



Linee guida TUMORI DEL COLON

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 5 marzo 2020**

Coordinatore	Giordano Beretta	Oncologia Medica - Humanitas Gavazzeni - Bergamo
Segretario	Lisa Salvatore	Oncologia Medica - Comprehensive Cancer Center Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli I.R.C.C.S. - Roma
	Marco Imperatori	Oncologia Medica - A.O.R. San Carlo - Potenza
Estensori	Giuseppe Aprile	Oncologia – Ospedale San Bortolo, ULSS8 Berica e Polo Oncologico Provinciale – Vicenza
	Ermenegildo Arnoldi	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII - Bergamo
	Carlo Carnaghi	Oncologia Medica - Comprensorio Sanitario di Bolzano - ASL dell'Alto Adige (BZ)
	Stefano Cordio	Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Garibaldi-Nesima – Catania
	Maurizio Cosimelli	Chirurgia Colon Retto - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	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 - IRCCS, Ospedale Policlinico San Martino - Genova
	Renato Cannizzaro	AIGO Gastroenterologia Oncologica - C.R.O. - I.R.C.C.S. - Aviano (PN)
	Daniela Musio	AIRO Radioterapia – Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I - Roma

Revisori	Carlo Aschele	AIOM	Oncologia Medica - ASL 5 Liguria – La Spezia
	Andrea Scalisi	SIMG	ASP 6 – Palermo
	Fabio Monica	AIGO	Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste , Ospedale Universitario di Cattinara – Trieste (TS).
	Francesco Di Costanzo	AIOM	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
	Alfredo Falcone	AIOM	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Pisa
	Roberto Labianca	AIOM	Oncologia - Azienda Ospedaliero Giovanni XXIII - Bergamo
	Giovanni Lanza	SIAPEC	Anatomia Patologica - Arcispedale S. Anna - Azienda Ospedaliero Universitaria - Ferrara
	Francesco Tonelli	SICO	Chirurgia - Università degli Studi di Firenze - Firenze
	Vincenzo Valentini	AIRO	Gemelli ART – Fondazione “Policlinico A. Gemelli” - Roma
	Alberto Zaniboni	AIOM	Oncologia - Fondazione Poliambulanza - Brescia
	Maurizio Genuardi	SIGU	Istituto Medicina Genomica - Universita' Cattolica S. Cuore – Roma
	Francesca Coppola	SIRM	Dipartimento di Diagnostica e Medicina preventiva - Policlinico S. Orsola-Malpighi – Bologna
	Sergio Stinco		Medico di Famiglia, ATS - Bergamo
	Michela Francoletti		Infermiere, AOU - Ospedale Riuniti - Ancona
Rapp. dei pazienti	Ermenegildo Arnoldi		Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII - Bergamo
Gruppo Metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

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

Nel caso in cui la certezza delle prove 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 dell'approccio GRADE.

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (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) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove 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 *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

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

Certezza Globale delle Prove 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 prove 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 prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
D	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
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 di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (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 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)
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 in esame non deve essere in alcun

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
	l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	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/strumento. 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 √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle prove						
La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Qualità globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* 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.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Nella presente edizione delle linee guida, il panel ha stabilito di affrontare quesiti clinici relativi al trattamento del tumore del colon, mentre per le fasi assistenziali, l’accesso al servizio, la valutazione multidisciplinare e i percorsi diagnostici si è deciso di far riferimento ad altre linee guida internazionali disponibili al momento della stesura della presente linea guida.

Il panel ha quindi valutato, mediante lo strumento AGREE-II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II) le linee guida internazionali già pubblicate e ha stabilito di effettuare un endorsement delle linee guida, reperite mediante ricerca bibliografica, citate nel testo e a supporto delle singole raccomandazioni, in quanto giudicate di elevata qualità nel dominio del rigore metodologico (>70%), dominio ritenuto prioritario dal panel.

Alla fine del documento sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione.

Le Linee Guida AIOM Colon hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione del tumore del colon-retto (capitolo 3); la diagnosi del tumore del colon-retto (capitolo 5); il trattamento sia chirurgico (capitolo 7) che adiuvante (capitolo 9) della malattia iniziale; il trattamento della malattia avanzata o con evidenza di recidiva (capitolo 11); la stadiazione e il follow-up (capitolo 6 e 10). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con sospetto clinico o con diagnosi di tumore del colon senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

1.	Figure.....	11
2.	Fasi dell'assistenza	17
2.1	Comunicazione col paziente	17
2.2	Consenso informato	17
3.	Accesso al servizio	18
3.1	Tempestività della diagnosi.....	18
3.2	Ruolo del medico di medicina generale	18
3.3	Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici	19
3.4	Prospettive di screening	20
3.5	Sindromi di predisposizione ereditaria al Cancro Colo-rettale	24
4.	Gruppo multidisciplinare.....	39
5.	Diagnosi.....	40
5.1	Diagnosi clinica.....	40
5.2	Esame istologico	41
6.	Valutazione pretrattamento.....	42
6.1.	Stadiazione, parametri "T" e "N".....	42
6.2.	Stadiazione, parametro M	42
6.3.	Marcatori tumorali	42
6.4.	Valutazione generale pretrattamento.....	43
7.	Chirurgia.....	44
8.	Anatomia patologica.....	51
8.1.	Stadiazione	51
8.2.	Biologia Molecolare.....	53
8.3.	Farmacogenomica	64
9.	Terapia adiuvante	66
10.	Follow-Up e Survivorship	81
11.	Trattamento della malattia avanzata	98
11.1.	Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)	99
11.2.	Trattamento chirurgico della malattia avanzata	149
11.3.	Terapie locoregionali	153
13.	Note pratiche per la lettura delle LG e dei referti.....	160

