



Linee guida

TUMORI DEL COLON

Edizione 2017

Aggiornamento 27 ottobre 2017



Coordinatore	Giordano Beretta	Oncologia Medica - Humanitas Gavazzeni - Bergamo	
Segretario	Lisa Salvatore	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero - Università Integrata di Verona - Verona	
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 - Humanitas Cancer Center - Rozzano (MI)	
	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	Maurizio Cancian	SIMG	ULSS7 - Conegliano Veneto (TV)
	Renato Cannizzaro	AIGO	Gastroenterologia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Antonino De Paoli	AIRO	Radioterapia - C.R.O. - Aviano (PN)
	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
	Salvatore Pucciarelli		Chirurgia Clinica 1 - Università - Padova
	Mauro Risio	SIAPEC	Anatomia Patologica Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro IRCC Candiolo TO
	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.....	21
4. Diagnosi.....	22
4.1 Diagnosi clinica.....	22
4.2 Esame istologico	22
5. Valutazione pretrattamento.....	23
5.1 Stadiazione, parametri "T" e "N"	23
5.2 Stadiazione, parametro M.....	23
5.3 Marcatori tumorali.....	23
5.4 Valutazione generale pretrattamento.....	23
6. Chirurgia.....	25
7. Anatomia patologica	29
7.1 Stadiazione.....	29
7.2 Biologia Molecolare	31
7.3 Farmacogenomica	37
8. Terapia adiuvante.....	39
9. Follow-Up e Survivorship	44
10. Trattamento della malattia avanzata.....	53
10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici).....	53
10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata	77
10.3 Terapie locoregionali.....	80
11. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	83
12. Figure	89
13. Raccomandazioni chiave	94
14. Note pratiche per la lettura delle LG e dei referti	112

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Allegato: Flow di selezione degli studi

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

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 yyy”	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
D	Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico. (1)	Positiva forte
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Tutti i pazienti ≥ 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
D	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:**

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 per concordare specifici protocolli di diagnosi, cura e sorveglianza, sottoposti a periodici controlli di qualità (12,13).

Prove di efficacia dei diversi programmi di screening

La scelta del miglior programma di screening non è univoca (10,11, 14,15,29,30).

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 (16).

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 (17). 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 (10,18). L'aggiornamento dei dati dello studio americano su circa 46,000 soggetti tra i 50 e gli 80 anni (19) 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 (20). 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 (21). Le diverse metodologie di studio sono riassunte nella metanalisi di Elmunzer et al. (22). 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 (23).

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 (16).

d.Marcatori fecali e colonscopia virtuale

I marcatori fecali (24) e la colonscopia virtuale (25) vanno ancora considerate metodiche sperimentali.

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) 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 (26,27), e revisioni della letteratura (14,28) alle quali si rimanda.

Qualità globale 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 (26,27)	Positiva forte

References

- Schuz J, Espina C, Villain P et al. European Code against Cancer 4th 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.
- Brenner H, Stock C and Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2014; 348: g2467
- 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
- Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review for the US preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Jun. Report No:14-05203-EF-1.
- 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.

19. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(12): 1106-14.
20. 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.
21. 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
22. 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.
23. 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.
24. Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, Grady WM. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut* 2015, 64(9):1485-94
25. Kumar M and Cash BD. Screening and surveillance of colorectal cancer using CT colonography. *Curr Treat Opt Gastroenterol* 2017; 15 (1): 168-183
26. 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 3 may 2017).
27. 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
28. Strum. Colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2016 Mar 17;374(11):1065-75
29. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, Fedato C, Saugo M, Dei Tos AP [Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test](#). *Gut*. 2015 May;64(5):784-90. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307508. Epub 2014 Sep 1
30. [Giorgi Rossi P](#) Vicentini M et al Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol*. 2015 Sep;110(9):1359-66. doi: 10.1038/ajg.2015.240. Epub 2015 Aug 25.

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.)

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 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	- Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adk mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - 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)
Paziente	- Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente - Polipi associati al CCR - Cancro del colon destro
Famiglia	- 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 esemplificati, 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 raccogliere la storia familiare oncologica l'oncologo?**

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
Parenti di primo grado: genitori, fratelli/sorelle, figli Parenti di II grado: nonni, zii, cugini, nipoti Separare ramo paterno e materno Per i casi, specificare tipo di cancro ed 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 tumori in altri organi (prevalentemente endometrio, ed in minor misura, ovaio) più alto rispetto alla popolazione generale. 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 paziente 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 La chirurgia ginecologica profilattica può essere un'opzione nelle Pazienti > 35 anni e/o che abbiamo completato il desiderio di maternità
FAP	Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi -5 anni, in base al carico di polipi 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 (RCT 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 tumori 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;

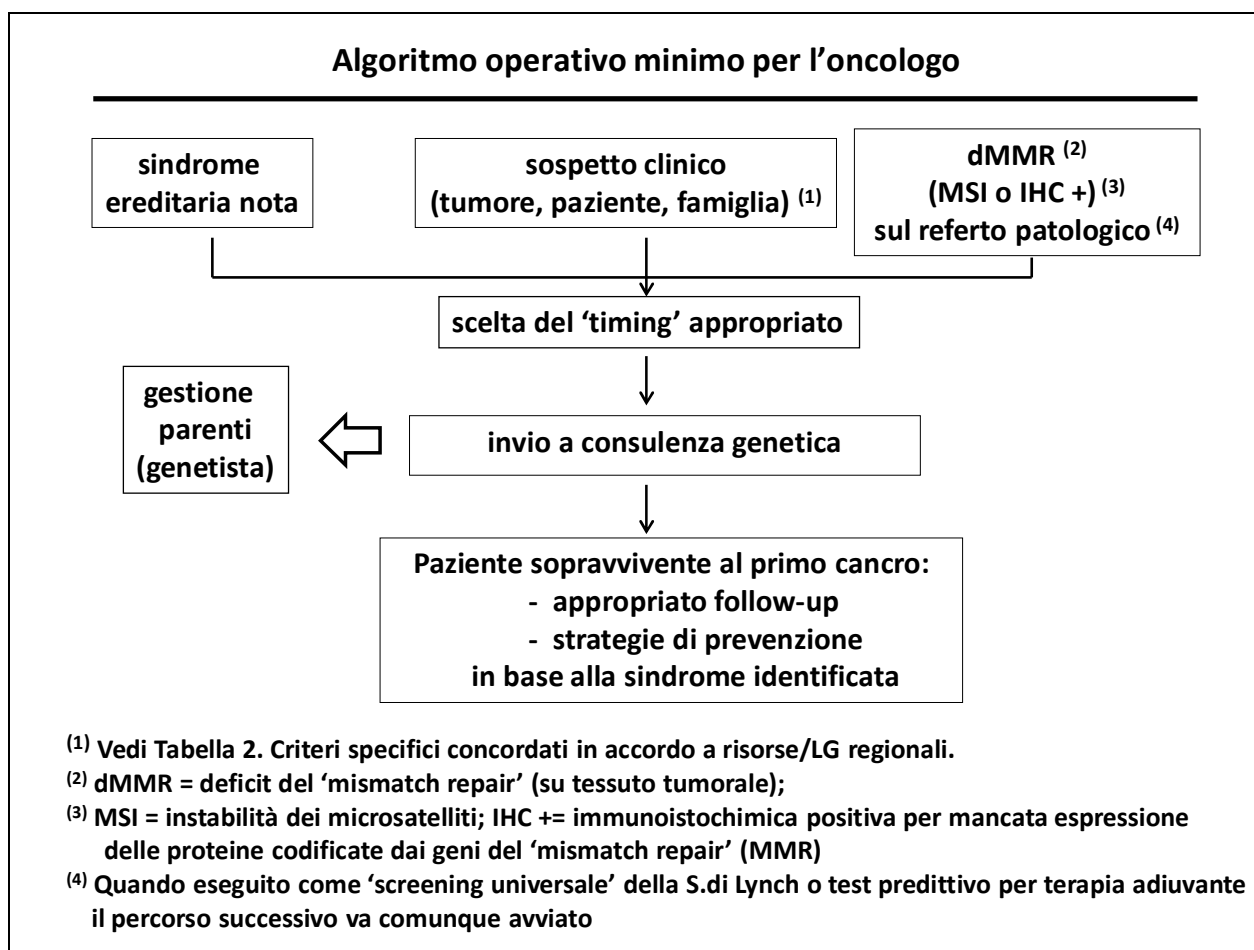
-identificare SPE-CCR anche partendo da pazienti con altri cancri:

