mesi (HR = 0.85, 95% CI, 0.70 to 1.04; P = .12) a favore del braccio sperimentale di combinazione

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

Solo il 55% dei pazienti inclusi aveva KRAS wt, non condotta analisi estesa per RAS, per uno dei due co-primary endpoint non è stata raggiunta la significatività statistica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con tumore RAS wt il panitumumab può essere usato con FOLFOX o FOLFIRI in I linea e con FOLFIRI in seconda linea	Positiva Forte

1. Douillard JY, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010 Nov 1;28(31):4697-705
2. Douillard JY, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1346-55
3. Köhne CH, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Jan;138(1):65-72

4. Peeters M, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4706-13

Quesito 14 (figura 3c)

Aflibercept in associazione a FOLFIRI puo' essere considerata un'opzione nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti pretrattati con oxaliplatino?

Lo studio VELOUR, studio di fase III randomizzato, ha valutato l'aggiunta di Aflibercept ad una II linea con FOLFIRI su un campione di 1226 pazienti con tumore del colon-retto pretrattati con una combinazione contenente oxaliplatino (373 pazienti (30.4%) pretrattati anche con bevacizumab; 853 (69.6%) pazienti non pretrattati con bevacizumab). L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale e gli obiettivi secondari il tempo alla progressione, le risposte obiettive e la tossicità.

L'aggiunta di Aflibercept a FOLFIRI ha determinato incremento significativo disopravvivenza mediana globale (13.50 vs 12.06 mesi; HR, 0.817; 95.34% CI, 0.713 to 0.937; p 0.0032), e di sopravvivenza mediana alla progressione (6.90 vs 4.67 mesi; HR, 0.758; 95% CI, 0.661 to 0.869; p 0.0001),

Si è evidenziato anche un aumento delle risposte obiettive (19.8% vs 11.1%; p 0.0001).

Il vantaggio in termini di sopravvivenza globale e di tempo alla progressione si mantiene sia nella popolazione precedentemente trattata o non trattata con bevacizumab.

Nel braccio contenente Aflibercept si è registrato un incremento delle tossicità tipiche deli antiangiogenetici (ipertensione, fenomeni tromboembolici) e della tossicità di grado 3-4 a livello gastrointestinale e midollare.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	L'associazione in II linea di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con combinazione a base di oxaliplatino +/- biologico può rappresentare un'opzione terapeutica.	Positiva forte

* Metodi di ricerca:

1 studio randomizzato + 1 analisi successiva preplanificata:

- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al.: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-506
- Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al.: Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014; 50(2):320-31.

Quesito 15 a, b (figura 3b)

a. In pazienti fit con tumore del colon-retto mts, indipendentemente dallo stato mutazionale, FOLFOXIRI + bevacizumab puo' essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

b. In pazienti con tumore del colon-retto mts BRAF mutato, FOLFOXIRI + bevacizumab puo' essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

Nello studio randomizzato di fase III TRIBE, l'associazione con 3 citotossici FOLFOXIRI in combinazione con il bevacizumab è stata valutata in pazienti con tumore del colon-retto metastatico non operabile e non precedentemente trattati per la malattia metastatica. 508 pazienti sono stati arruolati, 256 pazienti arruolati nel braccio FOLFIRI + bevacizumab (gruppo di controllo) e 252 in FOLFOXIRI + bevacizumab (gruppo sperimentale). Gli obiettivi dello studio comprendevano: la PFS, OS, ORR e tasso di resezione delle metastasi.

Nel braccio con FOLFOXIRI + bevacizumab è stata registrata una PFS mediana di 12.1 mesi rispetto a 9.7 mesi (HR 0.75; 95% [CI], 0.62 to 0.90; p = 0.003). Anche il tasso di risposte obiettive è risultato statisticamente a favore del braccio sperimentale 65% vs 53% (p= 0.006). Un OS mediana di 29.8 mesi (95% CI 26.0–34.3) nel FOLFOXIRI + bevacizumab rispetto a 25.8 mesi di FOLFIRI + bevacizumab [HR] 0.80, 95% CI 0.65–0.98; p=0.03). L'analisi di sottogruppo effettuata nei pazienti BRAF mutati (n=28) ha inoltre evidenziato un vantaggio del FOLFOXIRI + bevacizumab in termini di PFS [10.7 vs 19,0; HR 0.54 (0.24–1.20)], OS [5.5 vs 7.5; 0.57 (0.27–1.23)] e ORR [(5% vs 9%; 1.82 (0.38–8.78)].

Tale trattamento rappresenta quindi una valida opzione in pazienti in buone condizioni generali di età compresa tra i 18 e i 75 anni (fino a 70 PS ≤ 2 ; 71-75 anni PS 0), a prescindere dallo scenario di presentazione, ad eccezione dei pazienti che siano stati precedentemente trattati con terapia adiuvante a base di oxaliplatino. Lo schema FOLFOXIRI in combinazione con il bevacizumab sembra inoltre particolarmente efficace nel sottogruppo dei pazienti, chiaramente di limitate proporzioni, con mutazioni di BRAF.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni:

- Analisi non pre-pianificata su un totale di 28 pazienti

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	a. In pazienti fit con tumore del colon-retto mts, indipendentemente dallo stato mutazionale, FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerato un'opzione di trattamento di I linea b. In caso di malattia BRAF mutata la combinazione dei tre chemioterapici, FOLFOXIRI più bevacizumab è un'opzione consigliabile.	Positiva forte

- Loupakis F. et al. L, et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal Cancer. N Engl J Med 371;17, 2014;
- Cremolini C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015; 16(13):1306-15.

Quesito 16

In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, una strategia “stop and go”, al fine di ridurre le tossicità, può essere considerata?

Nei pazienti con malattia a lenta evolutività, può essere attuata una strategia di cura che preveda una interruzione temporanea del trattamento (“stop and go”) o un trattamento meno intensivo, al fine di ridurre i costi e la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile ed altri chemioterapici e, se possibile, migliorare la qualità della vita.

Lo studio di fase 3 OPTIMOX1 ha confrontato il trattamento di prima linea con FOLFOX fino a progressione vs FOLFOX seguito da sospensione del solo oxaliplatino. Su 620 pazienti randomizzati, il tempo libero da progressione e la sopravvivenza mediana non differivano in maniera statisticamente significativa, e nel 40% di casi in cui l'oxaliplatino veniva reintrodotta si otteneva risposta o stabilità nel 69% dei pazienti. Lo studio OPTIMOX2 ha invece confrontato 202 pazienti in prima linea randomizzati a FOLFOX seguito da sospensione di oxaliplatino vs FOLFOX seguito da pausa da chemioterapia. La valutazione della durata di controllo della malattia (endpoint dello studio) era a favore del braccio con sospensione del solo oxaliplatino (13 mesi vs 9 mesi, P=0.04), ma lo studio aveva numerosi limiti riconosciuti dagli autori e ripresi dalla ‘pooled analysis’ dei due studi. In definitiva l'efficacia della strategia ‘stop and go’ dipende dall'iniziale risposta a FOLFOX e dalla durata dell'intervallo libero da oxaliplatino, e comunque consente un buon controllo della malattia alla reintroduzione dell'oxaliplatino.

Tale efficacia è stata dimostrata anche in uno studio randomizzato su 337 pazienti in prima linea con FOLFIRI in continuo vs FOLFIRI intermittente (2 mesi sì e due mesi no). Simile sopravvivenza (18 vs 17 mesi) e tempo libero da progressione (6 mesi nei due bracci) si è osservata dopo 41 mesi di follow-up, dimostrando che ridurre il carico di terapia non ne diminuisce l'effetto.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, può essere attuata una strategia di cura che preveda un'interruzione temporanea del trattamento (“stop and go”) o	Positiva debole

	un trattamento meno intensivo, al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile ed altri chemioterapici.	
--	---	--

- Tournigand C, Cerevantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a Stop and Go fashion in advanced colorectal cancer- a GERCOR study. J Clin Oncol 2006; 24:394-400
- Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al.. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009;27: 5727-5733
- Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F et al. Platinum sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. Eur J Cancer 2013;49: 3813-3820
- LaBianca R, Sobrero A, Isa L et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized 'GISCAD' trial. Ann Oncol. 2011 May;22(5):1236-42 LABIANCA E' UNA PAROLA SOLA, GRAZIE!

Quesito 17 ([figura 3c](#) - [figura 3d](#))

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati regorafenib puo' essere considerato una opzione di trattamento?

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati la trifluridina/tipiracil (TAS-102) puo' essere considerata un'opzione di trattamento?

Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici efficaci può essere considerato l'uso del regorafenib, un inibitore multichinasico, o della trifluridina/tipiracil (TAS-102), un antimetabolita analogo delle fluoropirimidine.

Nello studio multicentrico di fase III CORRECT, 760 pz refrattari a tutte le terapie efficaci, sono stati randomizzati in doppio cieco e con rapporto 2:1, ad assumere regorafenib vs placebo. L'obiettivo primario è stato raggiunto a favore di regorafenib, con un OS mediano di 6.4 mesi verso 5 mesi nel braccio placebo (HR = 0.77 ; CI 0.64-0.94). Non si sono osservate risposte complete, mentre il 'disease control rate' era del 41% con regorafenib vs il 15% con placebo (p<0.0001). Eventi avversi si sono verificati nel 93% con regorafenib (prevalenza di tossicità cutanea ≥ G3 nel 23% dei pazienti) vs 61 % con placebo. L'età mediana era di 61 aa (range 54-68), con prevalenza di pazienti a buona prognosi (54% con PS=0 e nessuno con PS>1; 97% con BRAF non mutato; 48% già sottoposti a 4 o più linee terapeutiche; 82% con durata di malattia ≥ 18 mesi). Il principale limite dello studio è che il beneficio di regorafenib va considerato in pazienti con queste caratteristiche ed è clinicamente limitato; il vantaggio è che va incontro ad una esigenza fortemente sentita in questi pazienti, come dimostrato dal rapido reclutamento in 114 centri in meno di un anno.

Anche la trifluridina/tipiracil (TAS-102) è indicata in questo setting, come dimostrato dallo studio RECURSE, in cui 800 pazienti refrattari a tutte le terapie (compreso regorafenib), sono stati randomizzati in doppio cieco e con rapporto 2:1, ad assumere trifluridina/tipiracil (TAS-102) vs placebo. L'obiettivo primario è stato raggiunto a favore di trifluridina/tipiracil (TAS-102), con un OS mediano di 7.1 mesi nel braccio di trattamento verso 5.3 mesi nel braccio placebo (HR = 0.68 ; CI 0.58-0.81). Le tossicità più frequenti con trifluridina/tipiracil (TAS-102) sono state ematologiche (38% di neutropenia), con un 4% di neutropenia febbrile ed una morte. Nonostante un'età mediana più avanzata (63 aa; range 27-82), anche in questo studio sono stati trattati pazienti prevalentemente a buona prognosi (56% con PS=0 e nessuno con PS>1; 60% già sottoposti a 4 o più linee terapeutiche; 79% con durata della malattia ≥ 18 mesi) e pertanto presenta gli stessi limiti e vantaggi dello studio CORRECT.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici efficaci può essere considerato l'uso del regorafenib o della trifluridina/tipiracil (TAS-102).	Positiva debole

- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013, 381: 303-3121
- Mayer RJ, Va Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015; 372:1909-1919

Altre evidenze terapeutiche ([figura 3c](#) - [figura 3d](#))

Ramucirumab

Lo studio di fase III RAISE ha dimostrato che l'aggiunta di ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR2, al regime FOLFIRI in seconda linea, rispetto al solo FOLFIRI, in pazienti progrediti ad una terapia di prima linea con bevacizumab, oxaliplatino e fluoropirimidine, determina un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza.(1)

Studi head-to-head (anti-EGFR vs bevacizumab)

Lo studio di fase III FIRE-3 su pazienti KRAS esone 2 wild-type, recentemente concluso e disegnato con la risposta obiettiva come endpoint primario non ha tuttavia evidenziato, nell'analisi intention to treat, un incremento delle risposte con l'associazione Cetuximab/FOLFIRI rispetto a Bevacizumab/FOLFIRI (2).

I dati dello studio FIRE 3(2) evidenziano, oltre ad un tasso di risposte simili (62% vs 58%), un' analoga PFS (10 mesi vs 10.3 mesi) ma un vantaggio di sopravvivenza per il braccio comprendente Cetuximab (28.7 mesi vs 25.0 mesi). Analizzando i dati relativamente al sottogruppo RAS WT (analisi retrospettiva sul 69% della casistica) il beneficio di sopravvivenza appare di maggiore entità (33.1 mesi vs 25.6 mesi) (3,4). Lo studio presenta però alcuni aspetti controversi: disegnato per confrontare la percentuale di risposte non ha raggiunto l'obiettivo primario; il trattamento di prima linea è stato effettuato per un breve periodo (4,8 e 5,3 mesi rispettivamente per Cetuximab e Bevacizumab) e ciò ha comportato un vantaggio di sopravvivenza di 7,5 mesi. Il dato sembra essere confermato anche dallo studio PEAK (5), studio di fase II randomizzato che confronta FOLFOX+Bevacizumab e FOLFOX+Panitutumumab che mostra, nel sottogruppo di pazienti RAS WT, un' analoga PFS con un beneficio in termini di OS per i pazienti trattati in prima linea con anti-EGFR. Si potrebbe quindi ipotizzare un razionale biologico al momento non noto che possa giustificare tali risultati. Questi dati non sono stati confermati dallo studio CALGB su 1140 pazienti: studio di fase III che confronta bevacizumab e cetuximab associati ad una chemioterapia di I linea; end-point primario: OS. Non è stato evidenziato infatti alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi di trattamento in pazienti KRAS wild-type codoni 12 e 13 (6).I dati analizzati sulla base delle altre mutazioni di RAS (7) non hanno dimostrato alcun vantaggio a favore di cetuximab. Nello studio CALGB si osserva inoltre un risultato della combinazione FOLFOX cetuximab del tutto sovrapponibile, se non superiore, a quello dell'associazione FOLFOX-bevacizumab Al momento attuale quindi non è possibile dire quale sia il farmaco biologico migliore da associare ad una chemioterapia di I linea: bevacizumab e cetuximab/panitutumumab restano entrambi una valida opzione nei pazienti RAS wild-type.

Studio HERACLES

Lo studio HERACLES, uno studio di fase II, ha dimostrato come in pazienti con tumore KRAS wild-type ed HER2 positivo (circa 5%), già trattati con tutti i farmaci attivi, possano beneficiare della combinazione con trastuzumab e lapatinib. Questo studio conferma l'importanza della "precision medicine" e della selezione molecolare nella scelta del trattamento. Al momento non può, peraltro, essere considerato uno standard, utilizzando farmaci fuori indicazione in questa neoplasia. (8)

Immunoterapia

Come in altre neoplasie, anche nei tumori del colon-retto l'immunoterapia rappresenta una nuova frontiera di ricerca.

Le et al (9) hanno dimostrato il beneficio di pembrolizumab, un inibitore di PD-1 in 41 pazienti con carcinoma metastatico avanzato, con o senza difetti del 'mismatch repair'. L'immunoterapico è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 10 mg/kg di peso corporeo ogni 14 giorni a pazienti con tumori del colon-retto con difetti del 'mismatch repair', a pazienti con tumori del colon-retto senza difetti del 'mismatch repair' e a pazienti con tumori con difetti del 'mismatch repair', ma non del colon-retto. I due co-primary endpoint dello studio erano il tasso di risposta immunitaria obiettiva e il tasso di sopravvivenza libera da progressione immuno-correlata a 20 settimane. Il tasso di risposta immunitaria obiettiva e di sopravvivenza libera da progressione immuno-correlata erano rispettivamente del 40% (4 su 10) e 78% (7 su 9) nei pazienti con tumori del colon-retto con difetti del 'mismatch repair' e dello 0% (0 su 18) e 11% (2 su 18) nei pazienti con tumori del colon-retto senza difetti del 'mismatch repair'. La sopravvivenza mediana libera da progressione e la sopravvivenza globale mediana non sono state raggiunte nella coorte con tumore del colon-retto con difetti del 'mismatch repair', mentre erano rispettivamente di 2.2 e 5.0 mesi nella coorte con tumore del colon-retto senza difetti del 'mismatch repair' (rispettivamente HR di progressione o morte 0.10; $p < 0.001$; HR di morte 0.22, $p = 0.05$).