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

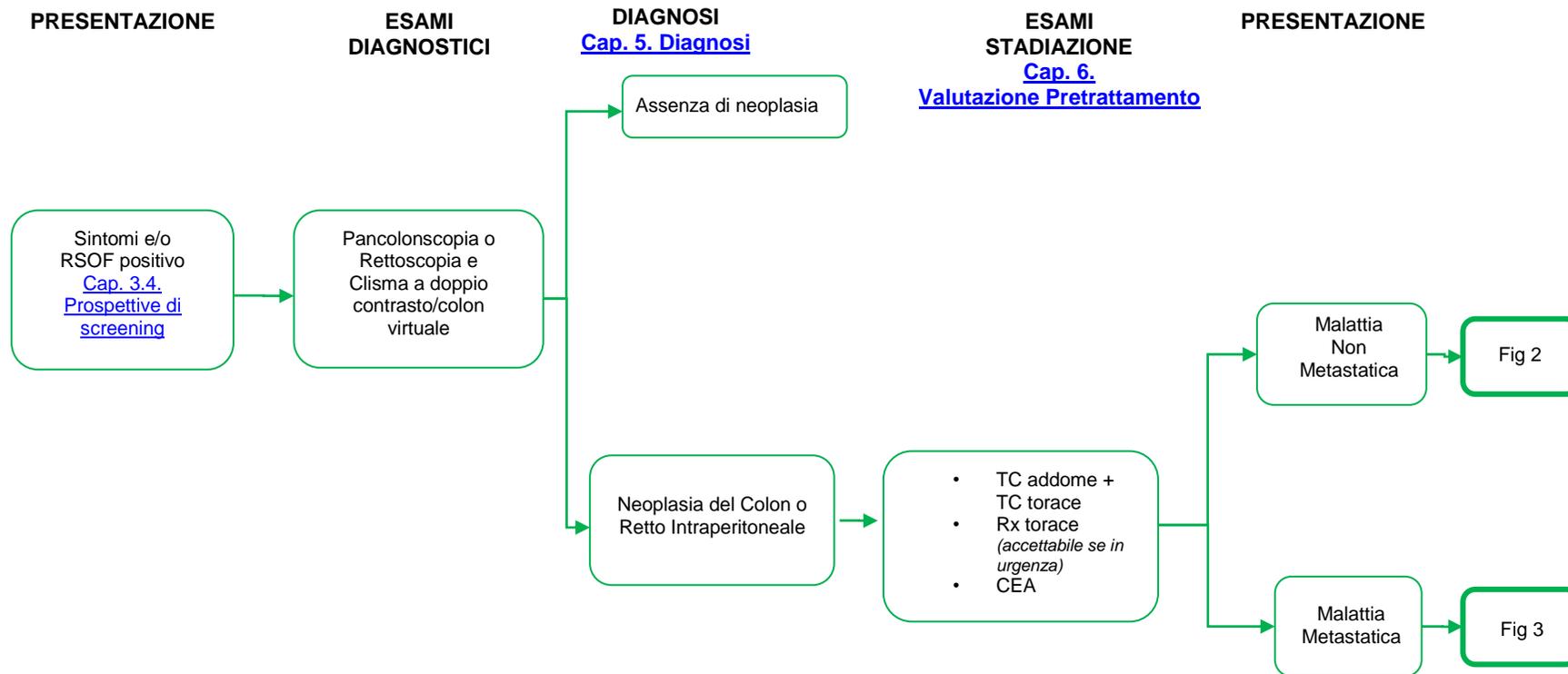
Appendice 2: Strategia di ricerca e Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Conflitti di Interesse