- ✓ 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);
- ✓ 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 un possibile fattore predittivo di risposta alla terapia con pembrolizumab (30). 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).



Algoritmo operativo minimo per l'oncologo

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CCR (1,2)	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 (2,5,6)	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) (1)	Positiva debole
Bassa	Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita) (1,25)	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) (2)	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

References

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. NCCN guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal , V 1/2017.
6. 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.
7. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015 12: 88-97
8. Genetics of Colorectal Cancer, PDQ NCI 3/30/2017.
9. 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.
10. NICE dg27. Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer. Nice.org.uk/guidance/dg27 (Feb 2017).
11. 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.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Vilar E. Universal genetic testing for younger patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2017; 3(4): 448-9.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Heald B, Plesec 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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 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, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.

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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
D	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. (1-3)	Positiva forte
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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

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 può essere utile per lo studio del colon in alternativa al clisma opaco nei soggetti che non hanno effettuato una colonscopia completa. **(Livello di evidenza 4)** (1,2)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. (1,2)	Positiva forte
D	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento. (1,2)	Positiva forte
D	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
D	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

5.1 Stadiazione, parametri “T” e “N”

5.1.1 Tumori del colon

Nelle neoformazioni 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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC (1)	Positiva forte
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con un Rx torace o preferenzialmente con una TC torace. (1)	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all’uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (1)	Negativa debole
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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. 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.
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

Aspetti generali

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie coloretali e dovrebbe essere effettuata in tempi ragionevolmente brevi. Il ricovero dovrebbe avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre i costi e le infezioni. Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori secondo le pratiche consolidate in collaborazione con l'anestesista [1,2]. La tecnica chirurgica delle neoplasie del colon si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche. Il chirurgo rappresenta un significativo fattore prognostico. Il volume operatorio del singolo chirurgo e dell'equipe in cui lavora è un fattore collegato alla mortalità chirurgica, alle complicanze peri-operatorie ed alla prognosi dei pazienti [3]. La relazione finale del chirurgo dovrebbe includere informazioni che riguardano 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 del colon 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 eparina calcica; le eparine a basso peso molecolare hanno la stessa efficacia 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 del colon?

1. Nelle resezioni coliche destre o trasverse va effettuata la legatura dei vasi ileocolici, colici destri o colici medi alla radice del mesocolon (l'arteria all'origine dalla mesenterica superiore e la vena allo sbocco nella mesenterica superiore), procedura che assicura 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, con scheletrizzazione dell'arteria mesenterica inferiore (salvo la presenza di linfonodi sospetti lungo il suo decorso); in quelle del sigma la legatura dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sin. è ritenuta sufficiente per la radicalità. Tuttavia la legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può rendersi necessaria per un'anastomosi coloretale priva di tensione.

2. Nelle neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileo-colici ed il ramo destro dei colici medi, mentre in quelle del colon sinistro e sigma i linfonodi alla radice dell'arteria mesenterica inferiore [6].
3. 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 coloretali. I tassi di mortalità specifica a 5 anni e recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
4. La perforazione della neoplasia si osserva tra il 7,7 ed il 25%. Numerosi studi retrospettivi ne hanno documentato l'impatto prognostico sfavorevole.
5. 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 [7].
6. 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). Il referto istologico di un adenoma cancerizzato deve riportare i seguenti parametri, che definiscono il rischio metastatico (basso rischio: 2 - 18%; alto rischio: 20%):

- Grado di differenziazione del carcinoma (G1-G2 vs G3-G4)
- Presenza o assenza di invasione linfovaskolare
- 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).

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 marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo. L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria, preferenzialmente laparoscopica [8-9].

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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	Positiva debole

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 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
*	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
*	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 corretta alternativa 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

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD001544.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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, tranne nei pz trattati con CTRT neoadiuvante) 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

CLASSE	DESCRIZIONE
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
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-suppressor, 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, dovrebbe 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 infusionale [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 chinasica 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 [67-69]. 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 [70].

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 [71]. 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.

Marcatori futuri

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 [72, 73]. 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 che circa il 4% dei pazienti KRAS wild-type resistenti a cetuximab presentano l'amplificazione di HER2, che sembra rappresentare, sulla base dei dati disponibili, sia un fattore predittivo di resistenza ai farmaci anti-EGFR che un target per agenti specifici [74, 75]. Tale correlazione è tuttora oggetto di studio, senza risvolti pratici nella realtà clinica quotidiana.

La metilazione di MGMT rappresenta un possibile target per un trattamento farmacologico ed è pure oggetto di studio [76, 77].

Infine, nel carcinoma del colon retto sono state descritte alterazioni molecolari a carico di ALK, ROS1 ed NTRK che, pur essendo a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici [78].

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, Taugeron 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, Kohne CH, Hitre 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. Karagounis 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 KRK-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, Coinu 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, Muinelo 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, 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.
71. 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.
72. 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.
73. Loupakakis 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.
74. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 2015; 28: 1481-1491.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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: dx089-djx089.

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. I dati più consistenti presenti ad oggi in letteratura riguardano la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine, e l'uridina-glucuronosil-transferasi (UGT) coinvolto nel metabolismo epatico del SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano (1). 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 (1,2). Ad esempio, anche se tutti gli studi concordino 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 (1). Tuttavia, il rischio di tossicità è dose-dipendente ed in genere non osservato a dosi <150 mg/m² (3,4). 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. (5) 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. Cortejoso L, Lopez-Fernandez LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2012, 13: 1173-1191.
2. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011, 12: 1321-1336.
3. 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.
4. 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.
5. 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

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 2 o 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.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I 90%, Stadio II 70-80%, Stadio III 40-65% di sopravvivenza a 5 anni. 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. 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 su codoni 12 e 13 (**Livello di evidenza 2+**) (2).