All'ASCO 2016 un primo lavoro (10) ha testato l'associazione di due checkpoint inibitori con differente meccanismo di azione (nivolumab e ipilimumab) la cui combinazione si è dimostrata di grande efficacia nel melanoma metastatico. Seppure i dati siano ancora molto preliminari, con un profilo di tossicità

maneggevole, la combinazione è risultata interessante in pazienti con elevata instabilità micro satellitare (MSI-H) dove il tasso di risposta è stato del 33% e la probabilità complessiva di controllo della malattia dell'85% circa.

Un secondo studio (11) ha riportato i dati preliminari della combinazione di cobimetinib (un inibitore di MEK1/2 altamente selettivo) e atezolizumab (anticorpo anti PDL1), il cui razionale parte dal sinergismo preclinico delle due molecole. Il trial ha arruolato pazienti chemio refrattari con tumore KRAS mutato, che nella pratica clinica hanno un minor numero di scelte terapeutiche possibili. In questa coorte il tasso di risposte è stato del 20% a cui si somma un ulteriore 20% di stabilità di malattia. Il pattern della durata delle risposte era simile a quello noto per gli immunomodulatori. Interessanti i dati nei pazienti con MSS. Lo studio di fase 3 è ongoing.

References

1. Taberner J, Yoshino T, AL C, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 May;16(5):499-508 2015.
- 2.. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014, 15: 1065-1075.
3. Stintzing S et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017 Jul;79:50-60
4. Stintzing et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1426-1434
5. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014 Jul 20;32(21):2240-7
6. Venook et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2392-2401
7. Lenz, Niedzwiecki D, Innocenti. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses in untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *ESMO* 2014.
8. Sartore-Bianchi et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):738-46
9. Le Dt, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20
10. Overman MJ, et al. Nivolumab +/- ipilimumab in treatment of patients with mCRC with and without MSI-H: CheckMate-142 interim results. 2016 ASCO Annual Meeting, Abs 3501
11. Bendell J, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib and atezolizumab in CRC. 2016 ASCO Annual Meeting, Abs 3502

10.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano

Il paziente anziano (>70 anni), presenta delle caratteristiche fisiologiche che con l'instaurarsi di eventi patologici, come la malattia tumorale, determinano un incremento della complessità clinica a fronte anche delle frequenti comorbidità e dalla riduzione della "compliance" generale.

La Valutazione Multidimensionale Geriatrica (CGA) e strumenti di pre-screening sono attualmente considerati e consigliati dalle principali associazioni oncologiche internazionali (ASCO, EORTC, NCCN, SIOG), come il metodo principale per definire le condizioni di fragilità del paziente anziano, prima di iniziare trattamenti oncologici. L'introduzione e la validazione di metodi più rapidi, come la scheda G8, hanno favorito un approccio filtro, in grado di evitare la somministrazione della CGA a tutti i pazienti (1)

I dati disponibili nei pazienti >80 anni sono molto limitati.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante pur essendo convalidato anche in questa popolazione, ha visto negli anni una diversa evoluzione in termini di tipo di farmaci e loro associazioni.

Infatti la "pooled analysis" di Sargent D. su 3351 pazienti in stadio B2 e C, trattati con fluorouracile e leucovorin, ha evidenziato un impatto favorevole della chemioterapia anche nei pazienti anziani, con una diminuzione del rischio di morte del 24% e del rischio di recidiva del 32%. Non è stato osservato alcun incremento sostanziale di tossicità rispetto alla popolazione più giovane (**Livello di evidenza 1+**) (2).

L'aggiunta dell'oxaliplatino è stata valutata nella metanalisi ACCENT del 2012 nei diversi studi randomizzati (Avant, NSABP C-08, X-ACT) e non ha evidenziato interazione tra età (popolazione giovane/anziana) e trattamento, rispetto ai raggiunti obiettivi della DFS e OS (**Livello di evidenza 1++**)

(3). L'efficacia e la sicurezza di oxaliplatino aggiunto a 5-fluorouracile + folati è simile a quella che si ha nella popolazione più giovane (**Livello di evidenza 2++**) (4-6).

La recente rivalutazione della metanalisi (**Livello di evidenza 1++**) (7), ha invece evidenziato un vantaggio in OS "soltanto" per la popolazione con età < ai 70 anni, mentre conferma soltanto un migliore DFS in pazienti anziani limitata ad un piccolo sottogruppo.

La recente rivalutazione di Haller ha però confermato anche per la popolazione anziana, un vantaggio sia di DFS che OS. (8)

Da questi recenti dati si può quindi concludere, che nella fase adiuvante schemi contenenti oxaliplatino (folfox/xelox) sono efficaci. E' tuttavia consigliabile una valutazione multidimensionale con uno screening veloce, seguito se necessario dalla Valutazione Multidimensionale Geriatrica. Per pazienti con età superiore a 75 anni, mancando dati confermativi, la scelta di offerta terapeutica rimane individualizzata e comunque consigliabile, nel caso di scelta operativa, di solo monochemioterapia con fluorouracile / capecitabina.

Utile tuttavia in questi pazienti, la determinazione di MSI (instabilità microsatellitare), avendo questi un significato predittivo di efficacia terapeutica del Fluorouracile (9,10)

Nella malattia **metastatica** i regimi di associazione di 5-fluorouracile con oxaliplatino o irinotecan, hanno dimostrato una maggiore attività rispetto alle sole fluoropirimidine. Le analisi di casistiche diverse pur numerose ma con la popolazione anziana rappresentata solo al 20%, hanno dimostrato uguale attività terapeutica in termini di RR, DFS e OS, a scapito però di una maggiore tossicità soprattutto midollare per i pazienti anziani (**Livello di evidenza 1++**) (11,12). La capecitabina può essere impiegata al posto del 5-FU (**Livello di evidenza 1++**), a fronte di "care-giver" affidabile ed in assenza di insufficienza renale.

L'impiego dei farmaci biologici, come anticorpi anti-VEGF associati alla chemioterapia, anche nel paziente anziano evidenzia la stessa efficacia come nel paziente giovane, salvo una maggiore tossicità in termini di trombo-embolia (**Livello di evidenza 2++**) (13). Un'analisi di 4 studi impieganti il Bevacizumab + chemioterapia hanno confermato una maggiore evidenza di eventi trombo embolici per i pazienti anziani oltre che una minor sopravvivenza rispetto alla popolazione più giovane (**Livello di evidenza 1+**) (14). Lo studio AVEX (**Livello di evidenza 1++**) (15) è l'unico studio randomizzato con solo pazienti anziani, età mediana 76 anni (range 70-87), che ha dimostrato con la combinazione Bevacizumab + capecitabina, una DFS staticamente significativa a favore della combinazione rispetto alla sola capecitabina, con un impatto, anche se non statisticamente significativo, anche sulla OS. La tossicità pur lievemente maggiore per la combinazione non è stata significativa.

L'impiego degli anti-EGFR, per pazienti con KRAS wild-type, hanno dimostrato uguale efficacia, salvo maggiore tossicità, soprattutto cutanea (16). Ulteriore evidenza di efficacia con questi farmaci sembra evidenziarsi in popolazioni più selezionate dal punto di vista molecolare (BRAF, NRAS).

La recente introduzione nella farmacopea Italiana, di un nuovo inibitore multitarget orale, il: Regorafenib, è il risultato dello studio CORRECT presentato su Lancet nel 2012 (**Livello di evidenza 1++**) (17).

La tossicità prevalente è cutanea con piccole percentuali di ipertensione arteriosa e tossicità gastrointestinali. Questo studio manifesta tuttavia il limite dell'età, avendo come mediana 61 anni (range 54-67 anni e con età superiore ai 65, erano solo il 37,5%) quindi ancora poco rappresentati gli anziani, con una conseguente maggior difficoltà interpretativa dei dati. Sicuramente viene avvantaggiata l'aggiunta di ulteriori possibilità di cura a pazienti, altrimenti destinati a sola migliore terapia di supporto generale.

Quando la malattia è presente al fegato come lesione singola, le esperienze chirurgiche evidenziano uguale impatto terapeutico fra la popolazione giovane e anziana, con tassi di sopravvivenza del 24-58% (mediamente 40%) e mortalità perioperatoria inferiore al 5% (18).

La chemioterapia preoperatoria favorisce il downstaging delle metastasi epatiche, rendendo realistica la possibilità di intervento chirurgico. Le casistiche contemplano tuttavia pochi pazienti anziani in questa modalità terapeutica. 2 studi con chemioterapia neoadiuvante, comprendente folfox (19) e xelox (20), hanno entrambi confermato bassa mortalità perioperatoria (<5%) e sopravvivenze del 38 e 43%. (**Livello di evidenza 2+**)

E' necessario considerare prima di ogni programmazione terapeutica, che nell'anziano è caratteristica fisiologica un diminuito volume del parenchima epatico normale, e pertanto più esposto a steatopatie da oxaliplatino (21).

La malattia a livello polmonare in forma isolata, è suscettibile di valutazione chirurgica. Mancano esperienze su casistiche ampie di pazienti anziani. Tuttavia, l'età avanzata non sembra essere fattore predittore

indipendente di eventi avversi, nelle piccole casistiche in cui è stato esaminato in analisi multivariata (22,23).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	E' consigliabile promuovere la valutazione funzionale , prima di ogni trattamento chemioterapico sia in fase adiuvante sia in fase avanzato. Un pre-screening con strumenti rapidi (scheda G8) favorisce l'individuazione di soli pazienti indagabili con CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) (1)	Positiva forte

References

- Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015; 26: 288-300.
- Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-1097.
- Haller D, M. OC. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: A pooled analysis of individual patient data from four randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2012;30. abstr. 3522.
- Hung A, Mullins CD. Relative effectiveness and safety of chemotherapy in elderly and nonelderly patients with stage III colon cancer: a systematic review. *Oncologist* 2013, 18: 54-63.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011, 29: 3768-3774.
- Abrams TA, Brightly R, Mao J et al. Patterns of adjuvant chemotherapy use in a population-based cohort of patients with resected stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29: 3255-3262.
- McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013, 31: 2600-2606.
- Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 715-724.
- Gatalica et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Familial Cancer* 2016 Jul;15(3):405-12.
- Webber E. et al. Systematic review of the predictive effect of MS status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* (2015) 15:156 DOI 10.1186/s12885-015-1093-4.
- Folprecht G, Seymour MT, Saltz L et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443-1451.
- Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085-4091.
- Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: results from the BRiTE observational cohort study. *Oncology* 2010, 78: 329-339.
- Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010,136: 737-743.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013,14: 1077-1085.
- Pinto C, Barone CA, Girolomoni G et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 2011,16: 228-238.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013,381: 303-312.
- Adam R, Frilling A, Elias D et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 97: 366-376.
- de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P et al. Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 273-278.
- Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B et al. Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. *J Surg Oncol* 2009; 100: 364-371.
- Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005; 11: 449-460.
- Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1684-1688.
- Lee WS, Yun SH, Chun HK et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 699-704.

10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata ([figura 3a](#))

Aspetti generali

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata.

Nei pazienti con malattia metastatica non resecabile e tumore primitivo in sede è importante definire se il tumore primitivo sia sintomatico o meno. Se sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico (resezione del primitivo, e/o stomia decompressiva, stent endoscopico) palliativo a cui segue la chemioterapia (1).

Relativamente alla possibilità di poter intervenire sulle metastasi epatiche e/o polmonari si possono identificare 2 principali scenari clinici con 2 diversi approcci:

- Pazienti con malattia limitata e resecabile → intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria. Qualora si opti per terapia perioperatoria l'unico schema validato è FOLFOX (o XELOX). (**Livello di evidenza 1+**) (2,3);
- Pazienti con malattia limitata al fegato e/o al polmone ma non resecabile uso di terapie ad alta percentuale di risposta per "convertire" la malattia a resecabile (concetto di "conversion therapy"),

In quest'ultimo caso, i dati disponibili derivano principalmente da analisi retrospettive di trials di fase III o, quasi esclusivamente, da studi clinici di fase II, con non uniformi criteri di inclusione dei pazienti. Appare comunque evidente che l'obiettivo del trattamento medico in questo set di pazienti debba essere quello di ottenere la miglior risposta possibile essendosi dimostrata una diretta correlazione tra più elevata percentuale di risposta e raggiungimento di resezione epatica. (**Livello di evidenza 1+**) (4).

A tal proposito, le combinazioni a tre farmaci o le doppiette + farmaco biologico sembrano poter ottenere più facilmente questo risultato. (**Livello di evidenza 1+**) (5-7)

L'impiego di queste combinazioni in casi con esclusiva malattia a livello epatico consente la "conversione" di una percentuale di pazienti che può arrivare oltre il 50% in alcuni studi, con possibilità di ottenere lunghe sopravvivenze.

In considerazione dell'efficacia delle moderne combinazioni chemioterapiche l'opzione chirurgica deve essere valutata in tutti i pazienti in cui la chemioterapia abbia ottenuto una riduzione di malattia che ne consenta l'exeresi. Si sottolinea che il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici (**Livello di evidenza 2+**) (8). Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare, a livello epatico, difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione (**Livello di evidenza 2-**). (9)

Quesito 1.

Quali sono le sedi di malattia metastatica suscettibili di trattamento chirurgico?

Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata una indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 dopo chemioradioterapia pre-operatoria. In caso di epatectomie maggiori è caldeggiata una valutazione volumetrica dell'ipertrofia compensatoria del fegato residuo, ottenibile con embolizzazione portale o altre tecniche, al fine di garantire un'adeguata funzione epatica postoperatoria. Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab, tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione. Allo stato dell'arte tutti i pazienti con malattia metastatica potenzialmente resecabile devono essere inviati al chirurgo previa discussione multidisciplinare.

Quesito 2.

La resezione epatica R0 è potenzialmente curativa?

La resezione (ed anche la ri-resezione) epatica R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo, con chances di sopravvivenza a 5 anni comprese tra il 15 ed il 50%, in funzione dell'estensione della malattia epatica ed all'assenza di malattia extraepatica. E' comunque riconosciuto un valore anche a le resezioni R1, in particolare se possono fornire beneficio al paziente, soprattutto in quelli che hanno ricevuto

dopo un trattamento preoperatorio. Il numero delle metastasi epatiche non è più riconosciuto come fattore prognostico sfavorevole se l'intervento chirurgico è eseguito da chirurghi esperti. Il margine di resezione negativo è fattore prognostico favorevole anche se millimetrico (6). E' obbligatorio l'impiego routinario della ecografia epatica intraoperatoria, al fine di una corretta stadiazione epatica della malattia e di una valutazione dei rapporti delle metastasi da resecare con i peduncoli vascolari e biliari.

Quesito 3.

La chirurgia epatica laparoscopica rappresenta una valida alternativa a quella open?

L'approccio laparoscopico è fattibile per resezioni epatiche anche maggiori, ma solo in centri con adeguata esperienza. Il Gruppo italiano I GO MILS (Mini-invasive Liver Surgery) ed una meta-analisi hanno documentato che il suddetto approccio è in grado di migliorare la qualità di vita postoperatoria dei pazienti (dolore, riduzione della degenza), a parità di rischio di complicanze postoperatorie e di sopravvivenza a distanza rispetto alla chirurgia open (10).

Quesito 4.

E' indicata la resezione di metastasi polmonari?

Recenti dati retrospettivi su una casistica orientale di 898 pazienti presentati all'ASCO 2014 evidenziano un beneficio della resezione delle metastasi polmonari anche multiple con DFS e OS a 5 anni del 35% e 66% rispettivamente, purchè risultino negativi i margini di resezione (11).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.	Positiva forte
Alta	La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi, anche in caso di ri-resezione.	Positiva forte
Alta*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
Alta*	La resezione chirurgica di metastasi del fegato borderline resectable, anche se R1, deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.	Positiva forte
Bassa	Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.	Positiva forte
Alta	Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab, tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chirurgia epatica laparoscopica è una valida alternativa in centri di riferimento con adeguata esperienza .	Positiva debole
Moderata	In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio.	Positiva debole
Alta	La resezione chirurgica di metastasi polmonari può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi	Positiva forte

*Opinione del panel

References

1. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3379-3384.
2. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
3. Nordlinger B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1208-15
4. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319.
5. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
6. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-4580.
7. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-992.
8. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1-7.
9. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945.
10. Wei M. Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal livermetastasis: a meta-analysis. *PLoS One* 2014 Jan 29;9(1):e87461
11. Hishida T, Okumura T, Boku N, Y O. Surgical outcome for pulmonary metastasis of colorectal cancer in the modern chemotherapy era: Results of a retrospective Japanese multicenter study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3528) ASCO 2014 2014.