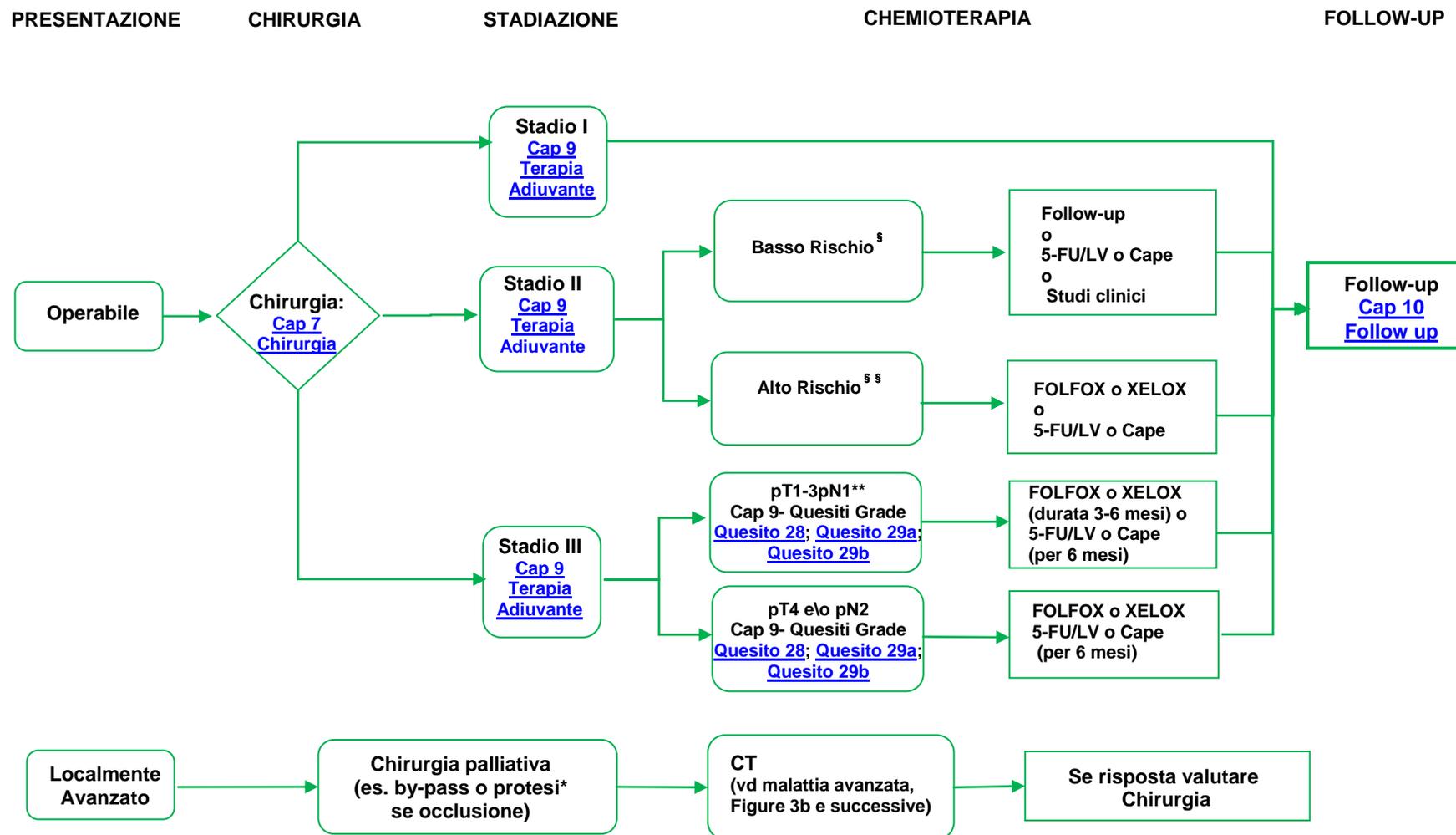
1. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



NB. Lo screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti affetti da CRC

Figura 2: Malattia non Metastatica



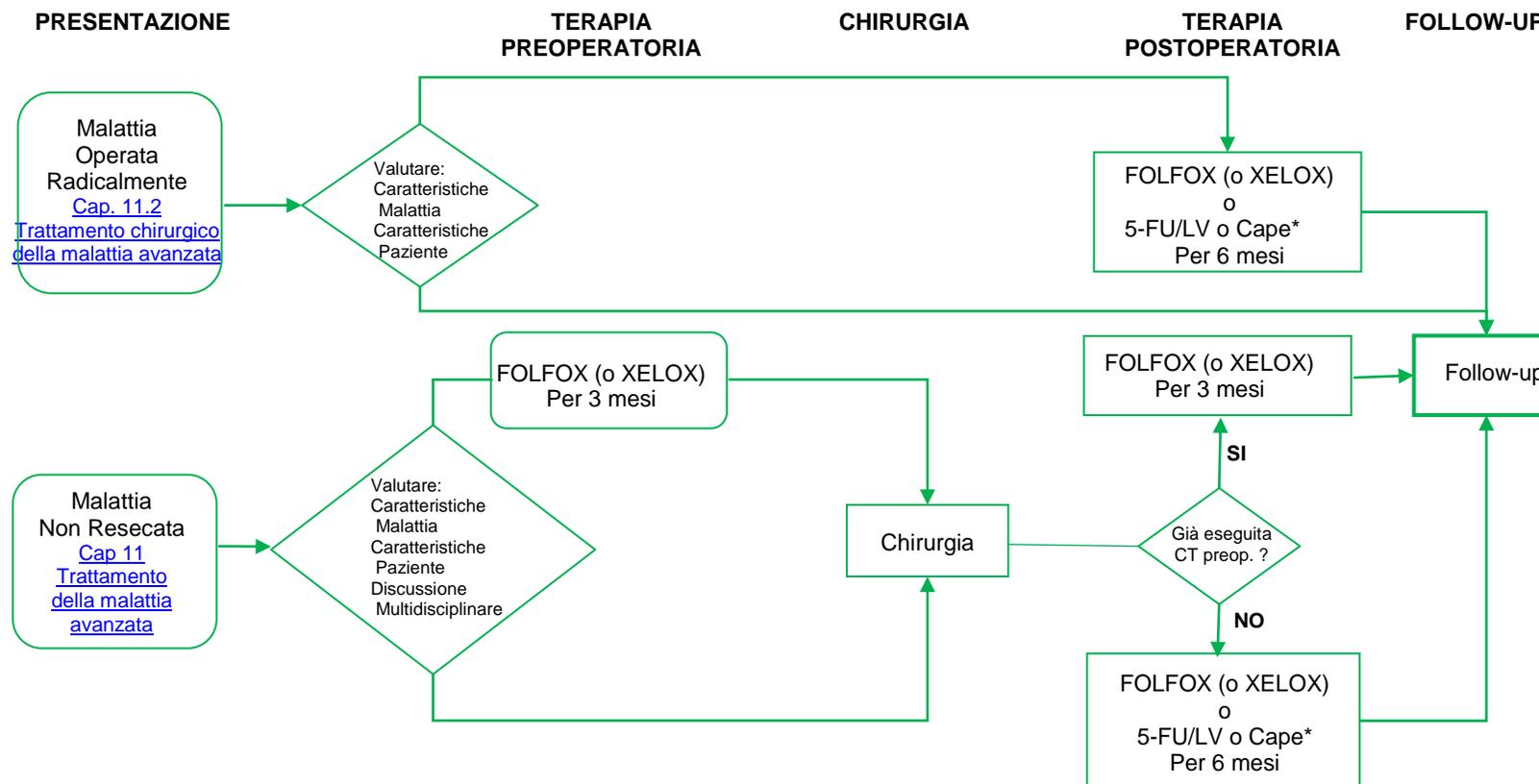
[§] Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatelliti