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura. L'indicazione terapeutica nello stadio II è controversa e pazienti esposti al 5-Fluorouracile hanno un beneficio assoluto del 3-4% (4-6) (**Livello di evidenza 1+**). Il trattamento adiuvante può essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli [occlusione, perforazione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini (T4b), Grading G3, (ad eccezione dei tumori MSI-H), 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 Fluorouracile). (9,10)

I pazienti in stadio III sono candidati 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 equiattività sono disponibili anche con terapie infusionali. 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 fluorouracile bolo e può essere considerato una valida alternativa. (16)

(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 intervallo libero da malattia a 3 e 5 anni e di sopravvivenza a 6 e 10 anni con il regime FOLFOX4 (si presume che non ci siano differenze di attività ed efficacia anche con il FOLFOX6, regime di più facile somministrazione, utilizzato come braccio di controllo in studi clinici randomizzati) (17-20). I dati dello studio XELOX 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 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++**).

Il trattamento con fluoropirimidine in monochimioterapia, sia per via orale (capecitabina) che endovenosa, può essere ancora considerato una valida alternativa in caso di malattia a migliore prognosi (IIIa), soprattutto nei pazienti con ridotto performance status o con comorbidità significative. 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)

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 (25,26). 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. (27)

La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico (28) **(Livello di evidenza 1+)**. In casi ad elevato rischio, in cui per complicazioni post-chirurgiche si sia superato tale tempistica, il trattamento deve comunque essere considerato discutendo con il paziente rischi e benefici [Peixoto, 2015 #46]. Al di fuori di studi clinici la durata ottimale del trattamento adiuvante è attualmente di 6 mesi. In base all'evidenza disponibile, la radioterapia adiuvante postoperatoria nel carcinoma del colon non deve essere prescritta **(Livello di evidenza 1++)**.

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 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 il 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 ongoing.

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 essere considerato routinario nella pratica clinica per definire il trattamento.

Durata della chemioterapia adiuvante

All'ASCO 2017 sono stati presentati i risultati dello studio IDEA (38) 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). Tre di questi studi consentivano l'accruai 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 è stato stabilito per HR 1.12, con una riduzione massima di DFS a 3 anni del 2.7%.

I risultati dello studio sono stati presentati 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 potendo affermare che il trattamento di minore durata sia non inferiore a quello standard.

Interessante sottolineare la differenza nei pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma del colon in stadio pT3, pN1 vs quelli in stadio T4 o N2. Nel primo gruppo la differenza assoluta in termini 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.

Lo studio italiano TOSCA (39) ha randomizzato in poco meno di 6 anni 3.759 pazienti a ricevere la terapia standard (FOLFOX o XELOX per 6 mesi) vs la terapia di durata dimezzata (FOLFOX o XELOX per 3 mesi). Obiettivo primario della sperimentazione era la RFS, che rappresentava il tempo intercorso tra la data di randomizzazione e la data di ricaduta o morte per qualsiasi causa.

Il braccio di terapia per tre mesi sarebbe stato considerato non inferiore con un margine di non inferiorità pari a 1.20; erano necessari 944 eventi per avere una potenza dell'80% per rigettare l'ipotesi della non-inferiorità. Il braccio con terapia di minore durata ha prodotto una minore incidenza di neurotossicità di grado ≥ 2 (9% vs 31%); sebbene la non inferiorità non sia stata formalmente dimostrata (HR 1.14, 95%CI 0.99-1.32), la differenza assoluta in termini di RFS a 3 anni era nel complesso limitata (1.9%).

Nel complesso, i dati suggeriscono che, nonostante al momento la pratica clinica non cambi e lo standard restino i 6 mesi, sia ragionevole prendere in considerazione una durata del trattamento ridotta (tre mesi) nel caso di insorgenza di tossicità (in particolare neurotossicità) durante la terapia, in pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma del colon pT3, pN1 senza ulteriori fattori di rischio, soprattutto quando la fluoropirimidina è somministrata per via orale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
B	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (4-8)	Positiva debole
D	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

*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

Vedi cap 11 "raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE"

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (11-20)	Positiva forte
A	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
A	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (25-27)	Negativa forte
A	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (28)	Positiva forte

References

1. 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.
2. 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
3. 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)
4. 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.
5. Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 516-517.
6. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 515-516.
7. van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist* 2014, 19: 433-436.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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, Tabernero 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. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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, Jatkoe 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. Shi Q, et al. Prospective Pooled Analysis of Six Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Oxaliplatin-based therapy (3 vs. 6 months) for Patients with Stage III Colon Cancer: The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration. *ASCO* 2017, LBA1.
39. Sobrero A, et al. FOLFOX / CAPOX in stage II–III colon cancer: efficacy results of the Italian Three Or Six Colon Adjuvant trial TOSCA. *ASCO* 2017, Abstr.3501

9. Follow-Up e Survivorship

Un percorso di follow-up post-trattamento ha la finalità di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente resecabile, 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 definiti 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.

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 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.

Peraltro la metodica è gravata da costi, difficoltà di attuazione e problematiche di radioesposizione che rappresentano altrettanti problemi meritevoli al contrario rappresentano una controindicazione anche concettuale al suo impiego.

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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel carcinoma del colon-retto 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: - Esame Clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i due anni successivi - CEA ogni 3-4 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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	Se il CEA è elevato alla diagnosi, va ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione	Positiva forte
*	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
*	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
*	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
*	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
*	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
*	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.

11. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.
12. Renehan 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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, Tiret 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.

10. Trattamento della malattia avanzata

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 una 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 più attivo disponibile.

Poiché spesso è difficile prevedere fin dall’inizio l’aggressività e la responsività 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 è fondamentale la valutazione del paziente (PS, comorbidità, età, eventuale precedente terapia adiuvante e motivazione)

Reference

- Salvatore 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)

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 fluoro pirimidine, 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 fluoro pirimidine, 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
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.(8,9)	Positiva debole
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 (10)	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 (10)	Positiva debole

Vedi cap 11“raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE”

References

1. Kopetz et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. JCO 2009 27:3677-83
2. 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
3. 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
4. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. JCO 1992; 10:904-911
5. Price TJ, "Watchful waiting" for metastatic colorectal cancer, antediluvian or an option to be considered again? Asia Pac JCO 2012; 8:10-13
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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.
10. 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
ALTA	L'analisi mutazionale dei geni RAS trova attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico per i quali è indicato 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 globale dell'evidenza	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

- De Gramont A, Figuer 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 H, 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* 2014; 15: 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 CH1, 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

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?