10.3 Terapie locoregionali

10.3.1. Terapie locoregionali epatiche

Quali sono le opzioni di trattamento locale nei pazienti che presentino metastasi epatiche isolate non candidabili a chirurgia (metastasi non resecabili e/o paziente non operabile)?

In questa situazione una possibile opzione può essere rappresentata dalle metodiche ablativo quali la termoablazione con radiofrequenze o micro-onde e la crioablazione (1). Purtroppo i dati disponibili su tali metodiche sono negativamente influenzati dagli studi che ne hanno valutato l'utilità che sono eterogenei e che hanno incluso un numero limitato di pazienti. Inoltre tali tecniche hanno il limite di richiedere specifiche competenze tecniche che ne limitano in parte la trasferibilità clinica.

Lo studio più rappresentativo ha randomizzato 119 pazienti a chemioterapia +/- termoablazione con radiofrequenze e ha dimostrato un miglioramento della PFS a 3 anni (27.6% vs. 10.6%) nel gruppo

sottoposto a tecnica ablativa (2). Una revisione cochrane condotta nel 2012, conclude che non si possono trarre dati definitivi sul ruolo di tali metodiche rendendosi necessari ulteriori studi specifici. (3). Sulla base dell'assenza di dati scientifici definitivi l'impiego di tali metodiche deve essere limitato a casi selezionati in cui vi siano le condizioni in cui l'area ablativa si estenda oltre i margini radiologici della lesione.

Una seconda opzione in caso di malattia limitata in sede epatica può essere rappresentata dalla radioterapia che anche in questo caso, dati i limiti della letteratura a sostegno andrebbe preferibilmente nell'ambito di studi clinici. Il trattamento va erogato ricorrendo a metodiche quali la radioterapia conformazionale 3D (CRT), la radioterapia stereotassica (SBRT) e la radioterapia a intensità modulata (IMRT), metodiche in grado di limitare attuare la cosiddetta radiochirurgia limitando i danni al fegato sano (4). Si ribadisce che quanto sopra esposto non rappresenta un'alternativa alla chirurgia, nei casi in cui questa possa essere eseguita.

Esistono delle opzioni di trattamento locale anche nei pazienti che presentino metastasi epatiche estese non candidabili a chirurgia?

Anche nel caso in cui la malattia per la sua sede o estensione non risulti trattabile con chirurgia o con metodiche quali RFA o SBRT sono state valutate varie altre possibilità loca-regionali quali la radioembolizzazione e la chemioterapia intra-arteriosa.

L'efficacia della radioembolizzazione con microsferiche di resina caricate con ⁹⁰Yttrio è stata valutata in uno studio di fase III condotto su un campione di 530 pazienti affetti da malattia metastatica prevalentemente epatica. Lo studio ha confrontato l'impiego di chemioterapia con FOLFOX +/- bevacizumab con il medesimo regime associato però a radioembolizzazione. I risultati sono stati negativi senza evidenza di vantaggio in merito a PFS (endpoint primario) e sopravvivenza. Unico dato risultato altamente significativo a conferma dell'efficacia (locale) delle terapie è stata la PFS epatica (5).

Tradizionalmente nel passato, in caso di metastasi epatiche non chirurgiche, è stata impiegata la chemioterapia intrarteriosa in alternativa alla terapia sistemica. La procedura prevede l'impianto di cateteri e pompe intra-arteriosi in grado di erogare il chemioterapico direttamente in sede intraepatica. Vari studi hanno dimostrato la superiorità di tale procedura rispetto alla terapia sistemica in termini di tasso di risposta e di tempo alla progressione epatica ma si tratta di studi in cui i bracci di controllo erano rappresentati da regimi oggi obsoleti e caratterizzati da un'efficacia molto ridotta rispetto ai trattamenti attualmente in uso. Peraltro anche in passato non è mai stato dimostrato che la chemioterapia intrarteriosa possa influenzare favorevolmente la sopravvivenza. Al contrario la complessità della procedura e le frequenti tossicità e complicazioni ad essa associate, rappresentano a tutt'oggi un grosso limite al loro impiego.

La "tradizionale" chemioembolizzazione epatica (TACE) non ha un ruolo nelle metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, anche se dati recenti mostrano un possibile miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a un trattamento intrarterioso epatico con microparticelle eluite con irinotecan (DEBIRI) (6). Una metanalisi che ha analizzato tale procedura includendo uno studio randomizzato e 5 studi osservazionali, ha confermato l'efficacia e la sicurezza della metodica anche se ad oggi mancano studi randomizzati in grado di chiarire in maniera definitiva i potenziali vantaggi e limiti.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti con malattia epatica limitata non suscettibili di chirurgia e che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni, può essere considerata una combinazione di terapia sistemica e radiofrequenza	Positiva debole
D*	In pazienti con malattia epatica limitata non suscettibili a chirurgia e che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni, possono essere considerate le tecniche ablative (radiofrequenze, microonde, crioablazione) e la radioterapia esterna con metodiche conformazionali.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	La radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica può consentire solo un miglior controllo della malattia epatica senza impattare significativamente sulla sopravvivenza.	Positiva debole
D*	La chemioterapia intrarteriosa e soprattutto la chemioembolizzazione con DEBIRI possono rappresentare un'opzione per pazienti selezionati e non suscettibili a trattamenti sistemici.	Negativa debole

*Opinione del panel

References

- Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3438-54.
- Ruers et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol.* 2012;23(10):2619-26.
- Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6):CD00631
- Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer.* 2011 1;117(17):4060-9
- van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 20;34(15):1723-31.
- Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1387-95.
- Richardson AJ, Laurence JM, Lam VW. Transarterial chemoembolization with irinotecan beads in the treatment of colorectal liver metastases: systematic review. *J Vasc Interv Radiol.* 2013;24(8):1209-17

10.3.2 Terapie locoregionali “non epatiche”

Esistono delle strategie locoregionali per la gestione di metastasi non “epatiche”?

In presenza di carcinosi peritoneale isolata è stato valutato il ruolo della chirurgia citoreduttiva associata a chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC). Un studio randomizzato monocentrico condotto su 105 pazienti ha mostrato un importante vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia sistemica (con schemi oggi obsoleti). La mortalità legata alla procedura era comunque risultata elevata (8%). Questo studio è stato criticato per aver arruolato un numero elevato di pazienti con neoplasia ad origine dall'appendice e una successiva metanalisi condotta sugli studi condotti in quest'ambito non ha evidenziato significativi benefici legati alla chirurgia citoreduttiva associata a HIPEC. L'assenza di benefici in termini di PFS e di OS della HIPEC (questa volta con oxaliplatino) è stata rilevata anche da un ampio studio randomizzato multicentrico condotto su un'ampia casistica di 265 pazienti ad oggi non ancora pubblicato in esteso. Si sottolinea comunque che dai dati sopra menzionati sembra emergere un possibile beneficio sulla sopravvivenza legato alla sola chirurgia citoreduttiva peritoneale nei pazienti con basso carico di malattia.

La radioterapia è efficace nelle metastasi ossee consentendo un miglior controllo del dolore e riducendo il rischio di frattura o di compressione midollare nel caso di metastasi vertebrali.

Nei pazienti con recidiva locale intestinale o in presenza di lesione localmente avanzata (T4) non resecabile, in assenza di metastasi, può venir considerata la possibilità di una radioterapia idealmente associata a fluoropirimidine.

Infine in pazienti selezionati ed oligometastatici in sede polmonare o linfonodale, non suscettibili di chirurgia, può trovare indicazione un trattamento radioterapico stereotassico (3-4).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	La chirurgia citoreduttiva peritoneale associata a chemioipertermia (HIPEC) pur attuata in centri esperti, non offre vantaggi rispetto alla sola chirurgia citoreduttiva nei pazienti con carcinosi peritoneale isolata.	Negativa debole
D*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche come trattamento palliativo.	Positiva forte
D*	La radioterapia + eventuale chemioterapia può essere utilizzata con intento citoreduttivo o palliativo nei pazienti con suscettibili di chirurgia affetti da recidive pelviche, metastasi linfonodali e polmonari limitate	Positiva debole

*Opinione del panel

References

1. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003. 15;21(20):3737-43
2. Quenet F, Elias D, Roca L, et al. UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. Presente at 2018 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr LBA3503)
3. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014. 21;20(15):4220-9.
4. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, et al. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer.* 2017. 16(1):58-64.

11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1a: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con instabilità microsatellitare è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante? (figura 2)						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSI senza fattori di rischio può essere eseguito esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo.						
Forza della raccomandazione: Positiva forte						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: in considerazione della prognosi, gli effetti collaterali legati alla chemioterapia potrebbero superare il beneficio in sopravvivenza						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	1			8		
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle Evidenze: La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: Gli studi considerati non riportano l'outcome considerato critico dal panel (Overall survival). La raccomandazione pertanto si basa sulla valutazione di un out come (Recurrence free survival). I risultati degli studi derivano da analisi ad interim e da analisi non pianificate per sottogruppi di piccole dimensioni. La mancanza di mascheramento può enfatizzare sia detection bias sia performance bias Non è stato possibile tabellare lo studio di Sargent presentato all'ASCO in quanto si tratta di uno studio con valenza esclusivamente prognostica e non predittiva. Il dato prognostico è però così rilevante che supera qualunque valore predittivo di efficacia alla terapia. (Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. J Clin Oncol. 2016 10;34(8):843-53).						
Qualità globale delle evidenze: moderata						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 1b: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con stabilità dei microsatelliti è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante? ([figura 2](#))

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSS senza fattori di rischio può essere valutata una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine.

Forza della raccomandazione: positiva debole

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: la presenza di MSS senza altri fattori di rischio non è un criterio per scegliere un trattamento chemioterapico adiuvante

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	8				8	

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Gli studi considerati non riportano l'outcome considerato critico dal panel (Overall survival).

La raccomandazione pertanto si basa sulla valutazione di un out come (Recurrence free survival).

I risultati degli studi derivano da analisi ad interim e da analisi non pianificate per sottogruppi di piccole dimensioni.

La mancanza di mascheramento può enfatizzare sia detection bias sia performance bias

Qualità globale delle evidenze: moderata

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 1c: Nei pazienti con tumore del colon in stadio III, è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6? ([figura 2](#))

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon in stadio III una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione; essa potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati e previa completa condivisione con il paziente (considerando l'incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)

Forza della raccomandazione: negativa debole

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come piccolo nei pazienti con tumore del colon in stadio III. Considerato infatti l'HR=1.07 e l'intervallo di confidenza compreso tra 1.00 e 1.15, quindi la non provata non-inferiorità dei 3 mesi vs 6 mesi (il limite superiore dell'intervallo di confidenza supera il margine di non inferiorità pari a 1.12 predefinito dal disegno statistico), il panel ha concluso che non è possibile affermare che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, non impatti in modo sfavorevole sulla DFS nei pazienti con tumore del colon in stadio III. Al contrario, il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante in questo setting di pazienti.

Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi come incerto nei pazienti con tumore del colon in stadio III

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	2	8				

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

- Elevato rischio sia di detection bias che performance bias
- Dubbi circa il metodo di generazione della lista di randomizzazione, strategie utilizzate per mantenere i dati di follow up, metodi utilizzati per mantenere segreta la lista di randomizzazione, presenza di "cointervention" bias
- Uno studio (SCOT) comprendeva pazienti affetti da carcinoma del retto e pazienti in stadio II ad alto rischio, quindi vi è un declassamento della la QoL per "indirectness".

Qualità globale delle evidenze: moderata

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 1d: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6? ([figura 2](#))

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione. Il trattamento puo' essere interrotto precocemente o depotenziato in caso di insorgenza di tossicità inaccettabile.

Forza della raccomandazione: negativa forte

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 6 mesi vs 3 mesi come importante nei pT4 e/o N2. Considerato infatti l'HR=1.12 e l'intervallo di confidenza compreso tra 1.03 e 1.23, il panel ha valutato che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, impatti in modo sfavorevole sulla DFS, mentre l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere moderato nei pazienti con tumore del colon in stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2).

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 6 mesi nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
			10			

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

- Alto rischio di performance e detection bias.
- Alcuni dubbi nascono dalla mancanza di informazioni sul metodo di generazione della sequenza di random e il suo nascondimento, sui persi al follow-up e co-interventi.
- Uno studio (SCOT) includeva anche pazienti affetti da tumore del retto e in stadio II ad alto rischio; per questo motivo è stato deciso di abbassare per indirectness l'esito sulla qualità della vita e non gli esiti di eventi avversi in quanto il profilo di tossicità è atteso non essere differente

Qualità globale delle evidenze: moderata

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 1e: Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6? ([figura 2](#))

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, puo' essere presa in considerazione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi .

Forza della raccomandazione: positiva debole

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT1-3N1. Considerato infatti l'HR=1.01 (0.9-1.12), nonostante formalmente non sia stata provata la non-inferiorita' dei 3 mesi vs 6 mesi dato che il limite superiore dell' intervallo di confidenza e' pari a 1.12 (che corrisponde al margine di non inferiorita' predefinito dal disegno statistico), il panel ha ritenuto ragionevole valutare che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, non impatti in modo sfavorevole sulla DFS. Al contrario il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pazienti in stadio III a basso rischio (pT1-3N1).

Pertanto il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1 ed ha valutato la raccomandazione come positiva debole.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	10					

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze:

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

- Alto rischio di performance e detection bias.
- Alcuni dubbi nascono dalla mancanza di informazioni sul metodo di generazione della sequenza di random e il suo nascondimento, sui persi al follow-up e co-interventi.
- Uno studio (SCOT) includeva anche pazienti affetti da tumore del retto e in stadio II ad alto rischio; per questo motivo è stato deciso di abbassare per indirectness l'esito sulla qualità della vita e non gli esiti di eventi avversi in quanto il profilo di tossicità è atteso non essere differente.

Qualità globale delle evidenze: moderata

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 2: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare chemioterapia alla diagnosi, anche in assenza di sintomi?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare un trattamento chemioterapico alla diagnosi, anche in assenza di sintomi. Nonostante ciò, in casi ben selezionati (età avanzata, presenza di comorbidità, carico minimo di malattia) può essere considerato, dopo attenta valutazione del rapporto rischio /beneficio, un periodo di attesa.

Forza della raccomandazione: positiva forte

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Nella maggior parte dei casi è indicato iniziare subito chemioterapia, in quanto il bilancio beneficio/danno è favorevole. Solo in casi selezionati dove il bilancio sia incerto è possibile attendere per meglio valutare il reale vantaggio della chemioterapia e l'andamento della malattia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
5	3			8		

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA**.

Sono stati valutati due studi: uno randomizzato e controllato e una serie di casi.

Il problema principale di entrambi riguarda la dimensione dell'indirectness; infatti entrambi gli studi prendono in considerazione schedule di trattamento non più utilizzate nella pratica clinica e non dimostrano di includere pazienti con evidenza strumentale di progressione.

Lo studio randomizzato del JCO 1992 inoltre dimostra evidenza di performance bias come indicato dagli autori stessi: Il monitoraggio dei pazienti nel braccio di MFL è stato più intenso rispetto a quello effettuato nei pazienti nel braccio di "attesa".

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3a: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente.						
Forza della raccomandazione: Positiva debole						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come positiva debole.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	12	0	0			
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA perché la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio.						
Qualità globale delle evidenze: MODERATA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 3b: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con solo bevacizumab?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione.						
Forza della raccomandazione: Negativa debole						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo. Non è stato possibile dare una valutazione sul danno perché gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicità è risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione. Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno a favore del non mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	12	0			
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA perché la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio. Qualche perplessità sulla valutazione dei rischi di bias nasce dalla mancanza di informazioni riguardo alla generazione della sequenza di random, al suo nascondimento e ai persi al follow-up. Inoltre, PFS e QoL sono stati ritenuti ad alto rischio di bias data la mancanza di cecità del valutatore dell'outcome						
Qualità globale delle evidenze: BASSA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 4a: Nei pazienti con tumore del colon destro metastatico RAS-wt il trattamento di I linea potrebbe prevedere l'impiego di bevacizumab più doppietta rispetto anti-EGFR più doppietta?

RACCOMANDAZIONE:

Nel paziente con tumore del colon destro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di beva rispetto ad anti-EGFR in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Holch che mostrano come bevacizumab rispetto agli anti-EGFR determina un vantaggio in PFS (HR 0.65, 95% CI 0.50-0.86), ma non in OS (HR 0.77, 95% CI 0.57-1.03), la maggioranza del panel ha votato il bilancio beneficio/danno come incerto.