*Sconsigliato bevacizumab se protesi

**Senza altri fattori di rischio.

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

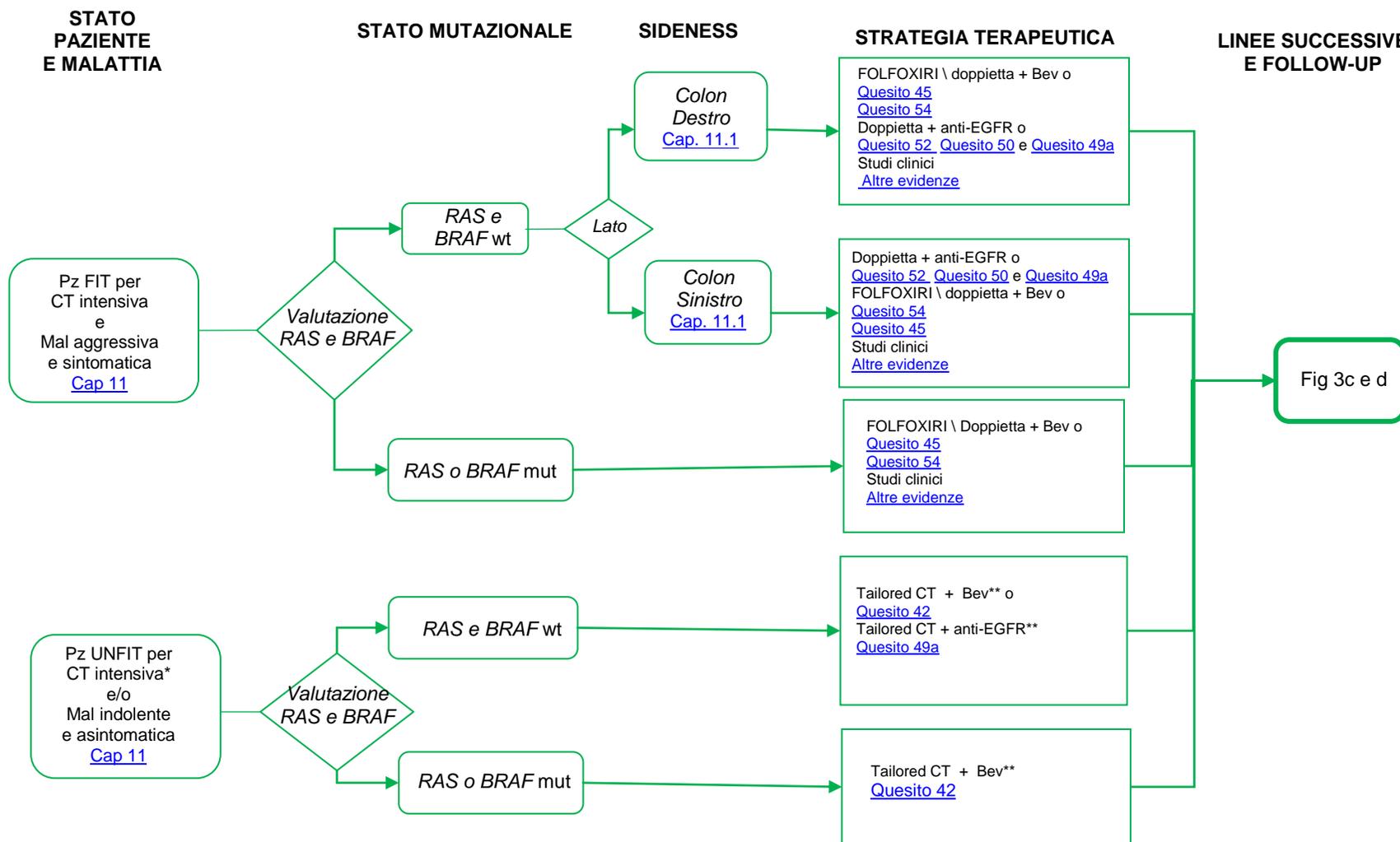
Figura 3a: Malattia Metastatica Resecabile