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 globale dell'evidenza	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

- 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 puo' 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 globale dell'evidenza	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

- 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 schedula 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 allorché 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 globale dell'evidenza	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

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

Quesito 6

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 (HR = 0.89; 95% CI = 0.78–1.02; p = 0.08; HR = 0.93; 95% CI = 0.83–1.05; p = 0.24). 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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. Gebbski 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. Tabernero, 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 ($I^2 = 0\%$). 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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. Medica 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**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 BEBYP, 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 globale dell'evidenza	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

- Bennis 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	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. 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.	a. Positiva forte b. Positiva debole

- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil, leucovorin, 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

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 globale dell'evidenza	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

- 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 globale dell'evidenza	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

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

In pazienti RAS wt, cetuximab puo' 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).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Cetuximab puo' 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/folinat/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

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 risultato non 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 0.84–1.1). Panitumumab ha conservato il 105.7% (81.9–129.5) dell'effetto sulla sopravvivenza

Qualità globale dell'evidenza	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

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**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 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 globale dell'evidenza	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

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**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 di sopravvivenza 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 dei antiangiogenetici (ipertensione, fenomeni tromboembolici) e della tossicità di grado 3-4 a livello gastrointestinale e midollare.

Qualità globale dell'evidenza	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

* 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

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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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

- Fotios 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

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 globale dell'evidenza	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 un trattamento meno intensivo, al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile ed altri chemioterapici.	Positiva debole

- 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, Maindault-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
- La Bianca 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

Quesito 17

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

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati la trifluridina/tipiracil (TAS-102) può 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 $\geq$ 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 $\geq$ 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 $\geq$ 18 mesi) e pertanto presenta gli stessi limiti e vantaggi dello studio CORRECT. Al momento in Italia la trifluridina/tipiracil (TAS-102) è autorizzata ma non rimborsabile (fascia Cnn).

Qualità globale dell'evidenza	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). Al momento in Italia la trifluridina/tipiracil (TAS-102) è autorizzata ma non rimborsabile (fascia Cnn).	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, Van 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

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+Panitumumab 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/panitumumab 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. Tabernero 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 una 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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
A	Nello stadio III e' consigliabile un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino (FOLFOX/XELOX), salvo nei casi di pazienti vulnerabili (8)	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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Adam R, Frilling A, Elias D et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. Br J Surg 97: 366-376.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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

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 i pazienti con malattia sicuramente 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 ell'assenza di malattia extraepatica. E' comunque riconosciuto un valore anche a resezioni R1, in particolare se possono fornire beneficio al paziente, soprattutto in quelli che hanno ricevuto 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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
*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
*	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
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, Jamagin 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.

10.2.1 Chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi epatiche

Anche in questo caso, le indicazioni ottenibili si riferiscono principalmente a studi retrospettivi o di fase II, raramente di fase III, che hanno utilizzato come trattamento post-chirurgico schemi terapeutici con fluoropirimidine in monoterapia o trattamenti intra-arteriosi epatici, oramai sempre meno impiegati, dopo la possibilità di trattare i pazienti con nuovi ed efficaci chemioterapici e farmaci biologici.

La possibilità di integrare la resezione radicale di metastasi epatiche con chemioterapia post-operatoria con 5-FU è stata indagata in diversi studi senza giungere a conclusioni definitive. Infatti un modesto vantaggio è stato osservato in una pooled-analysis di 2 studi sottodimensionati (1,2).

L'impiego del regime FOLFIRI dopo resezione R0 non aggiunge vantaggio rispetto al solo 5-fluorouracile (3).

I risultati più interessanti sono emersi da due studi randomizzati che hanno dimostrato un vantaggio dalla combinazione di chemioterapia intraarteriosa associata a una chemioterapia sistemica.

Un singolo studio (EPOC) sembra evidenziare il vantaggio in DFS di un trattamento pre e post-operatorio con regime FOLFOX rispetto alla sola chirurgia (4,5).

References

1. Parks R, Gonen M, Kemeny N et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. J Am Coll Surg 2007; 204: 753-761; discussion 761-753.
2. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26: 4906-4911.
3. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. Ann Oncol 2009; 20: 1964-1970.
4. 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.
5. 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

10.3 Terapie locoregionali

10.3.1 Terapia locoregionali epatiche

In presenza di malattia epatica non suscettibile di chirurgia possono concettualmente venir considerate varie possibilità.

Qualora la malattia sia "limitata" una possibile opzione può essere rappresentata dalle metodiche ablative quali l'ablazione con radiofrequenze, le micro-onde, la crioablazione (1). Purtroppo si hanno pochi dati in merito all'ideale utilizzo di tali metodiche. Una revisione cochrane condotta nel 2012 ha concluso che non si possono trarre dati definitivi sul ruolo di tali metodiche e che sono necessari studi specifici. (2)

Un recente studio che ha randomizzato 119 pazienti a chemioterapia +/- termoablazione con radiofrequenze e eventuale successiva chirurgia ha dimostrato un miglioramento della PFS a 3 anni (27.6% vs. 10.6%) nel gruppo sottoposto a tecnica ablativa. Sulla base dell'assenza di dati scientifici definitivi in merito alla sua efficacia la procedura deve essere limitata a casi selezionati non suscettibili di chirurgia e in cui vi siano le condizioni per ottenere un'adeguata area ablativa anche oltre i margini della lesione. (3)

Una seconda opzione in caso di malattia limitata in sede epatica può essere rappresentata dalla radioterapia. Seppure tale metodica non possa venir in alcun modo considerata alternativa alla chirurgia, nei pazienti con malattia limitata può rappresentare un'opzione idealmente 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 risparmiare la tossicità al fegato sano circostante le lesioni (4)

Qualora la malattia non risulti però trattabile (in genere per eccessiva estensione) con le metodiche sopracitate, sono concettualmente valutabili altre procedure quali ad esempio la radioembolizzazione con microsfele di resina caricate con ^{90}Y trio. Uno studio di fase III condotto su un'ampia popolazione ha dimostrato che la combinazione di chemioterapia sistemica con regime FOLFOX +/- bevacizumab, associata a radioembolizzazione con microsfele di resina caricate con ^{90}Y trio consente un miglioramento della PFS epatica. Lo studio ha però fallito nel suo obiettivo primario che era quello di dimostrare un incremento della PFS globale. Va sottolineato che ad oggi mancano dati in merito all'impatto sulla sopravvivenza di tale metodica (5)

La chemioterapia intrarteriosa ha rappresentato per anni un trattamento alternativo alla terapia sistemica per i pazienti con malattia epatica non resecabile. 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 va sottolineato come i bracci di controllo di tali studi fossero rappresentati da regimi oggi considerati obsoleti e caratterizzati dalla bassa efficacia rispetto ai trattamenti oggi in uso. Non vi sono peraltro chiare evidenze che tali procedure possano impattare favorevolmente sulla sopravvivenza dei pazienti. Al contrario la complessità della procedura e le frequenti tossicità ad esso associate rappresentano un grosso limite al loro impiego.