Importante sottolineare il limitato numero di pazienti (i tumori del colon destro sono piu' spesso mutati) che probabilmente ha influenzato i risultati in OS.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	10	0	0	4	6	0

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

I dati derivano da tre studi, due dei quali non pubblicano per esteso la parte relativa al sottogruppo relativo al colon destro. Sono stati riscontrati problemi legati alla mancanza di cecità degli studi (performance e detection bias). Inoltre essendo dati provenienti da analisi di sottogruppo non pre-pianificate, i risultati risultano essere imprecisi. Per quanto riguarda gli eventi avversi, viene riportato un problema di trasferibilità diretta in quanto il risultato riportato è relativo a tutta la popolazione KRAS wt senza distinzione tra lato sinistro o destro. Inoltre c'è un sospetto di selective outcome reporting bias dovuto al fatto che i principali eventi avversi per bevacizumab non vengono riportati adeguatamente nei tre studi inclusi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

QUESITO 4b: Nei pazienti con tumore del colon sinistro metastatico RAS-wt il trattamento di I linea potrebbe prevedere l'impiego di anti-EGFR più doppietta rispetto bevacizumab più doppietta?

RACCOMANDAZIONE:

nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di anti-EGFR rispetto ad beva in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Holch che mostrano come gli anti-EGFR rispetto bevacizumab determina un vantaggio in OS (HR 0.71, 95%CI 0.58-0.85), anche se non in PFS (HR 0.86, 95%CI 0.73-1.02), la maggioranza del panel ha votato il bilancio beneficio/danno come favorevole.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
2	8	0	0	7	3	0

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

I dati derivano da tre studi, due dei quali non pubblicano per esteso la parte relativa al sottogruppo relativo al colon sinistro. Sono stati riscontrati problemi legati alla mancanza di cecità degli studi (performance e detection bias). Inoltre essendo dati provenienti da analisi di sottogruppo non pre-pianificate, i risultati risultano essere imprecisi. Per quanto riguarda gli eventi avversi, viene riportato un problema di trasferibilità diretta in quanto il risultato riportato è relativo a tutta la popolazione KRAS wt senza distinzione tra lato sinistro o dextro. Inoltre c'è un sospetto di selective outcome reporting bias dovuto al fatto che i principali eventi avversi per bevacizumab non vengono riportati adeguatamente nei tre studi inclusi.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

12. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione

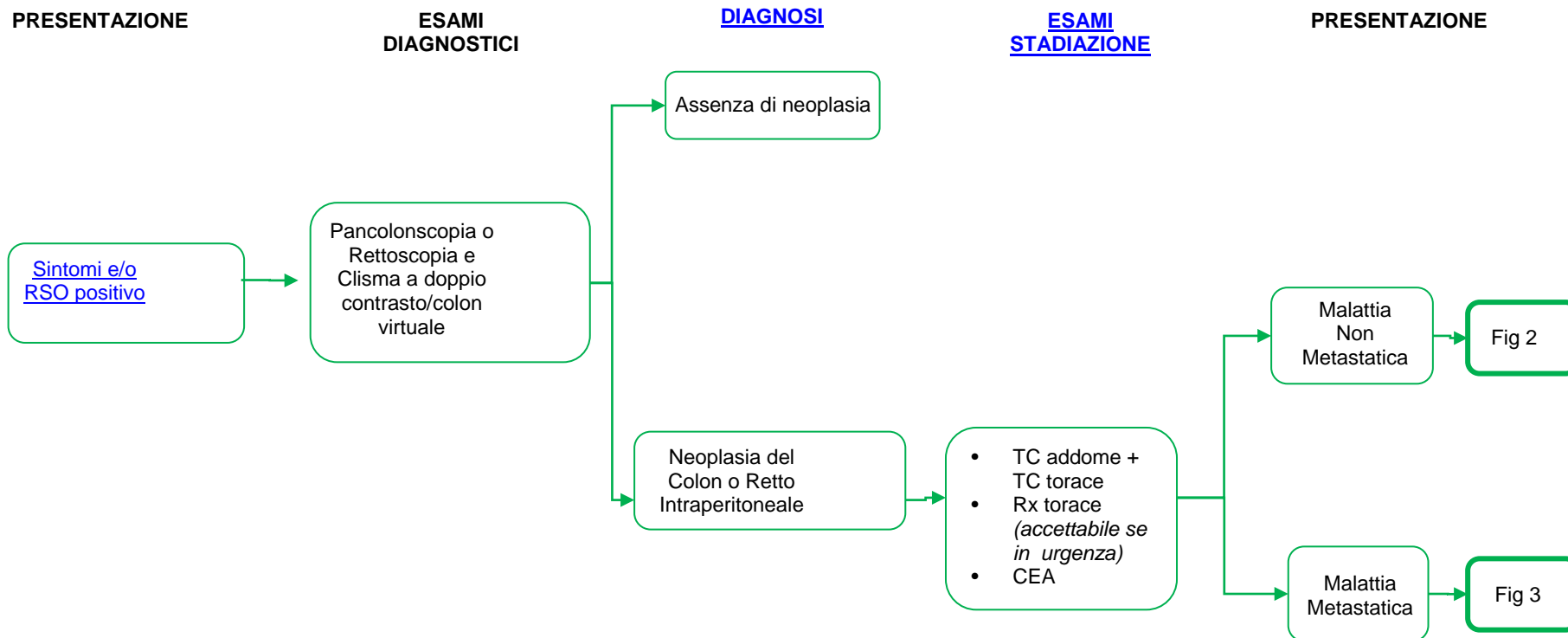
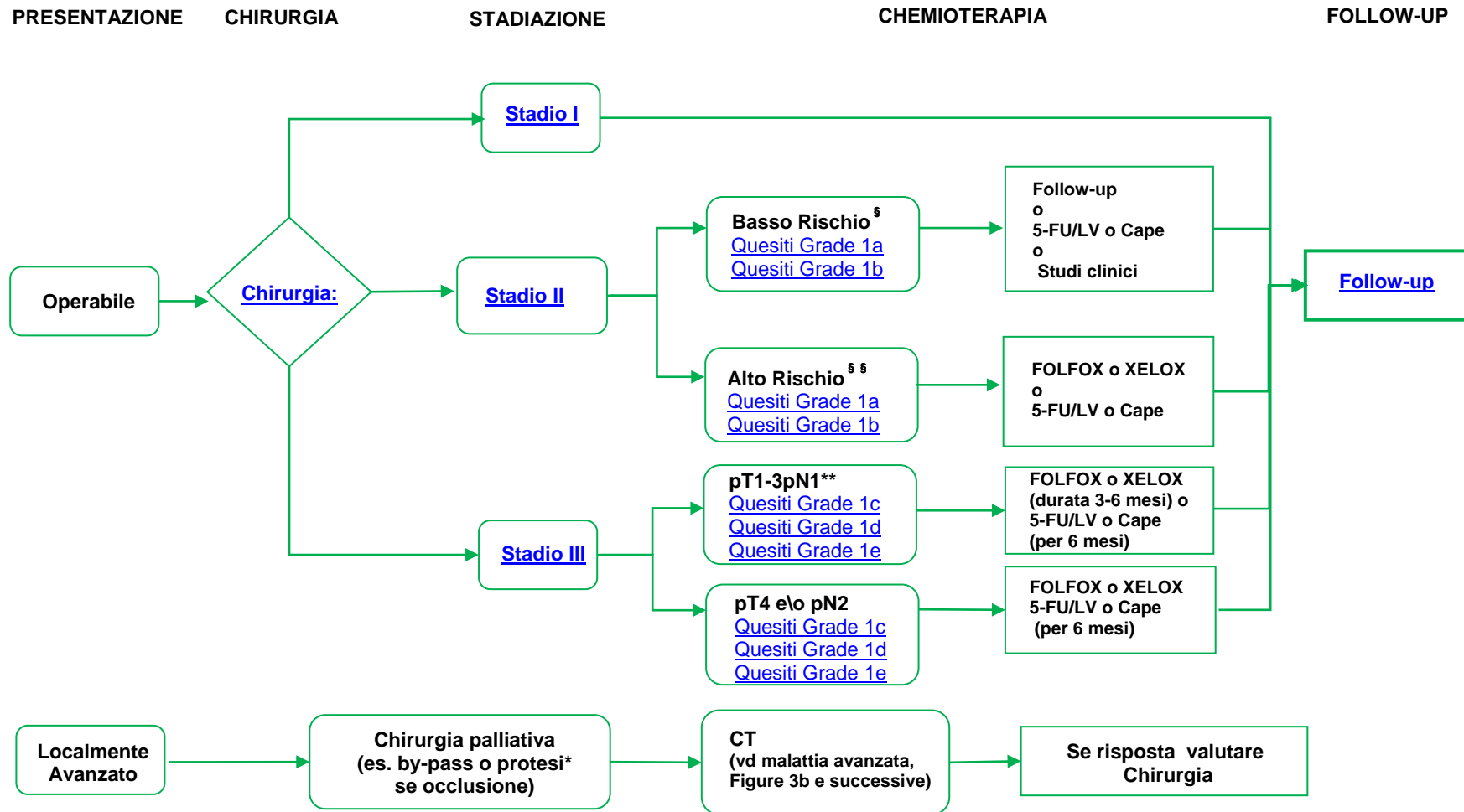


Figura 2: Colon Malattia non Metastatica



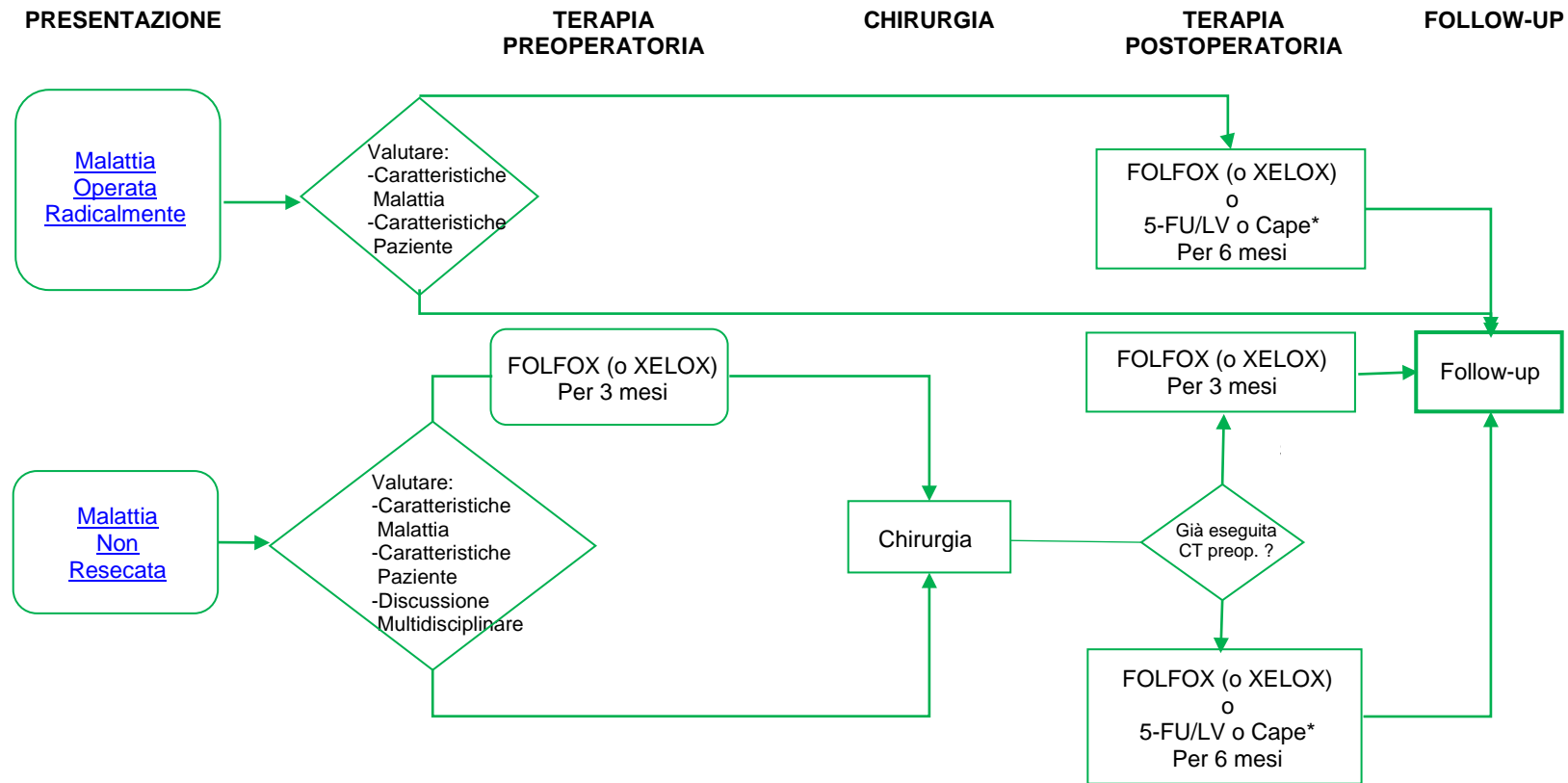
*Sconsigliato bevacizumab se protesi

**Senza altri fattori di rischio.

[§] Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatelliti

^{§§} Alto rischio: =1 fattore di rischio (T4, G3-G4, <12 lfn asportati, esordio con occlusione/perforazione, invasione vascolare, linfatica o perineurale). Adottare particolare cautela nei pazienti over 70-75aa, dove l'aggiunta dell'oxaliplatino mostra un benefico ridotto.

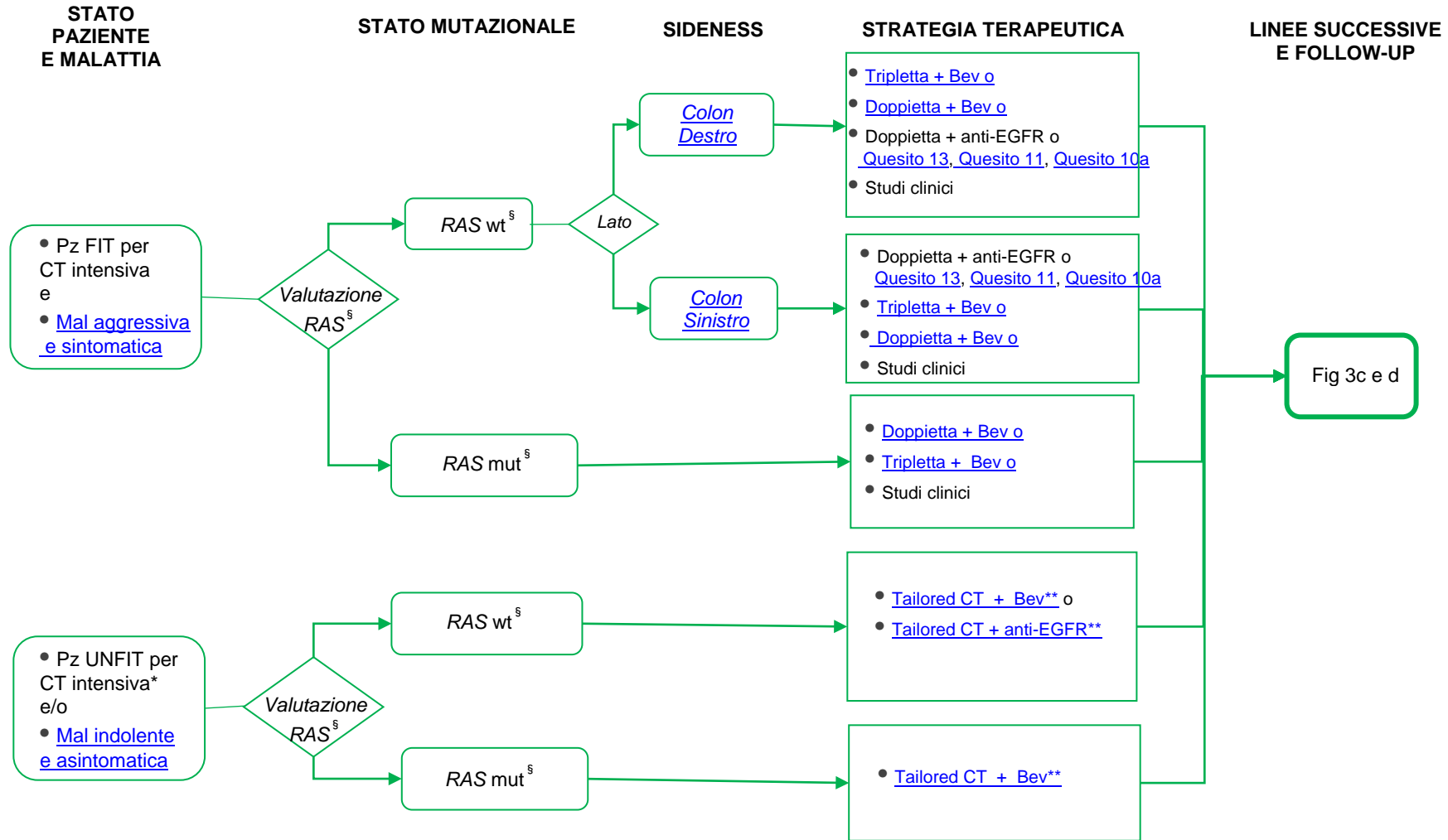
Figura 3a: Malattia Metastatica Resecabile