* Pz unfit per terapia di combinazione

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

Figura 3b: Malattia Metastatica

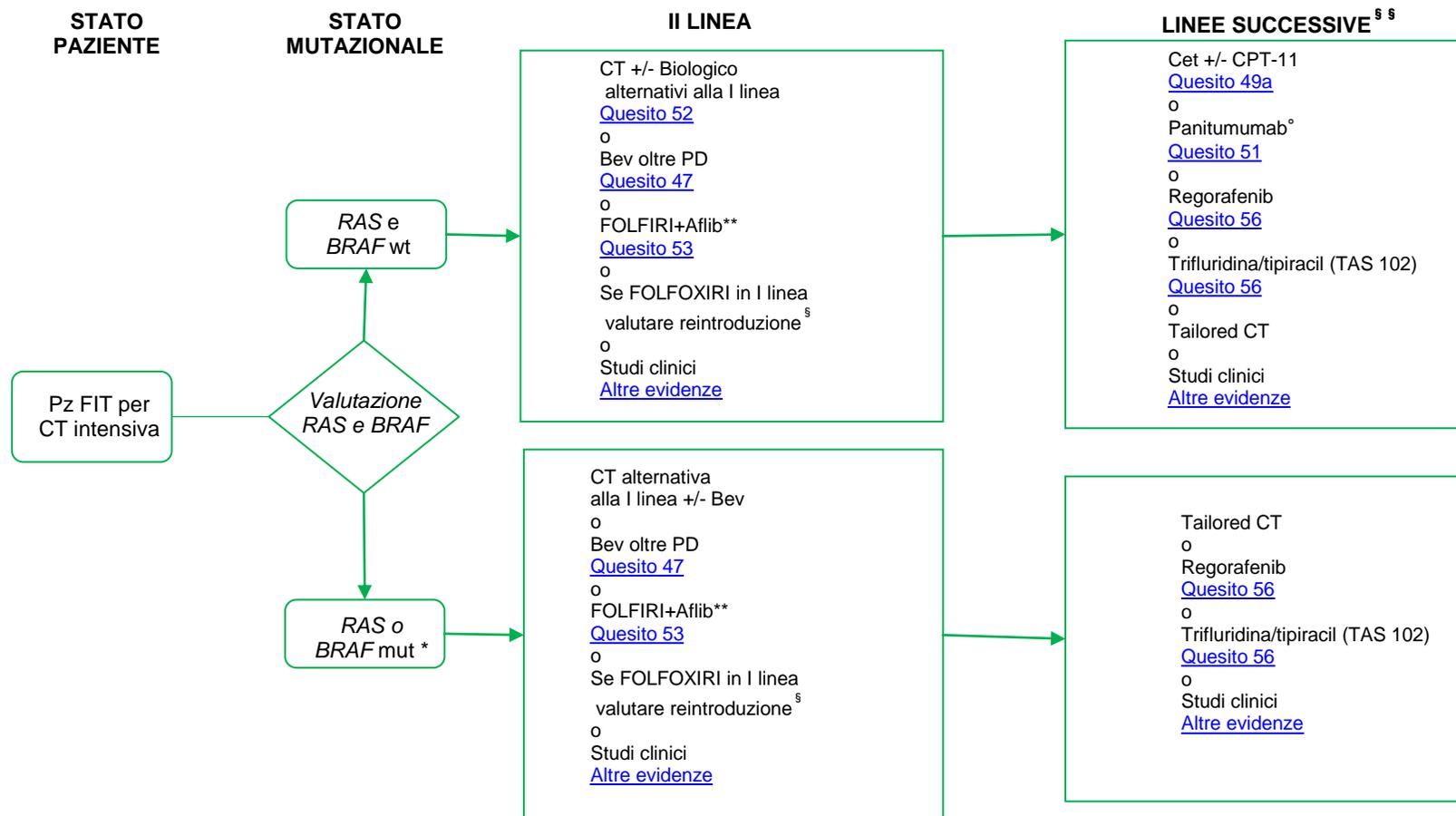


* Pz anziano, PS 1-2, comorbidità

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

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

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



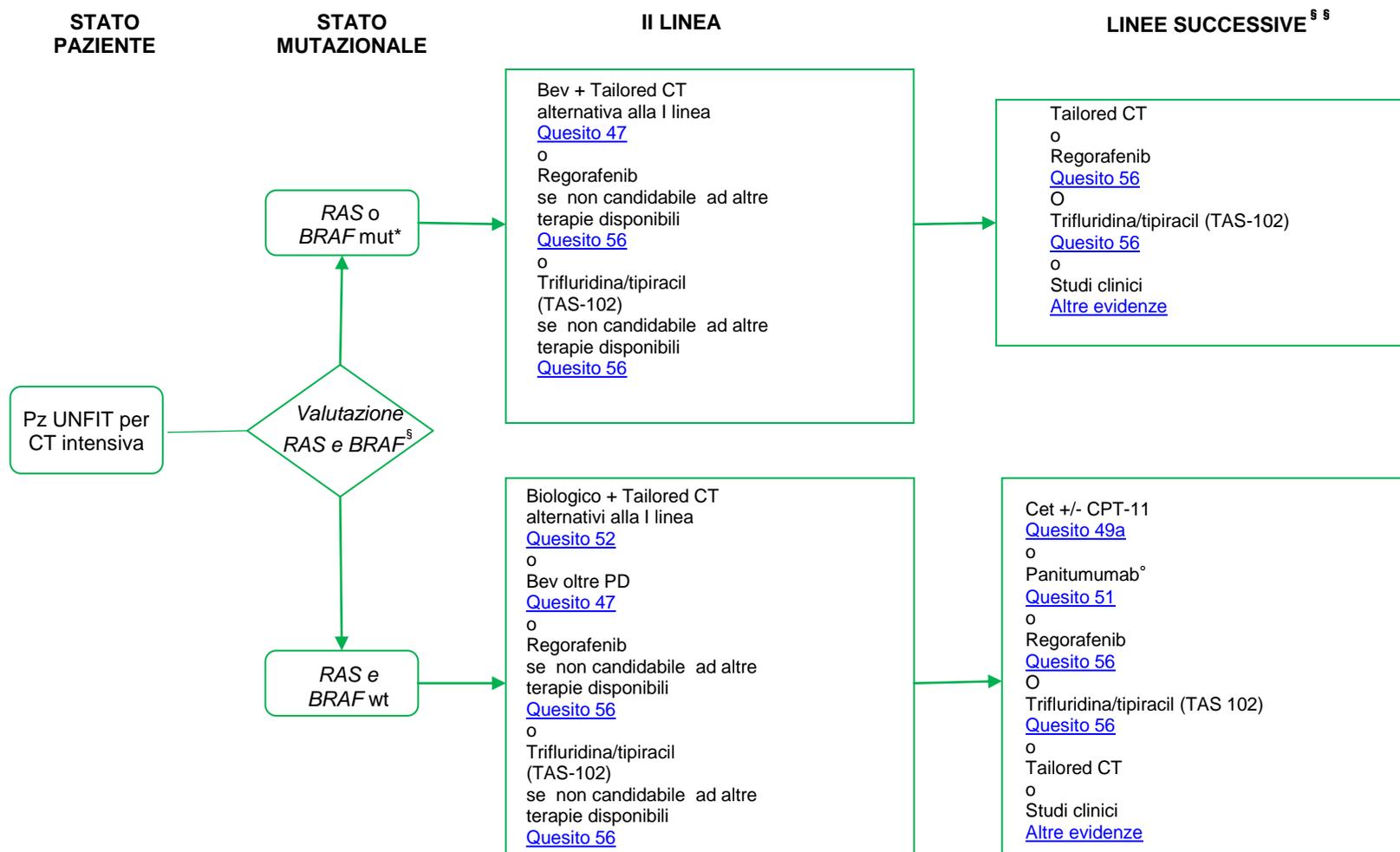
[§] Da considerare entità e durata della risposta
[°] Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

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

* Considerare la combinazione Encorafenib, Cetuximab e Binimetinib in uso compassionevole in II e III linea nei pazienti con mutazione BRAF V600E

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

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



[§] Da considerare entità e durata della risposta
[°] Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

^{§ §} Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev
^{*} Considerare la combinazione Encorafenib, Cetuximab e Binimetinib in uso compassionevole in II e III linea nei pazienti con mutazione BRAF V600E
^{**} In pz che hanno ricevuto OXA o FOLFOXIRI in I linea

2. Fasi dell'assistenza

2.1 Comunicazione col paziente

Il paziente (ed 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
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	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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. Endoscopy 2012; 44 (3): S164-85.
2. Paschali AA, Hadjulic M, Papadimitriou A, et al. 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.

2.2 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
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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. Endoscopy 2012;44(3):S164-85.

3. Accesso al servizio

3.1 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.

3.2 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
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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

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

3.3 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
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. (2,3)	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. (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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

1. Steele RJ, Rey JF, Lambert R, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Professional requirements and training. Endoscopy 2012;44(3):S106-15.

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(2):544-60.
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(3):130-60.

3.4 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 il Cancro Colo-Rettale (CRC)?*

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

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 CRC di circa il 14% ed il 28% rispettivamente (2-10) (**Livello di evidenza 1**), rispetto a chi non esegua il test. Per la colonscopia le prove di efficacia in termini di riduzione di mortalità per CRC sono indirette e da studi osservazionali (11).