La "tradizionale" chemioembolizzazione epatica (TACE) non ha un ruolo nelle metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto. Recentemente sono però stati presentati che mostrano un miglioramento significativo della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a un trattamento intrarterioso epatico con drug-eluting beads caricate con irinotecan (DEBIRI) (6). In merito a tale tema una metanalisi che ha incluso uno studio randomizzato e 5 studi osservazionali ha confermato l'efficacia e la sicurezza della metodica ma ha nuovamente sottolineato la necessità di nuovi studi randomizzati volti a chiarirne in maniera chiara il ruolo.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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. (3)	Positiva debole
*	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 ablative (radiofrequenze, microonde, crioablazione) e la radioterapia esterna con metodiche conformazionali.	Positiva debole
*	La radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica può consentire un miglior controllo della malattia epatica	Positiva debole
*	La chemioterapia intrarteriosa e la chemioembolizzazione (anche con DEBIRI) può rappresentare un'opzione solo per i pazienti non candidabili ai trattamenti medici sistemici oggi convenzionalmente impiegati in I, II e III linea.	Negativa debole

*Opinione del panel

References

- Gillams 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 Dec;25(12):3438-54.
- Cirocchi et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13;(6)

3. 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 Oct;23(10):2619-26.
4. Chang et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer.* 2011 Sep 1;117(17):4060-9.
5. Van Hazel 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 May 20;34(15):1723-31.
6. Fiorentini 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 Apr;32(4):1387-95.

10.3.2 Terapie locoregionali “non epatiche”

La carcinosi peritoneale isolata rappresenta una situazione clinica caratterizzata da una prognosi estremamente sfavorevole.

In questa popolazione una chirurgia citoriduttiva e una chemioipertermia intraperitoneale attuate in centri esperti, possono migliorare la PFS e la sopravvivenza soprattutto nei casi di malattia limitata e senza residuo macroscopico al termine della chirurgia (1)

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 o con lesione T4 non resecabile, in assenza di metastasi, trova indicazione la radiochemioterapia concomitante con la finalità di favorire una resezione radicale della neoplasia.

In pazienti selezionati ed oligometastatici in sede polmonare o linfonodale, non suscettibili di chirurgia, può trovare indicazione un trattamento radioterapico stereotassico (2).

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chirurgia citoriduttiva e la chemioipertermia intraperitoneale attuati in centri esperti ad alto volume, possono essere impiegati in pazienti con carcinosi peritoneale isolata. (1)	Positiva debole
*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche come trattamento palliativo.	Positiva forte
*	La radioterapia + eventuale chemioterapia può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo nei pazienti non 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, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. 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 Oct 15;21(20):3737-43
2. Takeda A, Sanuki N, Kunieda E. Role of stereotactic body radiotherapy for oligometastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014 Apr 21;20(15):4220-9.

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?						
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. (Sargent et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): a pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3507), 2014 ASCO Annual Meeting)						
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?

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 outcome (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 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 3: 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 ± chemioterapia?

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 ± 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: sulla base dei dati disponibili (nessun vantaggio in OS, costi, safety, disegno degli studi) il panel non ha potuto definire una posizione certa, che fosse a favore o contraria, in merito al bilancio beneficio/danno.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	5	3	0	1	6	1

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per ragioni di imprecisione delle stime di overall survival in entrambi gli studi. (OS non era outcome primario in nessuno dei due studi considerati).

Da notare, per lo studio di Koeberle 2015, che la mancanza di informazioni, circa la gestione dell'allocatione al trattamento, il blinding del valutatore degli outcome, i pazienti persi al follow-up, non ha permesso di dare un giudizio reale sui possibili rischi di bias dello studio.

NB: Al momento della formulazione del quesito lo studio AIO non era ancora stato pubblicato, ma durante la votazione il panel ha comunque tenuto conto dei dati, considerando l'importanza dello studio

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 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 più 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 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						

12. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione

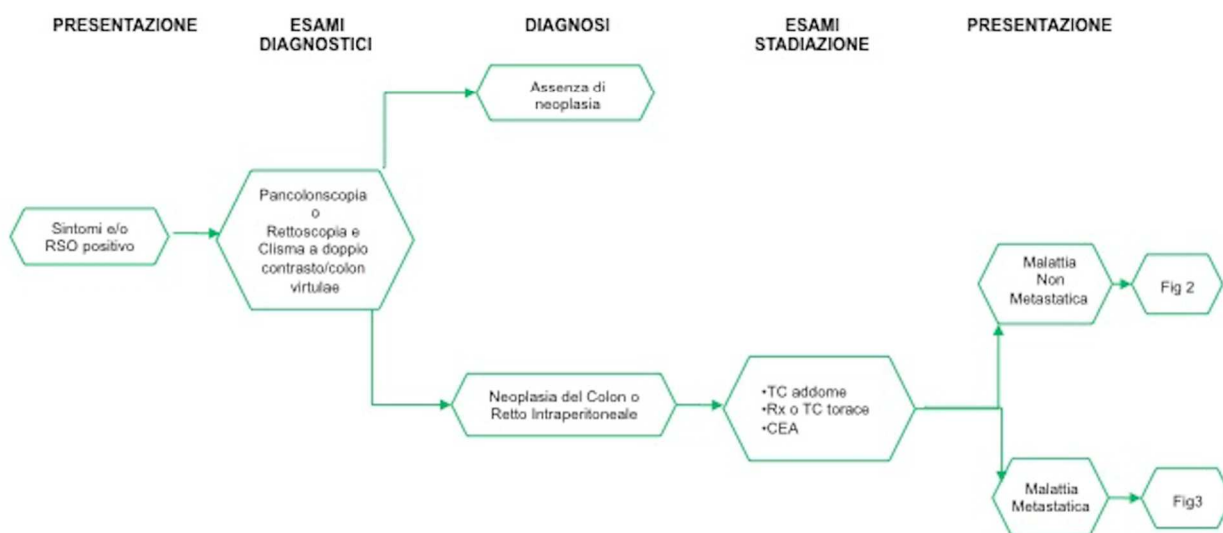
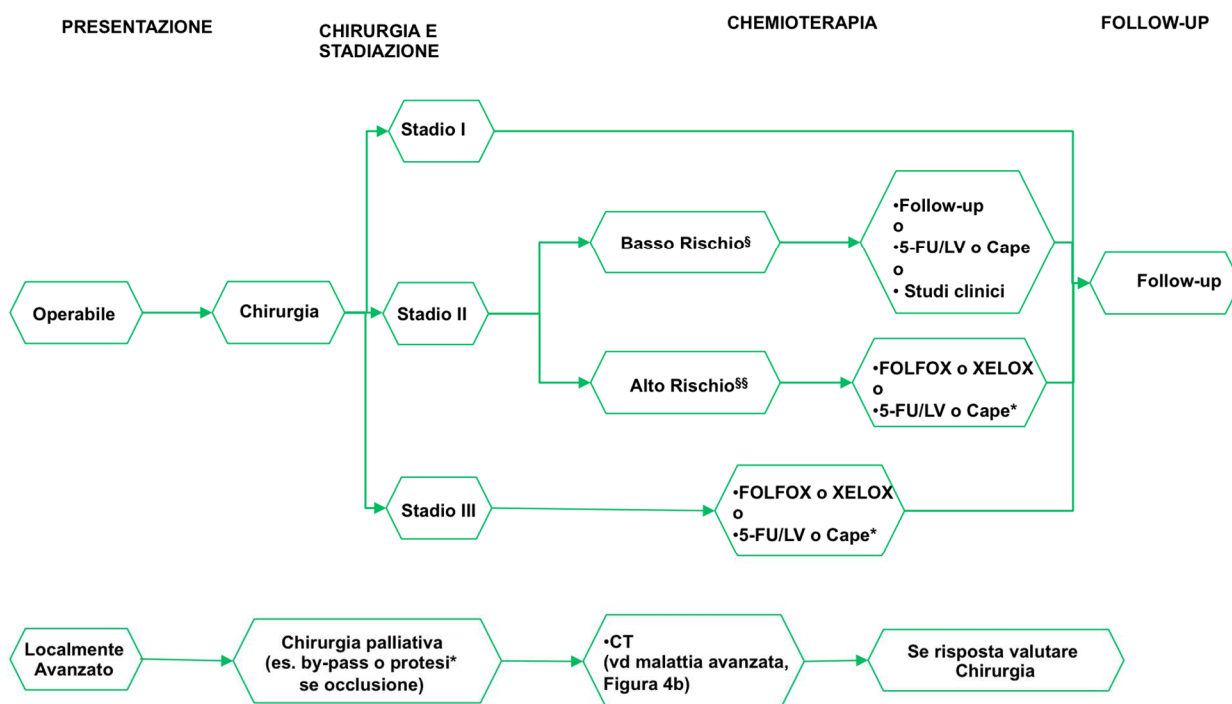