* Pz unfit per terapia di combinazione

Valutare trattamento RT locale +/- CT nei pz con tumore del retto

Figura 3b: Malattia Metastatica



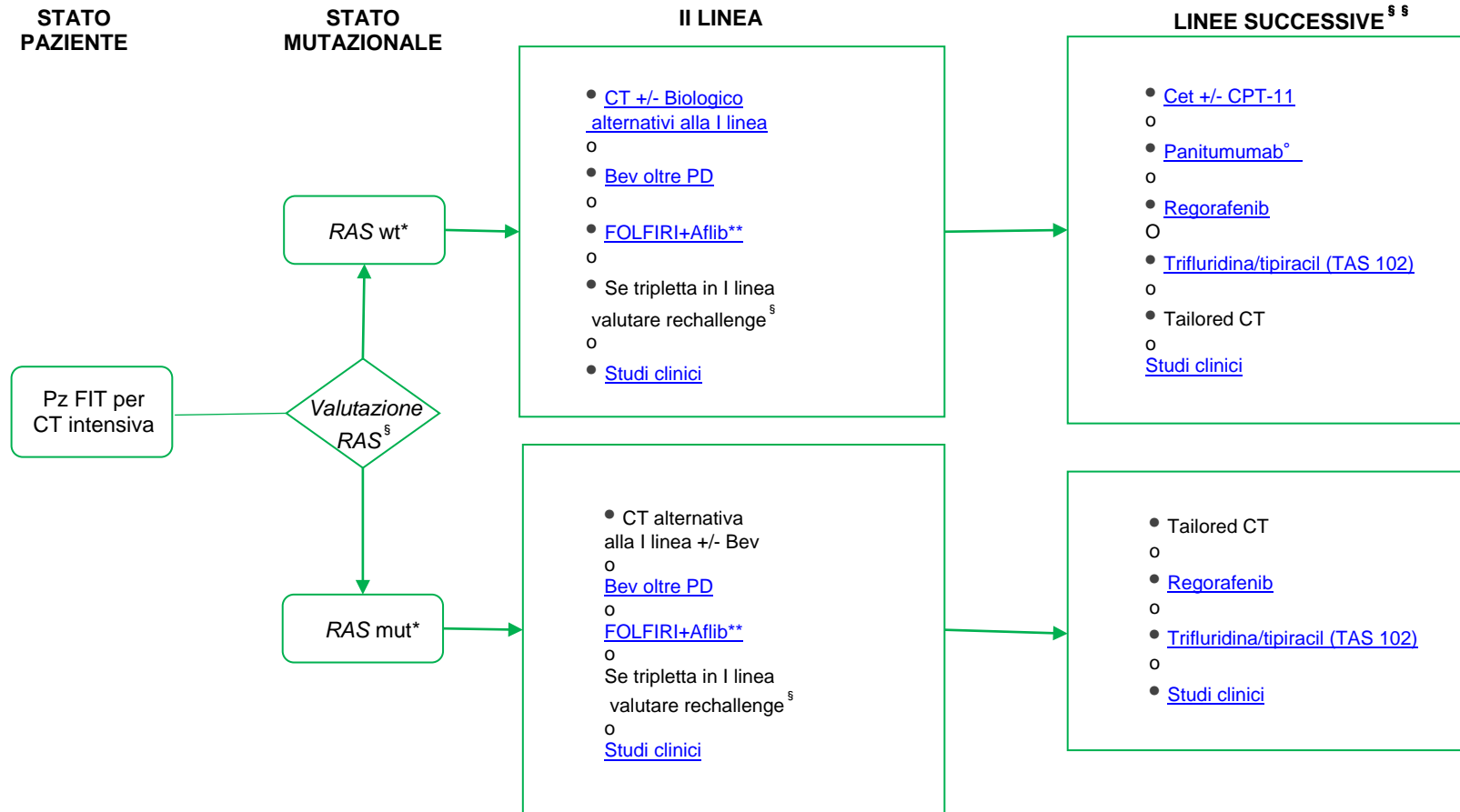
* Pz anziano, PS 1-2, comorbidità

[§] Consigliabile analisi *BRAF*

** Considerare pause terapeutiche, mantenimento (con fluoropirimidine e Bev) e strategia sequenziale

- Valutare trattamento RT locale nei pz con tumore del retto
- In pz potenzialmente suscettibili di chir, valutare ogni 8-12 settimane la risposta di malattia per eventuale chirurgia e/o trattamento locoregionale e a seguire eventuale CT postoperatoria

Figura 3c: Malattia Metastatica Linee Successive (Paz. Fit)



*Consigliabile analisi *BRAF*

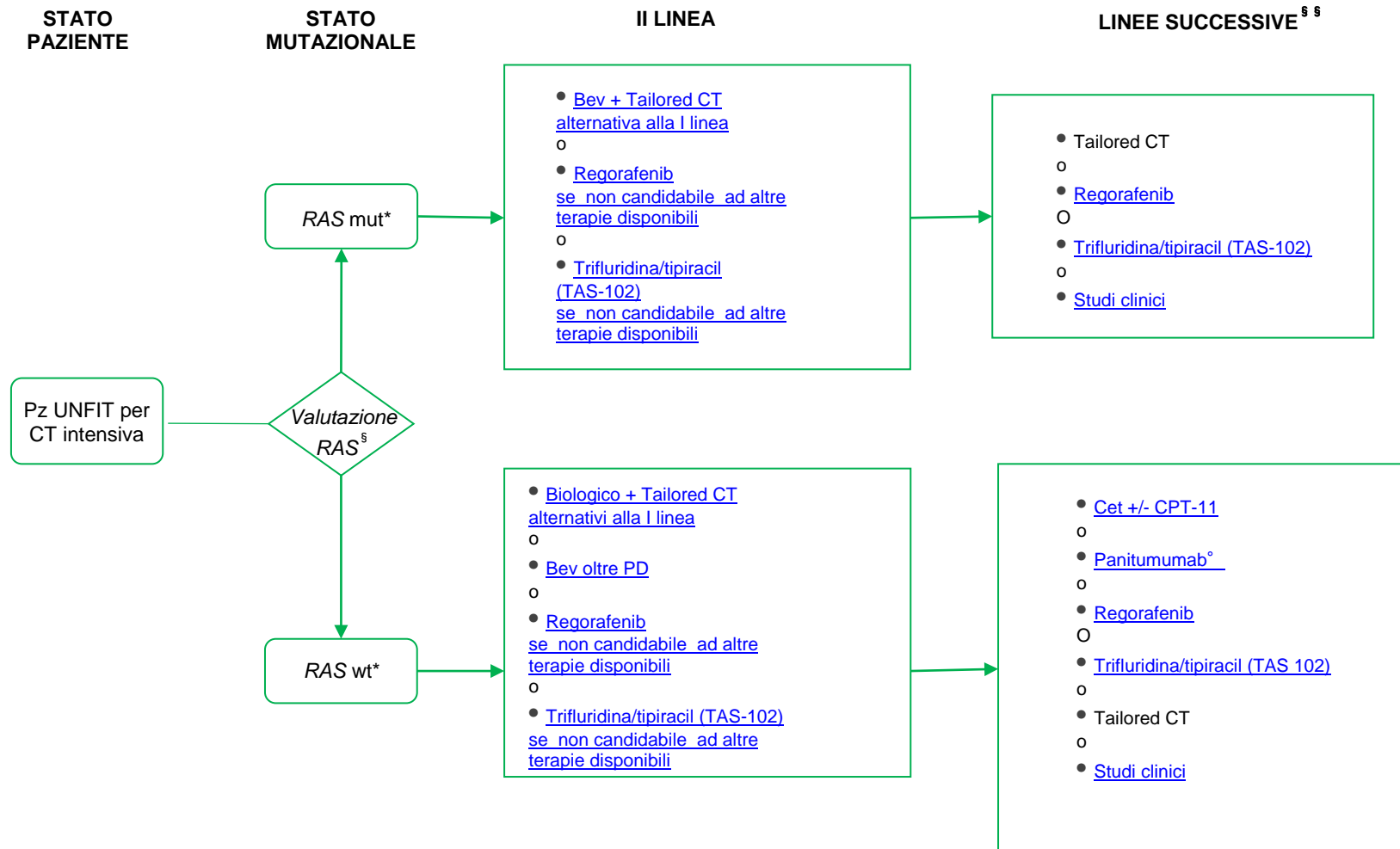
[§] Da considerare entità e durata della risposta

◦ Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

^{§§} Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev

** In pz che hanno ricevuto OXA o tripletta in I linea

Figura 3d: Malattia Metastatica Linee Successive (Paz. UNFit)



* Consigliabile analisi BRAF

§ Da considerare entità e durata della risposta

◦ Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

§§ Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev

** In pz che hanno ricevuto OXA o tripletta in I linea

13. Raccomandazioni chiave

1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Il paziente affetto da neoplasia del colon retto deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e loro conseguenze, nonché un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità di vita	Positiva forte
Bassa	Attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico. (1)	Positiva forte
Bassa	Sono opportuni corsi educazionali per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione.	Positiva forte

1.2 Consenso informato

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato; il medico deve conoscere a fondo il problema e deve saper informare in modo chiaro ed esauriente il paziente con un linguaggio adeguato alle capacità interpretative dell'assistito. Il medico deve essere in grado di rispondere ad ogni domanda posta dal paziente.	Positiva forte

2. Accesso al servizio

2.1, 2.2 Tempestività della diagnosi e ruolo del medico di medicina generale

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Ai MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche	Positiva forte

2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
----------------------------	-----------------	-------------------------------------

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti \geq 50 anni non deve mai essere attribuito a patologia benigna senza avere prima escluso carcinomi o polipi adenomatosi o serrati del colon-retto.	Positiva forte
Bassa	Tutti i pazienti \geq 50 anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi o persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. I successivi accertamenti diagnostici strumentali devono preferenzialmente essere realizzati entro 4 settimane.	Positiva forte
Bassa	Pazienti di età $<$ 50 anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività, di evoluzione clinica e di rischio familiare, in alternativa a quanto sopra indicato possono eventualmente essere attentamente sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere tempestivamente avviati ad accertamenti strumentali.	Positiva forte

2.4 Prospettive di screening

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
alta	Lo screening del CCR è efficace nel ridurre la mortalità per CCR nella popolazione a rischio medio per età (1-9). Dovrebbe essere raccomandata la RSOF ogni due anni tra i 50 ed i 69 anni o la RSS una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni, come proposto dal programma organizzato in ogni regione italiana (12,13)	Positiva forte
bassa	I soggetti ad alto rischio di CCR per patologie benigne del colon dovrebbero seguire programmi di sorveglianza ad hoc in base a LG gastroenterologiche, al di fuori dei programmi di screening (28,29)	Positiva forte

2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR	Positiva forte
Bassa	Per l'invio in consulenza genetica dovrebbero essere considerati criteri di sospetto clinico (Tabella 2), relativi a fenotipo tumorale, paziente e famiglia	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Criteri specifici di invio in consulenza genetica dovrebbero essere concordati localmente con l'equipe di genetica clinica, tenendo conto delle risorse disponibili (più ampi sono i criteri, maggiori saranno le risorse necessarie)	Positiva forte
Bassa	L'oncologo dovrebbe raccogliere la storia familiare utilizzando i criteri minimi proposti dall'ASCO 'Expert Statement' (Tabella 3)	Positiva debole
Bassa	Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita)	Positiva forte
Bassa	L'oncologo dovrebbe proporre ai pazienti con diagnosi di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR misure di follow-up/prevenzione diverse rispetto ai pazienti con cancro sporadico (Tabella 4)	Positiva debole
*	In caso di dMMR, identificato a scopo predittivo di risposta terapeutica, l'oncologo dovrebbe comunque inviare il paziente in consulenza genetica	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

3. Gruppo multidisciplinare

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Il percorso di diagnosi e cura va idealmente pianificato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che comprenda tutte le figure coinvolte nel percorso. Le decisioni prese devono essere verbalizzate e archiviate	Positiva forte
Bassa	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifici uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.	Positiva forte
Bassa	Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up.	Positiva forte
Bassa	La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo multidisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento.	Positiva forte

4. Diagnosi

4.1, 4.2 Diagnosi clinica ed esame istologico

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. (1,2)	Positiva forte
Bassa	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento. (1,2)	Positiva forte
Bassa	Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale a completamento dell'indagine (1,2)	Positiva forte
Bassa	Ogni servizio di endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come ad esempio il raggiungimento del cieco e l'insorgenza di complicanze. (1,2)	Positiva debole

5. Valutazione pretrattamento

5.1, 5.2 Stadiazione, parametri T, N e M

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC	Positiva forte
Bassa	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con un Rx torace o preferenzialmente con una TC torace.	Positiva forte
Bassa	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET.	Negativa debole
Bassa	La PET può essere considerata in caso di lesioni metastatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica.	Positiva debole

5.3 Marcatori tumorali

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi.	Positiva forte

6. Chirurgia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta*	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	Positiva debole
Bassa	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia coloretale. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia.	Positiva debole
Moderata	In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP.	Positiva debole
Alta	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione, attiva anche su germi anaerobi o di associazione di ammino glicosidico e metronidazolo, somministrati in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione intraoperatoria.	Positiva debole
Alta*	Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia	Positiva forte
Alta	E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.	Positiva forte
Alta	Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine.	Positiva forte
Alta	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale fino all'origine del peduncolo vascolare primario.	Positiva forte
Alta*	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dalla assenza di residui evidenti macroscopicamente sia dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).	Positiva forte
Moderata	La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una alternativa preferibile alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura.	Positiva forte
Alta	Solo adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, che non presenti invasione vascolare, linfatica e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica.	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

7. Anatomia patologica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, budding tumorale, profondità di invasione tumorale, invasione linfo-vascolare intramurale, invasione venosa extramurale, invasione perineurale, margini di resezione (distale, prossimale, circonferenziale e mesocolico), numero di linfonodi esaminati (almeno 12) e numero di linfonodi metastatici.	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

8. Terapia adiuvante

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
Moderata	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (4-8)	Positiva debole
Alta	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino). (7)	Positiva debole
Alta	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante (11-20).	Positiva forte
Alta	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX (infusionale), lo schema XELOX (capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina oppure 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi. (11-20)	Positiva forte
Alta	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (25-27) .	Negativa forte
Alta	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (28) .	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare un trattamento chemioterapico alla diagnosi, anche in assenza di sintomi. Nonostante ciò, in casi ben selezionati (età avanzata, presenza di comorbidità, carico minimo di malattia) può essere considerato, dopo attenta valutazione del rapporto rischio /beneficio, un periodo di attesa. (4,5)	Positiva forte
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon destro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di beva rispetto ad anti-EGFR in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di anti-EGFR rispetto ad beva in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione (8).	Negativa debole
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab + fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente (9, 10).	Positiva debole

Vedi cap 11 “raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE”

9. Follow-Up e Survivorship

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel carcinoma del colon-retto è indicato l'impegno di un programma di follow-up "intensivo" dimostratosi in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto all'esecuzione di indagini solo alla comparsa dei sintomi	Positiva forte
Alta	La durata del follow-up è di 5 anni periodo entro il quale si manifestano circa il 95% delle recidive	Positiva forte
Alta	Un adeguato programma di follow-up prevede: <ul style="list-style-type: none"> - Esame Clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i due anni successivi - CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi - Colonscopia: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino - TC Torace-Addome con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. - Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità 	Positiva forte
Bassa*	Se il CEA è elevato alla diagnosi, va ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione	Positiva forte
Bassa*	La colonscopia nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo dell'intestino, deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento.	Positiva forte
Moderata	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda la sola colonscopia	Positiva debole
Bassa*	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole
Bassa*	Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi.	Negativa forte
Bassa*	Raccomandabile integrare il follow-up con strumenti che consentano il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali tardivi e delle problematiche psicologiche e sociali che possono emergere alla fine del percorso di cura.	Positiva debole
Bassa*	Promuovere il rispetto dei programmi di screening attuati nella popolazione generale (neoplasia della mammella, della	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
	cervice uterina e (secondo) tumore del colon-retto.	
Bassa*	Integrare il Medico di Medicina Generale nel programma di follow-up con specifico coinvolgimento nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali di paziente e dei familiari.	Positiva debole