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

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

Prove di efficacia dei diversi programmi di screening

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

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

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

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

a.Ricerca del sangue occulto fecale (RSOF)

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

b.Rettosigmoidoscopia (RSS)

La RSS ha una migliore accettabilità e necessita di minori risorse ed esperienza degli operatori rispetto alla colonscopia. Tuttavia in soggetti con lesioni avanzate del retto-sigma (cancro o adenomi ad alto rischio), è comunque indicata una colonscopia totale per l'aumentata probabilità di lesioni avanzate del colon prossimale, rispetto a chi non ne abbia nel retto-sigma (22). Quattro studi di fase 3 con più di 400,000

soggetti randomizzati ad eseguire RSS (una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni in tre studi, due volte tra i 55 ed i 74 anni in uno studio) verso nessun intervento, hanno dimostrato che la RSS riduce la mortalità per CRC dal 22 al 31%, rispetto a chi non esegua il test (6-9) . Dati recenti dimostrano un possibile bias di selezione della popolazione partecipante ad uno di questi studi (23). Le diverse metodologie di studio sono riassunte nella metanalisi di Elmunzer et al. (24). Un aggiornamento dei dati dello studio inglese su oltre 170,000 soggetti randomizzati, ha confermato una riduzione di mortalità per CRC del 30% che persiste per almeno 17 anni, ribadendo così l'efficacia della RSS anche se eseguita una sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni (25).

c.Colonscopia

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

d.Marcatori fecali e colonscopia virtuale

I marcatori fecali (26) e la colonscopia virtuale (27) vanno ancora considerate metodiche sperimentali.

Una recente revisione delle diverse metodologie di screening del CRC e della loro efficacia è stata pubblicata dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) (15).

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Lo screening del CRC è efficace nel ridurre la mortalità per CRC 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
D	I soggetti ad alto rischio di CRC per patologie benigne del colon dovrebbero seguire programmi di sorveglianza ad hoc in base a LG gastroenterologiche, al di fuori dei programmi di screening (28,29)	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

- Schuz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4 th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015;39(1):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(19):1365-71.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-77.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348(9040):1467-71.
- 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(9726):1624-33.
- 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(17):1310-22.
- Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: 1-7.
- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345-57.
- Holme O, Bretthauer M, Odgaard-Jensen J, et al. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1(9):CD009259.
- Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2017;112(7):1016-30.
- Osservatorio nazionale screening: www.osservatorionazionalecreening.it.
- Gruppo Italiano Screening Coloretale: 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):2135-45.
- Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med* 2018; 378(18):1734-40.
- Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;64(5):784-90.
- Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer. A cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1359-66.
- 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):139-40.
- 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(1):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;(1):CD001216.
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12): 1106-14.
- Castells A, Bessa X, Quintero E, et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(12):878-86.
- 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(1):385

24. 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(12):e1001352.
25. 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.
26. Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, et al. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut* 2015;64(9):1485-94.
27. Kumar M, Cash BD. Screening and surveillance of colorectal cancer using CT colonography. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15(1):168-83.
28. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a Consensus Update by the Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2012;143:844-857 and Available from: <https://www.gastro.org/guidelines>
29. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148(3):639-51.
30. Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1065-75.

3.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al Cancro Colo-rettale

Scopo di queste linee guida (LG) è stabilire il percorso, che l'oncologo dovrebbe seguire dal punto di vista pratico, per identificare i pazienti sospetti portatori di varianti patogenetiche 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 per individuare, tramite test genetico “a cascata” nella famiglia, le persone ad alto rischio ed invitarle 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 CRC non ereditario.

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

Un modello operativo che coinvolge in modo molto 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.

Un paziente con CRC su venti ha una Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC (SPE-CRC)(2).

La più frequente forma di SPE è la Sindrome di Lynch (3) che rappresenta il 3% circa di tutti i CRC. E' una sindrome ereditaria autosomica dominante, dovuta ad una variante patogenetica nei geni del 'mismatch repair' (MMR), che predispone prevalentemente al CRC, mediamente in età più giovane rispetto alla popolazione generale, al cancro dell'endometrio, e, con rischio più basso, anche a diversi altri tumori (4-7) (Tabella 1.) . Con il miglioramento delle conoscenze, altri tipi di neoplasie potranno essere aggiunte a quelle riportate in Tabella 1.

Tabella 1. Spettro di neoplasie associate alla Sindrome di Lynch (2,4-7)

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 - vie biliari	2-18	50-56
Stomaco	1-13	49-55
Tumori gliali	1-4	50-55
Cute (neoplasie sebacee)	9	51-54
Piccolo intestino	1-12	46-51

Seguono per frequenza le Poliposi adenomatose del colon. Queste possono essere distinte in base al numero di polipi in forma Classica, con numero di polipi > 100, e in forma attenuata, con numero di polipi compreso tra 10 e 99. Un'altra classificazione è in base al gene coinvolto: Poliposi Adenomatosa associata al gene APC (AAP), Poliposi associata al gene MUTYH (MAP), e altre più rare, che rappresentano circa l'1% di tutti i casi di CRC. Anche in queste Sindromi il CRC 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 (2,6-7) e review (8,9).