Figura 2: Colon Malattia non Metastatica

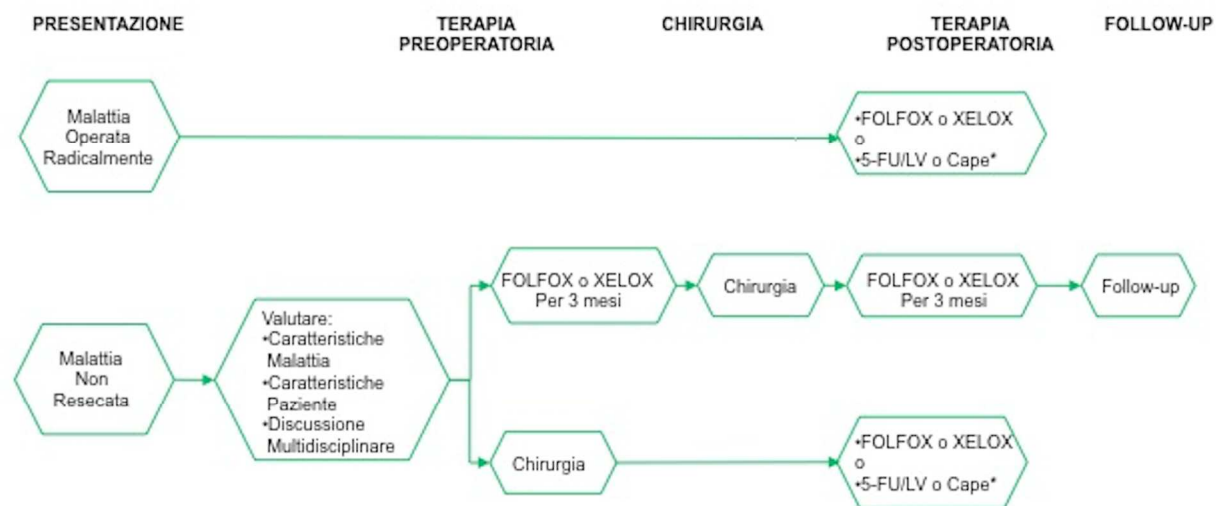


* Sconsigliato bevacizumab se protesi

§ 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)

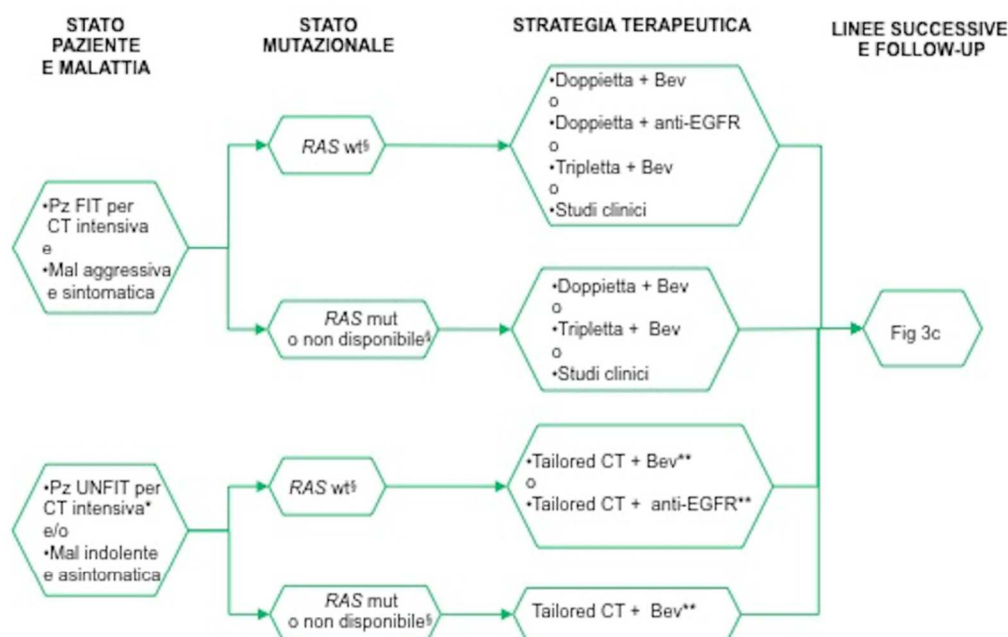
Figura 3a: Malattia Metastatica Resecabile