*Opinione del panel

10. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)

Qualità dell'evidenza GRADE	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare un trattamento chemioterapico alla diagnosi, anche in assenza di sintomi. Nonostante ciò, in casi ben selezionati (età avanzata, presenza di comorbidità, carico minimo di malattia) può essere considerato, dopo attenta valutazione del rapporto rischio /beneficio, un periodo di attesa. (4,5)	Positiva forte
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon destro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di beva rispetto ad anti-EGFR in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Molto bassa	Nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di anti-EGFR rispetto ad beva in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica (11)	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione (8).	Negativa debole
Moderata	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab + fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente (9, 10).	Positiva debole

Quesito 1:

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di KRAS ed NRAS?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	L'analisi mutazionale dei geni RAS trova attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico indipendentemente dalla sede del primitivo, al momento di intraprendere un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR	Positiva forte

Quesito 2:

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di BRAF?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La valutazione della mutazione BRAF V600E può fornire importanti informazioni prognostiche nel paziente metastatico, che tuttavia vanno inserite in un più ampio contesto di valutazione clinica e patologica del singolo paziente.	Positiva debole

Quesito 3a

Nel paziente fit con tumore del colon-retto avanzato/metastatico la polichemioterapia in associazione a farmaco biologico rappresenta l'opzione preferibile in prima linea?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia, preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR.	Positiva forte

Quesito 3b

Nel paziente anziano o unfit con tumore del colon-retto mts la fluoropirimidina associata a bevacizumab (anti-VEGF) rappresenta l'opzione preferibile in prima linea?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	Nel paziente anziano o unfit il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia preferibilmente associata a bevacizumab	Positiva forte

Quesito 4

In monoterapia la capecitabina può essere considerata equivalente al 5FU infusionale nel trattamento dei pazienti con tumore del colon-retto metastatico?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La capecitabina può sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico.	Positiva forte

Quesito 5a

In associazione ad oxaliplatino la capecitabina può sostituire il 5FU infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'uso della capecitabina in combinazione con Oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali in caso di regimi comprendenti la sola chemioterapia o chemioterapia e bevacizumab. L'associazione con anti-EGFR non è consigliabile.	Positiva forte

Quesito 5b

In associazione a irinotecano la capecitabina può sostituire il 5-Fluorouracile infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'associazione di capecitabina con irinotecano è generalmente sconsigliata e può essere eventualmente impiegata, con estrema attenzione agli effetti collaterali, solo nei pazienti in cui esistano importanti controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5FU.	Positiva forte

Quesito 6

Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia.	Positiva forte

Quesito 7

Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato in seconda linea in associazione alla chemioterapia.	Positiva forte

Quesito 8

Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti che lo abbiano già ricevuto in I linea?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica può rappresentare un'opzione di trattamento.	Positiva forte

Quesito 9

In pazienti con tumore del colon-retto metastatico progrediti ad una I linea di trattamento va considerata una II linea?

In pazienti con tumore del colon-retto metastatico progrediti a due linee di trattamento va considerata una III o IV linea? (vedi anche Raccomandazione 18).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	<p>a. Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea.</p> <p>b. In diversi casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza e quarta linea previa attenta valutazione delle condizioni generali e del rapporto rischio-benefico.</p>	<p>a. Positiva forte</p> <p>b. Positiva debole</p>

Quesito 10a

In pazienti con tumore RAS non mutato (wt), cetuximab (anti-EGFR) può essere associato a regimi contenenti irinotecan, indipendentemente dalla linea di trattamento?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
----------------------------	-------------------------	-----------------------------

Alta (I linea) Moderata (III linea)	Cetuximab può essere impiegato in pazienti con tumore RAS wt in associazione a regimi con irinotecan (in I e III linea)	Positiva forte
--	---	-----------------------

Quesito 10b**In pazienti RAS wt pretrattati, cetuximab può essere utilizzato in monoterapia?**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Cetuximab può essere impiegato in monoterapia in pazienti con tumore RAS wt pretrattati con i citotossici convenzionali	Positiva forte

Quesito 11**In pazienti RAS wt, cetuximab può essere associato a FOLFOX in regimi di I linea contenenti oxaliplatino?**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Cetuximab può essere associato a FOLFOX in prima linea.	Positiva forte

Quesito 12**In pazienti RAS wt pretrattati, che non abbiano già ricevuto cetuximab o che abbiano sviluppato una reazione infusionale a cetuximab, panitumumab può essere utilizzato in monoterapia?**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Panitumumab (anti-EGFR) può essere impiegato in monoterapia in pazienti con tumore RAS non mutato (WT) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente utilizzato cetuximab, o che lo abbiano sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusionale.	Positiva forte

Quesito 13**In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFOX in prima linea?****In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFIRI in prima linea?****In pazienti RAS wt, panitumumab può essere associato a FOLFIRI in seconda linea?**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con tumore RAS wt il panitumumab può essere usato con FOLFOX o FOLFIRI in I linea e con FOLFIRI in seconda linea	Positiva Forte

Quesito 14

Aflibercept in associazione a FOLFIRI puo' essere considerata un'opzione nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti pretrattati con oxaliplatino?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'associazione in II linea di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con combinazione a base di oxaliplatino +/- biologico può rappresentare un'opzione terapeutica.	Positiva forte

Quesito 15 a, b

a. In pazienti fit con tumore del colon-retto mts, indipendentemente dallo stato mutazionale, FOLFOXIRI + bevacizumab puo' essere considerato un' opzione di trattamento di I linea?

b. In pazienti con tumore del colon-retto mts BRAF mutato, FOLFOXIRI + bevacizumab puo' essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	<p>a. In pazienti fit con tumore del colon-retto mts, indipendentemente dallo stato mutazionale, FOLFOXIRI + bevacizumab puo' essere considerato un' opzione di trattamento di I linea</p> <p>b. In caso di malattia BRAF mutata la combinazione dei tre chemioterapici, FOLFOXIRI, più bevacizumab è un'opzione consigliabile.</p>	Positiva forte

Quesito 16

In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, una strategia "stop and go", al fine di ridurre le tossicità, puo'essere considerata?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, può essere attuata una strategia di cura che preveda un' interruzione temporanea del trattamento ("stop and go") o un trattamento meno intensivo, al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile ed altri chemioterapici.	Positiva debole

Quesito 17

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati regorafenib puo' essere considerato una opzione di trattamento?

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati la trifluridina/tipiracil (TAS-102) puo' essere considerata un'opzione di trattamento?

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici efficaci può essere considerato l'uso del regorafenib o della trifluridina/tipiracil (TAS-102).	Positiva debole

10.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	E' consigliabile promuovere la valutazione funzionale , prima di ogni trattamento chemioterapico sia in fase adiuvante sia in fase avanzato. Un pre-screening con strumenti rapidi (scheda G8) favorisce l'individuazione di soli pazienti indagabili con CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) (1)	Positiva forte

10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa*	La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.	Positiva forte
Alta	La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi, anche in caso di ri-resezione.	Positiva forte
Alta*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
Alta*	La resezione chirurgica di metastasi del fegato borderline resectable, anche se R1, deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.	Positiva forte
Bassa	Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
	completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione .	
Alta	Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab, tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.	Positiva forte
Moderata	La chirurgia epatica laparoscopica è una valida alternativa in centri di riferimento con adeguata esperienza .	Positiva debole
Moderata	In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio.	Positiva debole
Alta	La resezione chirurgica di metastasi polmonari può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi	Positiva forte

*Opinione del panel

10.3 Terapie locoregionali

10.3.1 Terapie locoregionali epatiche

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti con malattia epatica limitata non suscettibili a chirurgia e che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni, può essere considerata una combinazione di terapia sistemica e radiofrequenza	Positiva debole
D*	In pazienti con malattia epatica limitata non suscettibili di chirurgia e che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni, possono essere considerate tecniche ablativo (radiofrequenze, microonde, crioablazione) e la radioterapia esterna con metodiche conformazionali.	Positiva debole
D*	La radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica può consentire solo un miglior controllo della malattia epatica senza impattare significativamente sulla sopravvivenza.	Positiva debole
D*	La chemioterapia intrarteriosa e soprattutto la chemioembolizzazione con DEBIRI possono rappresentare un'opzione per pazienti selezionati e non suscettibili a trattamenti sistemici.	Negativa debole

*Opinione del panel

10.3.2 Terapie locoregionali “non epatiche”

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	La chirurgia citoreduttiva peritoneale e la chemioipertermia intraperitoneale pur attuati in centri esperti, non offre vantaggi rispetto alla sola chemioterapia nei pazienti con carcinosi peritoneale isolata.	Negativa debole
D*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche come trattamento palliativo.	Positiva forte
D*	La radioterapia + eventuale chemioterapia può essere utilizzata con intento citoreduttivo o palliativo nei pazienti con suscettibili di chirurgia affetti da recidive pelviche, metastasi linfonodali e polmonari limitate	Positiva debole

*Opinione del panel

14. Cure palliative

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO n. 18

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al “solo practice model”?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al “solo practice model”?	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice

15. Note pratiche per la lettura delle LG e dei referti

- ✓ Instabilità dei microsatelliti:
 - dMMR o MSI-high o MSI: presenza di instabilità microsatelliti
 - pMMR o MSI-low o MSS: assenza di instabilità microsatelliti
- ✓ Mutazione di *BRAF*: se non è specificato si intende la mutazione V600E
- ✓ Analisi di *RAS*: accertarsi che siano stati analizzati gli esoni 2 (codoni 12 e 13), 3 (codoni 59 e 61) e 4 (codoni 117 e 146) di *KRAS* e *NRAS*
- ✓ Valutazione polimorfismo IVS14+1G>A e 2846A>T del gene DPD:
 - Genotipo eterozigote G/A di IVS14 e/o genotipo eterozigote A/T di 2846: raccomandata riduzione del 50% della dose di fluoropirimidina
 - Genotipo omozigote A/A di IVS14 e/o genotipo omozigote T/T di 2846: controindicato l'uso della fluoropirimidina
- ✓ Valutazione polimorfismo UGT1A1*28:
 - Genotipo eterozigote 6/7: nessuna raccomandazione
 - Genotipo omozigote 7/7: raccomandata riduzione del 50% della dose di irinotecano



Appendice: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

Question: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio MSI è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

Settings: dMMR/MSI

Bibliography: Hutchins, JCO 2011; 29: 1261-1270 , Sargent, JCO 2010; 20: 3219-3225 , Hong, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 48 (2012) 1235 –1243

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5FU based chemotherapy	Observation	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Hutchins (non riportato)												
												CRITICAL
Overall Survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	no serious	no serious inconsistency	Serious ¹	serious ²	None	10/55 (18.2%) ⁴	4/47 (8.5%) ⁴	HR 2.95	15 more	⊕⊕⊕ O	CRITICAL

		risk of bias	y						(1.02 a 8.54)	per 100 (from 0 more to 45 more)	LOW	
Overall survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{1,3}	no serious imprecision	None	5/81 (6.2%) ⁴	1/8 (12.5%) ⁴	HR 0.29 (0.06 to 1.42) ⁷	9 fewer per 100 (from 12 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Recurrence Free survival - Hutchins (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	serious ^{5,6}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision ²	None	2/89 (2.2%)	4/78 (5.1%)	HR 0.45 (0.09 a 2.23)	3 fewer per 100 (from 5 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTA NT
Recurrence Free survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	serious ^{5,6}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision ²	None	11/55 (20%) ⁴	5/47 (10.6%) ⁴	HR 2.30 (0.84 a 6.24)	12 more per 100 (from 2 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕ LOW	IMPORTA NT
Disease-free survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none	8/81 (9.9%) ⁴	2/8 (25%) ⁴	HR 0.28 (0.08 to 1.01) ⁸	17 fewer per 100 (from 23 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTA NT

¹ unplanned subgroup analysis, no formal hypothesis planned; just hypothesis generating

² Outcome from small sample size (subgroup of patients)

³ Patients in stage II-IV

⁴ estimation based on variance of HR

⁵ operative bias due to lack of blinding

⁶ Estimation based on interim analysis (random high?)

⁷ not adjusted for other factors (adjusted for stage, sex and age HR0.57 (95%CI 0.09 - 3.75))

⁸ not adjusted for other factors (adjusted for stage, sex and age HR0.42 (95%CI 0.10 - 1.72))

Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

Question: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MMS è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

Settings: pMMR

Bibliography: Hutchins, JCO 2011; 29: 1261-1270 , Sargent, JCO 2010; 20: 3219-3225 , Hong, EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 48 (2012) 1235 –1243

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5FU based chemotherapy	Observation	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Hutchins (not reported)												
												CRITICAL
Overall Survival – Sargent (not reported)												
												CRITICAL
Overall survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none			- ³		⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Recurrence Free survival - Hutchins (follow-up median 12 years)												

1	randomised trials	serious ^{4,5}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision	none	24/222 (10.8%)	25/247 (10.1%)	HR 1.07 (0.61 a 1.87)	1 in più per 100 (da 4 in meno a 8 in più)	⊕⊕⊕ O LOW	IMPORTA NT
Recurrence Free survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	randomised trials	serious ^{4,5}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision	none	47/214 (22%) ⁶	55/214 (25.7%) ⁶	HR 0.84 (0.57 a 1.24)	4 in meno per 100 (da 10 in meno a 5 in più)	⊕⊕⊕ O LOW	IMPORTA NT
Disease-free survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	Serious ⁴	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none	54/791 (6.8%) ⁶	40/67 (59.7%) ⁶	HR 0.74 (0.49 to 1.1) ⁷	11 fewer per 100 (from 24 fewer to 4 more)	⊕OO O VERY LOW	IMPORTA NT

¹ unplanned subgroup analysis, no formal hypothesis planned; just hypothesis generating

² Patients in stage II-IV

³ It occurred an error in reporting HR and 95%CI (numbers are not readable) not adjusted for other factors (adjusted for stage, sex and age HR0.34 (95%CI 0.21 - 0.57))

⁴ operative bias due to lack of blinding

⁵ Estimation based on interim analysis (random high?)

⁶ estimation based on variance of HR

⁷ not adjusted for other factors (adjusted for stage, sex and age HR0.50 (95%CI 0.32 - 0.76))

QUESTION

Should an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months vs. the same regimen for 6 months be used for stage III colon cancer?

POPULATION:	stage III colon cancer
INTERVENTION:	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months
COMPARISON:	the same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade ≥ 3 ; Neuropathy grade ≥ 3 ; Fatigue grade ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon instadio III</p>																																												
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																													
Judgement	Research evidence	Additional considerations																																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small 7 ○ Moderate 3 ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come piccolo nei pazienti con tumore del colon in stadio III</p> <table border="1" data-bbox="359 875 1200 2072"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N^o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th>Risk with the same regimen for 6 months</th> <th>Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.07 (1.00 to 1.15)</td> <td rowspan="2">12834 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE <small>b,c,d</small></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>246 per 1.000</td> <td>261 per 1.000 (246 to 277)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td>The mean quality of life was 0</td> <td>MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td>-</td> <td>1829 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{e,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td rowspan="2">9079 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>89 per 1.000</td> <td>56 per 1.000 (48 to 65)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neuropathy grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.18 (0.15 to 0.21)</td> <td rowspan="2">9245 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>139</td> <td>25 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>b,c,d</small>		246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g}		Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small>		89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.21)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small>		139	25 per 1.000	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																			
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																											
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>b,c,d</small>																																								
	246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)																																											
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g}																																								
Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small>																																								
	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)																																											
Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.21)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>c,d</small>																																								
	139	25 per 1.000																																											

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>per 1.000</td> <td>1.000 (21 to 30)</td> <td>to 0.22)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fatigue grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.40 (0.28 to 0.56)</td> <td rowspan="2">6395 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE c,d</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>36 per 1.000</td> <td>14 per 1.000 (10 to 20)</td> </tr> </table> <p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. All included studies did not reach the planned sample size d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients f. SCOT study did not reach the planned sample size g. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>		per 1.000	1.000 (21 to 30)	to 0.22)				Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE c,d		36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)	
	per 1.000	1.000 (21 to 30)	to 0.22)															
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE c,d													
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)																
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																		
Judgement	Research evidence					Additional considerations												
<ul style="list-style-type: none"> ● Large 7 ○ Moderate 3 ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pazineti con tumore del colon in stadio III																	
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments												
		Risk with the same regimen for 6 months																
		Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																

	Disease-free survival (DFS)	Study population 246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)	HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE b,c,d	
	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g}	
	Diarrhea grade ≥ 3	Study population 89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE c,d	
	Neuropathy grade ≥ 3	Study population 139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE c,d	
	Fatigue grade ≥ 3	Study population 36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)	RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE c,d	
	<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. All included studies did not reach the planned sample size d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients f. SCOT study did not reach the planned sample size g. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>						
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?							
Judgement	Research evidence						Additional considerations
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. One study (SCOT) included rectum cancer and high risk stage II patients, so we decided to downgrade QoL for indirectness.						