* 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*

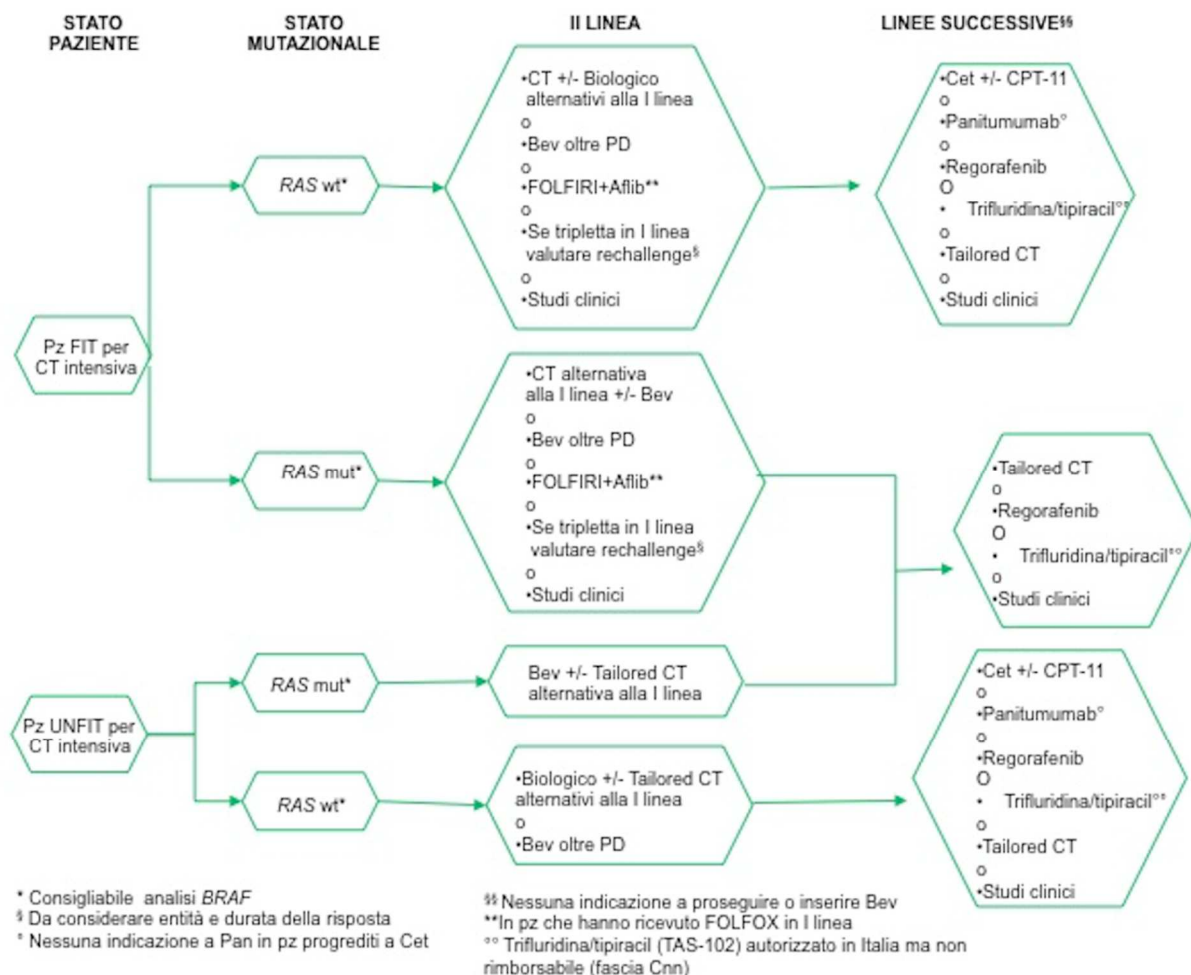
** Considerare pause terapeutiche, mantenimento (con fluoropirimidine e Bev) e strategia sequenziale

Valutare anche sede del primitivo nei RAS wt

• Valutare trattamento RT locale nei pz con tumore del retto

• In pz potenzialmente suscettibili di ch, 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



13. Raccomandazioni chiave

1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
D	Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico.	Positiva forte
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti ≥ 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
D	Tutti i pazienti ≥ 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
D	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 globale 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	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	Positiva forte

2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale

Qualità globale dell'evidenza	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, 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'	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	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
D	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.	Positiva forte
D	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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale.	Positiva forte
D	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento.	Positiva forte
D	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	Positiva forte
D	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.	Positiva debole

5. Valutazione pretrattamento

5.1, 5.2 Stadiazione, parametri T, N e M

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC	Positiva forte
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con un Rx torace o preferenzialmente con una TC torace.	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET.	Negativa debole
D	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 clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi.	Positiva forte

6. Chirurgia

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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
*	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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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
*	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 corretta alternativa 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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, tranne nei pz trattati con CTRT neoadiuvante) e numero di linfonodi metastatici.	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

8. Terapia adiuvante

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
B	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (4-8)	Positiva debole
D	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

*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.	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.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (11-20)	Positiva forte
A	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
A	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (25-27)	Negativa forte
A	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (28)	Positiva forte

9. Follow-Up e Survivorship

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nel carcinoma del colon-retto 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: - Esame Clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i due anni successivi - CEA ogni 3-4 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
*	Se il CEA è elevato alla diagnosi, va ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione	Positiva forte
*	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
*	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
*	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
*	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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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
*	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.	Positiva forte
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.	Positiva debole
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	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	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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	L'analisi mutazionale dei geni RAS trova attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico per i quali è indicato 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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	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. 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.	a. Positiva forte b. Positiva debole

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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 globale dell'evidenza	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 può essere considerata un'opzione nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti pretrattati con oxaliplatino?

Qualità globale dell'evidenza	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 può essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

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

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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

Quesito 16

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

Qualità globale dell'evidenza	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 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 può essere considerato una opzione di trattamento?

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

Qualità globale dell'evidenza	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). Al momento in Italia la trifluridina/tipiracil (TAS-102) è autorizzata ma non rimborsabile (fascia Cnn).	Positiva debole

10.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	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
A	Nello stadio III e' consigliabile un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino (FOLFOX/XELOX), salvo nei casi di pazienti vulnerabili (8)	Positiva forte

10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	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
*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
*	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
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 globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	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. (3)	Positiva debole
*	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 ablativistiche (radiofrequenze, microonde, crioablazione) e la radioterapia esterna con metodiche conformazionali.	Positiva debole
*	La radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica può consentire un miglior controllo della malattia epatica	Positiva debole
*	La chemioterapia intrarteriosa e la chemioembolizzazione (anche con DEBIRI) può rappresentare un'opzione solo per i pazienti non candidabili ai trattamenti medici sistemici oggi convenzionalmente impiegati in I, II e III linea.	Negativa debole

*Opinione del panel

10.3.2 Terapie locoregionali "non epatiche"

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chirurgia citoreducente e la chemioipertermia intraperitoneale attuati in centri esperti ad alto volume, possono essere impiegati in pazienti con carcinomi peritoneali isolati. (1)	Positiva debole
*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche come trattamento palliativo.	Positiva forte
*	La radioterapia + eventuale chemioterapia può essere utilizzata con intento citoreducente o palliativo nei pazienti con suscettibili di chirurgia affetti da recidive pelviche, metastasi linfonodali e polmonari limitate	Positiva debole

*Opinione del panel

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

- ✓ Instabilità dei microsatelliti:
 - o dMMR o MSI-high o MSI: presenza di instabilità microsatelliti
 - o 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:
 - o Genotipo eterozigote G/A di IVS14 e/o genotipo eterozigote A/T di 2846: raccomandata riduzione del 50% della dose di fluoropirimidina
 - o Genotipo omozigote A/A di IVS14 e/o genotipo omozigote T/T di 2846: controindicato l'uso della fluoropirimidina
- ✓ Valutazione polimorfismo UGT1A1*28:
 - o Genotipo eterozigote 6/7: nessuna raccomandazione
 - o Genotipo omozigote 7/7: raccomandata riduzione del 50% della dose di irinotecano