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Subjects' preferences for remission were higher than for any other health state and lowest for metastatic progressive disease. Preference values were negatively affected by neuropathy associated with adjuvant chemotherapy. Patient's preference values were significantly higher than those of the general population, reflecting the adaptation common to "experienced" utility. Patients who receive adjuvant therapy may "buy" longer time in remission, which on average delays or potentially avoids progression to metastatic disease; in other words, they trade off the disutility associated with adjuvant treatment for the utility gains associated with longer remission and delayed metastasis. Preferences for adjuvant therapy were most adversely affected by severe neuropathy. Neurotoxicity symptoms can often be alleviated or reversed by "stop and go" management. However, about 25% of patients treated with 5FU/LV and oxaliplatin experience mild to moderate neurosensory symptoms 18 months or longer following treatment. Patients considered adjuvant therapy with severe neuropathy and metastatic stable disease to be about equally undesirable. As expected, both patients and community members considered metastatic progressive disease to be the worst health state. Both patients and community members generally rated quality of life high for remission, but not as high as current health of members of the community; this is likely to be due to fear of disease recurrence and some residual effects of initial surgery or therapy (e.g., fatigue).</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison 4 ● Does not favor either the intervention or the comparison 6 ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi come incerto nei pazienti con tumore del colon in stadio III</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact 10 ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies 		

○ Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	JUDGEMENT						
		ility	lity				
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention X (8)	Conditional recommendation for the intervention ○ (2)	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Negativa debole

Nei pazienti con tumore del colon in stadio III una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione; essa potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati e previa completa condivisione con il paziente (considerando l'incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici). Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come piccolo nei pazienti con tumore del colon in stadio III. Considerato infatti l'HR=1.07 e l'intervallo di confidenza compreso tra 1.00 e 1.15, quindi la non provata non-inferiorita' dei 3 mesi vs 6 mesi (il limite superiore dell'intervallo di confidenza supera il margine di non inferiorita' pari a 1.12 predefinito dal disegno statistico), il panel ha concluso che non e' possibile affermare che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, non impatti in modo sfavorevole sulla DFS nei pazienti con tumore del colon in stadio III. Al contrario, il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicita' a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante in questo setting di pazienti. Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pazienti con tumore del colon in stadio III come incerto ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.

QUESTION

Should an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months vs. the same regimen for 6 months be used for pT4 and/or N2 colon cancer?

POPULATION:

pT4 and/or N2 colon cancer

INTERVENTION:

an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months

COMPARISON:	the same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade >3; Neuropathy; Fatigue grade >3;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know 	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate 2 ● Large 8 ○ Varies ○ Don't know 	Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 6 mesi vs 3 mesi come importante nei pT4 e/o N2						
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.12 (1.03 to 1.23)	5256 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE <small>b,c,d</small>	
		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months				

	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g,h}	
	Diarrhea grade >3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c .d,f	
		89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)				
	Neuropathy	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c .d,f	
		139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)				
Fatigue grade >3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^c .d,f		
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)					
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. All included studies did not reach the planned sample size d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients f. Results included patients other than pT4 and/or N2 g. SCOT study did not reach the planned sample size h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>							
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence						Additional considerations

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months				
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.12 (1.03 to 1.23)	5256 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE _{b,c,d}	
	350 per 1.000	383 per 1.000 (359 to 412)				
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g,h}	
Diarrhea grade >3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE _{c,d,f}	
	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)				
Neuropathy	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE _{c,d,f}	
	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)				
Fatigue grade >3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE _{c,d,f}	
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)				

a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.
 b. I-squared<26%
 c. All included studies did not reach the planned sample size
 d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.
 e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients
 f. Results included patients other than pT4 and/or N2
 g. SCOT study did not reach the planned sample size
 h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.

Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT4 e/o N2

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. One study (SCOT) included rectum cancer and high risk stage II patients, so we decided to downgrade QoL for indirectness. Adverse events were not downgraded for indirectness due to the inclusion of patients other than pT4 and/or N2 because toxicity profile is not expected to change.</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Subjects' preferences for remission were higher than for any other health state and lowest for metastatic progressive disease. Preference values were negatively affected by neuropathy associated with adjuvant chemotherapy. Patient's preference values were significantly higher than those of the general population, reflecting the adaptation common to "experienced" utility. Patients who receive adjuvant therapy may "buy" longer time in remission, which on average delays or potentially avoids progression to metastatic disease; in other words, they trade off the disutility associated with adjuvant treatment for the utility gains associated with longer remission and delayed metastasis. Preferences for adjuvant therapy were most adversely affected by severe neuropathy. Neurotoxicity symptoms can often be alleviated or reversed by "stop and go" management. However, about 25% of patients treated with 5FU/LV and oxaliplatin experience mild to moderate neurosensory symptoms 18 months or longer following treatment. Patients considered adjuvant therapy with severe neuropathy and metastatic stable disease to be about equally undesirable. As expected, both patients and community members considered metastatic progressive disease to be the worst health state. Both patients and community members generally rated quality of life high for remission, but not as high as current health of members of the community; this is likely to be due to fear of disease recurrence and some residual effects of initial surgery or therapy (e.g., fatigue).</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ● Favors the comparison 8 ○ Probably favors the comparison 2 ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 6 mesi nei pT4 e/o N2</p>	
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact 10 ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 10 ○ Varies ○ Don't know 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention X	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Negativa forte

Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione. Il trattamento può essere interrotto precocemente o depotenziato in caso di insorgenza di tossicità inaccettabile.

Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 6 mesi vs 3 mesi come importante nei pT4 e/o N2. Considerato infatti l'HR=1.12 e l'intervallo di confidenza compreso tra 1.03 e 1.23, il panel ha valutato che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, impatti in modo sfavorevole sulla DFS, mentre l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere moderato nei pazienti con tumore del colon in stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2).

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 6 mesi nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 ed ha valutato la raccomandazione come negative forte.

QUESTION

Should an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months vs. the same regimen for 6 months be used for pT1-3N1 colon cancer?	
POPULATION:	pT1-3N1 colon cancer
INTERVENTION:	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months
COMPARISON:	the same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade ≥ 3 ; Neuropathy grade ≥ 3 ; Fatigue grade ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 10	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 																																													
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																													
Judgement	Research evidence	Additional considerations																																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small 1 ● Moderate 8 ○ Large 1 ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT1-3N1</p> <table border="1" data-bbox="347 792 1211 2049"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th>Risk with the same regimen for 6 months</th> <th>Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.01 (0.90 to 1.12)</td> <td rowspan="2">7471 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>176 per 1.000</td> <td>178 per 1.000 (160 to 195)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td>The mean quality of life was 0</td> <td>MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td>-</td> <td>1829 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,f,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td rowspan="2">9079 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>89 per 1.000</td> <td>56 per 1.000 (48 to 65)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neuropathy grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.18 (0.15 to 0.22)</td> <td rowspan="2">9245 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>139 per 1.000</td> <td>25 per 1.000 (21 to 30)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}		176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}		Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																			
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																											
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}																																								
	176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)																																											
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}																																								
Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																								
	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)																																											
Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																								
	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)																																											

	<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Fatigue grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.40 (0.28 to 0.56)</td> <td rowspan="2">6395 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>36 per 1.000</td> <td>14 per 1.000 (10 to 20)</td> </tr> </table> <p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. Results included patients with T1N1 or T2N1 d. All included studies did not reach the planned sample size e. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns risen even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. f. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients g. SCOT study did not reach the planned sample size h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns risen even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>	Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)																																	
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a					⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																		
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)																																									
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																																											
Judgement	Research evidence					Additional considerations																																					
<ul style="list-style-type: none"> ● Large 8 ○ Moderate 2 ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pT1-3N1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> <th>N^o of participants (studies)</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th>Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Risk with the same regimen for 6 months</th> <th>Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.01 (0.90 to 1.12)</td> <td rowspan="2">7471 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>176 per 1.000</td> <td>178 per 1.000 (160 to 195)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td>The mean quality of life was 0</td> <td>MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td>-</td> <td>1829 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,f,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>RR</td> <td>9079</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}		176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}		Diarrhea	Study population		RR	9079	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																					
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																									
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}																																						
	176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)																																									
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}																																						
Diarrhea	Study population		RR	9079	⊕⊕⊕○																																						

	<table border="1"> <tr> <td>grade ≥ 3</td> <td>89 per 1.000</td> <td>56 per 1.000 (48 to 65)</td> <td>0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td>(6 RCTs)^a</td> <td>MODERATE^{c,d,e}</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neuropathy grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.18 (0.15 to 0.22)</td> <td rowspan="2">9245 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> </tr> <tr> <td>139 per 1.000</td> <td>25 per 1.000 (21 to 30)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fatigue grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.40 (0.28 to 0.56)</td> <td rowspan="2">6395 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> </tr> <tr> <td>36 per 1.000</td> <td>14 per 1.000 (10 to 20)</td> </tr> </table> <p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. Results included patients with T1N1 or T2N1 d. All included studies did not reach the planned sample size e. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. f. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients g. SCOT study did not reach the planned sample size h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>	grade ≥ 3	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	0.63 (0.54 to 0.73)	(6 RCTs) ^a	MODERATE ^{c,d,e}	Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)	
grade ≥ 3	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	0.63 (0.54 to 0.73)	(6 RCTs) ^a	MODERATE ^{c,d,e}																			
Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																			
	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)																						
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																			
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)																						
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																								
Judgement	Research evidence	Additional considerations																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. One study (SCOT) included rectum cancer and high risk stage II patients, so we decided to downgrade QoL for indirectness. Adverse events were not downgraded for indirectness due to the inclusion of patients other than pT3N1 because toxicity profile is not expected to change.</p>																							
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>																								
Judgement	Research evidence	Additional considerations																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no 	<p>Subjects' preferences for remission were higher than for any other health state and lowest for metastatic progressive disease. Preference values were negatively affected by neuropathy associated with adjuvant chemotherapy. Patient's preference values were significantly higher than those of the general population, reflecting the adaptation common to "experienced" utility. Patients who receive adjuvant therapy may "buy" longer time in remission, which on average delays or potentially avoids progression to metastatic disease; in other words, they trade off the disutility associated with adjuvant treatment for the utility gains associated with longer remission and delayed metastasis.</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>																						

<p>important uncertainty or variability</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No important uncertainty or variability 	<p>Preferences for adjuvant therapy were most adversely affected by severe neuropathy. Neurotoxicity symptoms can often be alleviated or reversed by “stop and go” management. However, about 25% of patients treated with 5FU/LV and oxaliplatin experience mild to moderate neurosensory symptoms 18 months or longer following treatment. Patients considered adjuvant therapy with severe neuropathy and metastatic stable disease to be about equally undesirable. As expected, both patients and community members considered metastatic progressive disease to be the worst health state. Both patients and community members generally rated quality of life high for remission, but not as high as current health of members of the community; this is likely to be due to fear of disease recurrence and some residual effects of initial surgery or therapy (e.g., fatigue).</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention 10 ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pT1-3N1</p>	
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact 10 ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 10 <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 10 <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

FEASIBILITY	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Vari es	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Positiva debole

Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1 puo' essere presa in considerazione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi.

Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT1-3N1. Considerato infatti l'HR=1.01 (0.9-1.12), nonostante formalmente non sia stata provata la non-inferiorita' dei 3 mesi vs 6 mesi dato che il limite superiore dell' intervallo di confidenza e' pari a 1.12 (che corrisponde al margine di non inferiorita' predefinito dal disegno statistico), il panel ha ritenuto ragionevole valutare che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, non impatti in modo sfavorevole sulla DFS. Al contrario il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicita' a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pazienti in stadio III a basso rischio (pT1-3N1).

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1 ed ha valutato la raccomandazione come positiva debole.

Author(s): MC, IM

Date: 2014-08-20

Question: Should chemotherapy after progression of disease be used for asymptomatic metastatic colorectal cancer?

Settings:

Bibliography: JCO 1992; 10:904-911 Price TJ, Asia Pac JCO 2012; 8:10-13

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotherapy after progression of disease	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - JCO 1992 (follow-up 12 months¹)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none	41/92 (44.6%)	56/90 (62.2%)	HR 0.78 (0.57 to 1.09)	9 fewer per 100 (from 20 fewer to 3 more)	⊕⊕○ LOW	CRITICAL
Overall survival - Price 2012												
1	observation	no	no serious	very	no serious	none	- ⁸				⊕○○○	CRITICAL

	al studies ^{4,5}	serious risk of bias	inconsistency	serious ^{2,3,6}	imprecision ⁷								VERY LOW	
Progression-free survival - JCO 1992 (follow-up 12 months¹)														
1 ⁹	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none							⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - Price 2012 - not measured														
														CRITICAL
Quality of life - JCO 1992 - not measured														
														CRITICAL
Quality of life - Price 2012 - not measured														
														CRITICAL

¹ minimum observation follow-up

² Patients without instrumental evidence of progression and chemo-naive

³ Treatment schedule no more used in clinical practice

⁴ case series

⁵ The South Australian Registry of mCRC was reviewed

⁶ Thirtyeight (9.1%) of patients had their chemotherapy commencement delayed by more than 3 months from their diagnosis

⁷ not assessable

⁸ For the entire group under review and for the group where case note review revealed a definite clinician decision to WW, the median survival from diagnosis has not yet been reached. The 2-year survival is 65% and the 3-year survival 52.3% for the WW population.

⁹ data not usable

¹⁰ Evidence of performance bias as stated by the authors: The monitoring of patients randomized to MFL was closer than of patients randomized to expectancy. Thus symptoms and disease progression might have been detected earlier in the former group, notably in patients who had regularly checked measurable disease. Furthermore, disease symptoms, eg, fatigue or nausea may be difficult to separate from adverse effects of treatment at an early stage. In an individual patient, the time for onset of symptoms attributable to the presence of colorectal cancer either may be held earlier or postponed. However, it is unlikely that these differences have disturbed the main results. If anything, it is more likely that ascertainment bias disfavored the group receiving initial treatment. When patients in the expectancy group became symptomatic, they were sometimes too ill (eg, icteric, poor performance) for chemotherapy.

QUESTION

Should maintenance therapy with bevacizumab alone vs. no maintenance therapy be used for metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy?

POPULATION:	metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy
INTERVENTION:	maintenance therapy with bevacizumab alone
COMPARISON:	no maintenance therapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; PFS; hemorrhage grade ≥3; Thrombosis grade ≥3; Hypertension grade ≥3; Proteinuria grade ≥3; GI perforation grade ≥3; QoL;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 12	3	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 																																																						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																						
Judgement	Research evidence	Additional considerations																																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial 4 ● Small 8 ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo</p> <table border="1" data-bbox="352 851 1206 2078"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N^o of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Risk with no maintenance therapy</th> <th>Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.00 (0.87 to 1.15)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>737 per 1.000</td> <td>737 per 1.000 (687 to 785)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.80 (0.71 to 0.91)</td> <td rowspan="2">1057 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>998 per 1.000</td> <td>993 per 1.000 (988 to 997)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.65 (0.17 to 2.49)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>9 per 1.000</td> <td>6 per 1.000 (2 to 23)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 1.51 (0.81 to 2.81)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>28 per 1.000</td> <td>43 per 1.000 (23 to 79)</td> </tr> <tr> <td>Hypertensi</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>RR</td> <td>1064</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone	Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}		737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)	PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}		998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)	hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)	Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)	Hypertensi	Study population		RR	1064	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																												
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone																																																				
Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}																																																	
	737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)																																																				
PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}																																																	
	998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)																																																				
hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																																	
	9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)																																																				
Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																																	
	28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)																																																				
Hypertensi	Study population		RR	1064	⊕⊕⊕○																																																	

<p>on grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 54.9 months</p>	<p>28 per 1.000</p>	<p>44 per 1.000 (23 to 83)</p>	<p>1.55 (0.82 to 2.94)</p>	<p>(3 RCTs)</p>	<p>MODERAT E^{b,e}</p>	
<p>Proteinuria grade ≥ 3 follow up: median 36.7 months</p>	<p>Study population</p>		<p>RR 1.00 (0.06 to 15.82)</p>	<p>262 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^{b,e}</p>	
<p>GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months</p>	<p>Study population</p>		<p>-</p>	<p>576 (2 RCTs)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^{b,e}</p>	
<p>QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months</p>	<p>In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."</p>		<p>-</p>	<p>335 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^{b,d}</p>	
<p>a. I-squared=15% b. Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up c. I-squared=48% d. High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies e. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p>						
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>						
<p>Judge</p>	<p>Research evidence</p>					<p>Additional</p>

Evidenza						I considerazioni	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Non e' stato possibile dare una valutazione perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione						
Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevaczum ab alone				
Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}		
	737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)					
PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}		
	998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)					
hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		
	9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)					
Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		
	28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)					
Hypertension grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.55 (0.82 to 2.94)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		
	28 per 1.000	44 per 1.000 (23 to 83)					
Proteinuria grade ≥3 follow up: median 36.7	Study population		RR 1.00 (0.06 to 15.82)	262 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		
	8 per 1.000	8 per 1.000 (0 to 121)					

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="352 271 480 327">months</td> <td data-bbox="480 271 738 327"></td> <td data-bbox="738 271 826 327"></td> <td data-bbox="826 271 948 327"></td> <td data-bbox="948 271 1098 327"></td> <td data-bbox="1098 271 1209 327"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 327 480 595">GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months</td> <td colspan="2" data-bbox="480 327 738 371">Study population</td> <td data-bbox="738 327 826 371">-</td> <td data-bbox="826 327 948 371">576 (2 RCTs)</td> <td data-bbox="948 327 1098 371">⊕⊕⊕○ MODERAT E^{b,e}</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="480 371 608 595">see comment</td> <td data-bbox="608 371 738 595">see comment</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 595 480 1328">QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months</td> <td colspan="2" data-bbox="480 595 738 1328">In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."</td> <td data-bbox="738 595 826 1328">-</td> <td data-bbox="826 595 948 1328">335 (1 RCT)</td> <td data-bbox="948 595 1098 1328">⊕⊕⊕○ MODERAT E^{b,d}</td> </tr> </table> <p data-bbox="400 1328 1209 1552"> a. I-squared=15% b. Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up c. I-squared=48% d. High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies e. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval </p>	months						GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months	Study population		-	576 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{b,e}		see comment	see comment				QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months	In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."		-	335 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{b,d}	
months																										
GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months	Study population		-	576 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{b,e}																					
	see comment	see comment																								
QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months	In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."		-	335 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{b,d}																					
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?																										
<p>Judgment</p>	<p>Research evidence</p>				<p>Additional considerations</p>																					

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio. Qualche perplessità sulla valutazione dei rischi di bias nasce dalla mancanza di informazioni riguardo alla generazione della sequenza di random, al suo nascondimento e ai persi al follow-up. Inoltre, PFS e QoL sono stati ritenuto ad alto rischio di bias data la mancanza di cecità del valutatore dell'outcome.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 12 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Favors the comparison 7 ○ Probably favors the comparison 5 ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Non possibile valutare l' impatto degli eventi avversi (vedi sopra). Sulla base pero' dell' impatto in termini di PFS e OS valutato dal panel come piccolo, il bilancio beneficio/danno votato dal panel favorisce il non mantenimento</p>	

Equity What would be the impact on health equity?		
Judge ment	Research evidence	Additional considera tions
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact 12 ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judge ment	Research evidence	Additional considera tions
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes 12 ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judge ment	Research evidence	Additional considera tions
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 12 ○ Varies ○ Don't know 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varie s	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varie s	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varie s	Don't know
CERTAINTY	Very low	Low	Moderate	High			No include

	JUDGEMENT						
OF EVIDENCE							d studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	--	---

12 votanti

CONCLUSIONS

Recommendation

Negativa debole

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione.

Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo. Non e' stato possibile dare una valutazione sul danno perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore del non mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.

QUESTION

Should maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine vs. no maintenance therapy be used for metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy?

POPULATION:	metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy
INTERVENTION:	maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine
COMPARISON:	no maintenance therapy
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival ; Progression-free Survival ; Haetological toxicities - Haemorrhage ; Haetological toxicity - Thrombosis ; Non haematological toxicity - Hypertension; Non haematological toxicity - Proteinuria ; Non haematological toxicity - GI perforation; Quality of Life;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judge ment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 12 <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta di una terapia di mantenimento con bevacizumab+fluoropirimidina vs osservazione	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
Judge ment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small 6 <input checked="" type="radio"/> Moderate 6 <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Non e' stato possibile dare una valutazione definitiva perche' il panel si e' diviso nella valutazione dell'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab+fluoropirimidina vs osservazione. In particolare 6 hanno votato l'impatto come piccolo considerando soprattutto l'OS, mentre gli altri 6 componenti lo hanno valutato come moderato considerando soprattutto la PFS	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine				
Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population		HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	76 per 100	74 per 100 (68 to 84)				
Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population		HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}	
	97 per 100	79 per 100 (75 to 84)				
Haetologic al toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	1 per 100	0 per 100 (0 to 5)				
Haetologic al toxicity - Thrombosis assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 1.50 (0.25 to 8.86)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	1 per 100	2 per 100 (0 to 11)				
Non haematological toxicity - Hypertension assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: range 17 months to 48 months	Study population		RR 1.42 (1.03 to 1.96)	873 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
	12 per 100	17 per 100 (12 to 23)				

<p>Non haematological toxicity - Proteinuria - not measured</p>	-	-	-	-	-	
<p>Non haematological toxicity - GI perforation assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months</p>	<p>Study population 0 per 100</p>	<p>0 per 100 (0 to 0)</p>	<p>RR 3.00 (0.12 to 73.09)</p>	<p>316 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^{a,d}</p>	
<p>Quality of Life (QOL) follow up: median 48 months</p>	<p>In CAIRO3 study authors stated that "baseline quality of life was similar between patients of the study groups apart from insomnia, which was higher in the observation group. During maintenance treatment, global quality of life (mean change 0.03, 95% CI -0.35 to 0.41), and functioning and symptom subscales of quality of life did not deteriorate. During observation, small but significant improvements were found for global quality of life (1.4, 0.8-2.1) and four functioning subscales. During observation or maintenance treatment, we noted a significant between-group difference in global quality of life of 4.2 points (95% CI 1.5-6.8), which is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant."</p>		-	<p>492 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^a</p>	
<p>a. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up b. I-squared=50% c. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in Aio KRK 0207 d. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p>						
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>						
<p>Judgment</p>	<p>Research evidence</p>					<p>Additional</p>

						considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Non e' stato possibile dare una valutazione perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere talmente bassa che il panel ha considerato il mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine come non tossico</p>						
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine				
	Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 76 per 100	74 per 100 (68 to 84)	HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{a,b}	
	Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 97 per 100	79 per 100 (75 to 84)	HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{a,c}	
	Haetologic al toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	0 per 100 (0 to 5)	RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{a,d}	
Haetologic al toxicity - Thrombosis assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	2 per 100 (0 to 11)	RR 1.50 (0.25 to 8.86)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{a,d}		
Non haematological toxicity - Hypertension	Study population 12 per 100	17 per 100 (12 to 23)	RR 1.42 (1.03 to 1.96)	873 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERAT E ^{a,d}		

<p>assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: range 17 months to 48 months</p>						
<p>Non haematological toxicity - Proteinuria - not measured</p>	-	-	-	-	-	
<p>Non haematological toxicity - GI perforation assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months</p>	<p>Study population</p>		<p>RR 3.00 (0.12 to 73.09)</p>	<p>316 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^{a,d}</p>	
<p>Quality of Life (QOL) follow up: median 48 months</p>	<p>In CAIRO3 study authors stated that "baseline quality of life was similar between patients of the study groups apart from insomnia, which was higher in the observation group. During maintenance treatment, global quality of life (mean change 0.03, 95% CI -0.35 to 0.41), and functioning and symptom subscales of quality of life did not deteriorate. During observation, small but significant improvements were found for global quality of life (1.4, 0.8-2.1) and four functioning subscales. During observation or maintenance treatment, we noted a significant between-group difference in global quality of life of 4.2 points (95% CI 1.5-6.8), which is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant."</p>		-	<p>492 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERAT E^a</p>	
<p>a. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up b. I-squared=50%</p>						

	<ul style="list-style-type: none"> c. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in Aio KRK 0207 d. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval 	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judge ment	Research evidence	Additional consider ations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judge ment	Research evidence	Additional consider ations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 12 		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judge ment	Research evidence	Additional consider ations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention 12 ○ Favors the 	Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno probabilmente a favore del mantenimento	

intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact 12 <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes 12 <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgment	Research evidence	Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 12 <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably	Probably	Yes		Varies	Don't know

JUDGEMENT							
		y n o	y y e s				n o w

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendatio n against the intervention ○	Conditional recommendatio n against the intervention ○	Conditional recommendatio n for the intervention ●	Strong recommendatio n for the intervention ○
---	--	--	---

12 votanti

CONCLUSIONS

Recommendation

Positiva debole

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab + fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente.

Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno probabilmente a favore del mantenimento e ha valutato la raccomandazione come positiva debole.

Question: Bevacizumab compared to anti-EGFR in association with a doublet in wt-RAS metastatic right colon cancer patients as first line treatment

Setting: inpatients

Bibliography: Holch 2017, European Journal of Cancer 70 (2017) 87e98; Stintzing 2016, Lancet Oncol 2016; 17: 1426–34; Schwartzberg 2014, VOLUME 32 NUMBER 21 JULY 20 2014 Arnold 2017, ESMO Special Symposia manuscript for submission to Annals of Oncology 16.03.17

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	bevacizumab	anti-EGFR in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	108/142 (76.1%)	106/131 (80.9%)	HR 0.77 (0.57 to 1.03)	9 fewer per 100 (from 1 more to 20 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free survival (assessed with: RECIST 1.1 (from randomization))												
3	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious	not serious	serious ^b	none	125/142 (88.0%)	123/131 (93.9%)	HR 0.65 (0.50 to 0.86)	10 fewer per 100 (from 3 fewer to 19 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Objective response rate (assessed with: RECIST 1.1)												
3	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious	not serious	serious ^b	none	64/142 (45.1%)	63/131 (48.1%)	RR 0.94 (0.66 to 1.21) ^d	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Hypertension 3/4 grade (Schwartzberg 2014, Vernook 2017)												
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	serious ^{b,g}	none	6/80 (7.5%)	0/86 (0.0%)	not estimable ^h		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bleeding 3/4 grade Heinemann 2014												
1	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	serious ^g	none	1/295 (0.3%)	2/297 (0.7%)	RR 0.040 (0.003 to 0.420) ^d	6 fewer per 1.000 (from 4 fewer to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Skin toxicities 3/4 grade Schwartzberg 2014, Heinemann 2014) (assessed with: Skin disorders included multiple terms for skin and subcutaneous tissue disorders system organ class per MedRA (version 15.0))												

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	bevacizumab	anti-EGFR in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	not serious	none	7/375 (1.9%)	106/383 (27.7%)	RR 0.07 (0.03 to 0.14) ^d	26 fewer per 100 (from 24 fewer to 27 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Diarrhea 3/4 grade (Vernook 2017, Heinemann 2014)												
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	not serious	none	86/834 (10.3%)	94/850 (11.1%)	RR 0.93 (0.70 to 1.23) ^d	1 fewer per 100 (from 3 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Analysis included results from two unpublished study (conference proceedings)
- Subgroup analysis not pre-planned in study design
- Performance and detection bias (open label study and progression evaluation based on investigators judgement)
- Inferential calculation of RR
- Data were not provided for two studies
- Adverse events related to wt-KRAS pts but not only for right side
- Very few events
- Vernook et al. reported that hypertension was predominant for bevacizumab

Author(s): MC

Date: june 2017

Question: Anti-EGFR compared to bevacizumab in association with a doublet in wt-RAS metastatic left colon cancer patients as first line treatment

Setting: inpatients

Bibliography: Holch 2017, European Journal of Cancer 70 (2017) 87e98; Stintzing 2016, Lancet Oncol 2016; 17: 1426–34; Schwartzberg 2014, VOLUME 32 NUMBER 21 JULY 20 2014 Arnold 2017, ESMO Special Symposia manuscript for submission to Annals of Oncology 16.03.17

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-EGFR	bevacizumab in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	not serious ^b	none	234/383 (61.1%)	258/355 (72.7%)	HR 0.71 (0.58 to 0.85)	12 fewer per 100 (from 6 fewer to 20 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Progression-free survival (assessed with: RECIST 1.1 (from randomization))												
3	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious ^b	none	330/383 (86.2%)	324/355 (91.3%)	HR 0.86 (0.73 to 1.02)	4 fewer per 100 (from 10 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Objective response rate (assessed with: RECIST 1.1)												
3	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious ^b	none	262/383 (68.4%)	211/355 (59.4%)	RR 1.15 (1.03 to 1.28) ^d	9 more per 100 (from 2 more to 17 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hypertension 3/4 grade (Schwartzberg 2014, Vernook 2017)												
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	serious ^{b,g}	none	0/86 (0.0%)	6/80 (7.5%)	not estimable ^h		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Bleeding 3/4 grade (Heinemann 2014)												
1	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	serious ^g	none	2/297 (0.7%)	1/295 (0.3%)	RR 25.92 (2.38 to 285.72) ^d	8 more per 100 (from 0 fewer to 97 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Skin toxicities 3/4 grade (Schwartzberg 2014, Heinemann 2014) (assessed with: Skin disorders included multiple terms from the skin and subcutaneous tissue disorders system organ class per MedRA (version 15.0))												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-EGFR	bevacizumab in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	not serious	none	106/383 (27.7%)	7/375 (1.9%)	RR 14.58 (6.96 to 30.57)	25 more per 100 (from 11 more to 55 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Diarrhea 3/4 grade (Vernook 2017, Heinemann 2014)												
2	randomised trials	very serious ^{c,e}	not serious	serious ^f	not serious	none	94/850 (11.1%)	86/834 (10.3%)	RR 1.08 (0.81 to 1.43)	1 more per 100 (from 2 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Analysis included results from two unpublished study (conference proceedings)
- Subgroup analysis not pre-planned in study design
- Performance and detection bias (open label study and progression evaluation based on investigators judgement)
- Inferential calculation of RR
- Data were not provided for two studies
- Adverse events related to wt-KRAS pts but not only for left side
- Very few events
- Vernook et al. reported that hypertension was predominant for bevacizumab

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPULATION: Patients with advanced/metastatic cancer

INTERVENTION: Early palliative care integrated with oncology treatment.

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i paziente in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene

	<p>non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
COMPARISON:	solo practice model
MAIN OUTCOMES:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?						
Judgement	Research evidence					Additional considerations
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.					
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?						
Judgement	Research evidence					Additional considerations
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	Nº of participants	Certainty of the evidence	Comments

	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology	CI)	(studies)	(GRADE)	
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population 35 per 100	35 per 100 (28 to 43)	HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>e. I²=67%</p> <p>f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different</p>						

	<p>scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist-Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>j. Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>k. I²=92%</p> <p>l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCE UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITA DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE OVE GIA' APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, While in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 2. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. 3. I²=67% for the quality of life outcome 4. Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. 5. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with 	

	<p>advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>6. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>7. I²=92% for the overall survival outcome</p> <p>8. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI (BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL"). 	

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO.</p> <p>SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA.</p> <p>ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD.</p> <p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE</p>	

	<p>FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE .</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important	Possibly important	Probably not important	No important			

	JUDGEMENT						
	tainty or variability	tant uncertainty or variability	tant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation	Conditional recommendation	Conditional recommendation	Strong recommendation
-----------------------	----------------------------	----------------------------	------------------------------

n against the intervention ○	n against the intervention ○	n for the intervention ○	n for the intervention ●
------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------	--------------------------------

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE.

SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFIRMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative

care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGnosi; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIA' ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRA' ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.