Allegato: 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 risk of bias	no serious inconsistency	Serious ¹	serious ²	None	10/55 (18.2%) ⁴	4/47 (8.5%) ⁴	HR 2.95 (1.02 a 8.54)	15 more per 100 (from 0 more to 45 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
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	IMPORTANT
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	IMPORTANT
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	IMPORTANT

¹ unplanned subgroup analysis, no formal hypothesis planned; just hypothesis generating² Outcome from (small sample size (subgroup of patients))³ Patients in stage II-IV⁴ estimation based on variance of HR⁵ operative bias due to lack of blinding⁶ 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)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
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)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
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)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

¹ unplanned subgroup analysis, no formal hypothesis planned; just hypothesis generating² Patients in stage II-IV³ 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 blinding⁵ Estimation based on interim analysis (random high?)⁶ estimation based on variance of HR⁷ not adjusted for other factors (adjusted for stage, sex and age HR0.50 (95%CI 0.32 - 0.76))

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 months ¹)												
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	observational studies ^{4,5}	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{2,3,6}	no serious imprecision ⁷	none	- ⁸				⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - JCO 1992 (follow-up 12 months ¹)												
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-up² Patients without instrumental evidence of progression and chemo-naïve³ Treatment schedule no more used in clinical practice⁴ case series⁵ The South Australian Registry of mCRC was reviewed⁶ Thirtyeight (9.1%) of patients had their chemotherapy commencement delayed by more than 3 months from their diagnosis⁷ not assessable⁸ 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 usable¹⁰ 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.

Author(s): MC, IM

Date: 2015-06-22

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

Settings:

Bibliography: Koeberle, Annals of Oncology 26: 709–714, 2015; Simkens, Lancet 2015; 385:1843-52

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	No maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Simkens 2015 (follow-up median 48 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	229/278 (82.4%)	239/279 (85.7%)	HR 0.89 (0.73 to 1.07)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progressio-free Survival - Simkens 2015 (follow-up median 48 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	220/278 (79.1%)	270/279 (96.8%)	HR 0.43 (0.36 to 0.52)	20 fewer per 100 (from 14 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	99/131 (75.6%)	98/131 (74.8%)	HR 0.83 (0.63 to 1.1)	7 fewer per 100 (from 17 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	120/131 (91.6%) ³	129/131 (98.5%) ³	HR 0.75 (0.59 to 0.97)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Haetological toxicity - Haemorrhage - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Haetological toxicity - Haemorrhage - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/131 (0%)	0/131 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Haetological toxicity - Thrombosis - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Haetological toxicity - Thrombosis - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
1	randomised	no serious	no serious	no serious	no serious	none	2/131	0/131	RR 4 (0.18)	-	⊕⊕⊕⊕	IMPORTANT

	trials	risk of bias ²	inconsistency	indirectness	imprecision ⁴		(1.5%)	(0%)	to 87.87)		HIGH	
Non haematological toxicity - Hypertension - Simkens 2015 (follow-up median 48 months; assessed with: CTC-NCI)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	68/278 (24.5%)	49/279 (17.6%)	RR 1.59 (1.12 to 2.24)	10 more per 100 (from 2 more to 22 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Non haematological toxicity - Hypertension - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	6/131 (4.6%)	1/131 (0.76%)	RR 6 (0.79 to 49.15)	4 more per 100 (from 0 fewer to 37 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Non haematological toxicity - Proteinuria - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Non haematological toxicity - Proteinuria - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/131 (0%)	0/131 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Non haematological toxicity - GI perforation - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Non haematological toxicity - GI perforation - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/131 (0%)	0/131 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Quality of life - Simkens 2015 (follow-up median 48 months; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	243	249	-	MD 4.2 higher (1.5 to 6.8 higher) ⁵	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Quality of life - Koeberle 2015 - not measured												
												CRITICAL

¹ The confidence interval is wide and include the non-effect² It was not possible to judge all the risks of bias because authors did not report them³ Number of events calculated on the basis of HR variance⁴ We decided to not downgrade for imprecision due to the small number of events⁵ Authors stated that this result is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant

Author(s): MC

Date: june 2017

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							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ 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												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº 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)		
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))												
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

- a. Analysis included results from two unpublished study (conference proceedings)
- b. Subgroup analysis not pre-planned in study design
- c. Performance and detection bias (open label study and progression evaluation based on investigators judgement)
- d. Inferential calculation of RR
- e. Data were not provided for two studies
- f. Adverse events related to wt-KRAS pts but not only for right side
- g. Very few events
- h. 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

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)		
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))												
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

- a. Analysis included results from two unpublished study (conference proceedings)
- b. Subgroup analysis not pre-planned in study design
- c. Performance and detection bias (open label study and progression evaluation based on investigators judgement)
- d. Inferential calculation of RR
- e. Data were not provided for two studies
- f. Adverse events related to wt-KRAS pts but not only for left side
- g. Very few events
- h. Vernook et al. reported that hypertension was predominant for bevacizumab



Allegato 2: Flow di selezione degli studi

Strategie di ricerca per quesito

Anti-EGFR compared to bevacizumab in association with a doublet in wt-RAS metastatic left colon cancer patients as first line treatment

Bevacizumab compared to anti-EGFR in association with a doublet in wt-RAS metastatic right colon cancer patients as first line treatment

Pubmed al 17 maggio 2017

#11 Search (#10 OR #6)	11
#10 Search (((("colorectal OR colon") AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*))) AND ("ras bras wt" OR RAS WT" OR "Braf WT" OR "RAS WT/BRAF WT" OR RAS OR BRAF) AND wild)) AND (cetuximab and bevacizumab)) AND first	8
#5 Search first	2187193
#9 Search cetuximab and bevacizumab	1114
#8 Search ("ras bras wt" OR RAS WT" OR "Braf WT" OR "RAS WT/BRAF WT" OR RAS OR BRAF) AND wild	5919
#7 Search ("colorectal OR colon") AND (cancer* OR neoplasm* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma*)	30305
#6 Search (first) AND (((("Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND "ras Proteins"[Mesh] AND "BRAF protein, human" [Supplementary Concept])) AND ("Bevacizumab"[Mesh] AND "Cetuximab"[Mesh]))	8
#4 Search (("Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND "ras Proteins"[Mesh] AND "BRAF protein, human" [Supplementary Concept])) AND ("Bevacizumab"[Mesh] AND "Cetuximab"[Mesh])	8
#3 Search "Bevacizumab"[Mesh] AND "Cetuximab"[Mesh]	422
#2 Search "Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND "ras Proteins"[Mesh] AND "BRAF protein, human" [Supplementary Concept]	571

Embase Session Results (17 May 2017)

No. Query	Results
#7 #1 AND #3 AND #4 AND #5	7
#6 first	2909861
#5 'cetuximab'/exp OR 'cetuximab'	22990
#4 'bevacizumab'/exp OR 'bevacizumab'	45604
#3 'ras braf' AND (wild OR wt)	104
#1 'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer'	148286



PRISMA 2009 Flow Diagram

Identification

Screening

Eligibility

Included