Quesito 3: Per i pazienti affetti da CRC e sospetti portatori di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC (SPE-CRC) è indicata una consulenza genetica?

a. Test molecolari

-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, MSI-H o MSI high) mediante PCR oppure si può fare diagnosi immunohistochimica di mancata espressione delle proteine codificate dai geni MMR. Prima di passare alla diagnosi su campione di sangue, in caso di dMMR con mancata espressione di MLH1, è consigliabile eseguire l’analisi della mutazione *BRAF* p.V600E e/o l’ipermetilazione del promotore di *MLH1* sul campione tumorale; in caso di risultato positivo, può essere esclusa la diagnosi di S. di Lynch. (10,11). Ove non sia disponibile il test di ipermetilazione del promotore di *MLH1* (ancora poco diffuso in Italia), il test di *BRAFV600* è considerato sufficiente.
- Identificazione della variante patogenetica costituzionale (germinale) (generalmente su campione di sangue):
la diagnosi di s. di Lynch è confermata quando viene identificata una variante patogenetica in uno dei 4 geni MMR implicati principali: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) (12). Inoltre, raramente è coinvolto il gene non MMR *EPCAM*, delezioni del quale determinano alterazioni secondarie di *MSH2*.

- Poliposi:

- Identificazione della variante patogenetica costituzionale (generalmente su campione di sangue):
in funzione del quadro clinico possono essere testati singolarmente i geni *APC*, *MUTYH* o altri (13).

Più recentemente è stato proposto l’utilizzo di pannelli multigenici che, con un solo test su prelievo ematico, consentono di analizzare contemporaneamente geni associati a più SPE-CRC. Utilizzando un pannello multigenico (25 geni associati a rischio ereditario di cancro), Yurgelun et al. hanno individuato varianti patogenetiche costituzionali in 105 su 1,058 (9.9%) pazienti con CRC non selezionati (14), mentre Pearlman et al ne hanno individuate 72 in 450 (16%) pazienti con CRC sotto i 50 anni (15). Tuttavia, tale approccio

presenta ancora aspetti critici di interpretazione (16) 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 in un probando, il genetista può coinvolgere i familiari a rischio per identificare i portatori di varianti patogenetiche ed invitarli a percorsi specifici di prevenzione. 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 (17). 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 CRC, carcinoma dell'endometrio e dell'ovaio in 242 soggetti portatori di varianti patogenetiche verso 367 soggetti negativi. I soggetti portatori, 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 portatori ('cancer mortality rate'=2.28; 95% CI, 0.82-6.31 e 'overall death rate'=1.26, 95% CI, 0.65-2.46) (18). 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 CRC e cancro dell'endometrio, e sottoponendo a colonscopia i familiari a rischio, si potrebbero prevenire circa 6,540 casi di CRC (19). Infine, un recente studio osservazionale prospettico (20) su 1,942 portatori di varianti patogenetiche ha dimostrato un'incidenza di CRC, di carcinoma dell'endometrio e di carcinoma dell'ovaio diversa in base al gene coinvolto, proponendo perciò protocolli di sorveglianza 'ad hoc' a seconda che l'alterazione sia in *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 Poliposi Adenomatosa Classica è pratica clinica corrente da molti anni, dato il rischio di sviluppare CRC nel 90% dei casi nell'arco della vita, in particolare nei portatori di varianti patogenetiche del gene *APC*. Nei casi di Poliposi Attenuate (legate ai geni *APC*, *MUTYH* o altri) i soggetti a rischio devono essere sottoposti a specifici protocolli di sorveglianza, definendo la tempistica dell'eventuale intervento di colectomia profilattica in base ai reperti della colonscopia (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 e si consiglia che vengano coordinati dal genetista o da specialisti esperti sull'argomento, in base alle risorse disponibili.

Quesito 4: In base a quali criteri di sospetto andrebbe inviato in consulenza genetica il paziente con CRC?

Esistono criteri di sospetto clinico basati sulle caratteristiche cliniche del paziente, istopatologiche/molecolari del tumore, e familiari (Tabella 2).

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CRC	
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> - “Fenotipo MSI-H” (per la sindrome di Lynch): G3 , adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - dMMR (MSI-H o immunohistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del ‘mismatch repair’) - Cancro del colon destro
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello spettro di SPE-CRC nota nello stesso Paziente - Polipi associati al CRC
Famiglia	<ul style="list-style-type: none"> - Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in familiari di I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) tra parenti di I e/o II grado - Sindrome già nota in famiglia

Questi criteri sono stati qui semplificati, ma riassumono, per la Sindrome di Lynch, quelli noti come ‘Criteri di Bethesda’ (21), che, per la loro complessità, sono di scarsa applicabilità nella pratica clinica oncologica.

Nonostante LG internazionali siano state pubblicate da molti anni e recentemente aggiornate (2,6-7), esistono barriere alla loro implementazione. In particolare è stato osservato che Oncologi sensibilizzati al sospetto di SPE-CRC, pur individuando i Pazienti ad alto rischio di essere portatori di una variante patogenetica nota,

ne inviavano meno del 30% a Consulenza Genetica (22). Viceversa, nello stesso studio, il 60% dei Pazienti inviati in consulenza non rispondevano ai fondati criteri di sospetto .

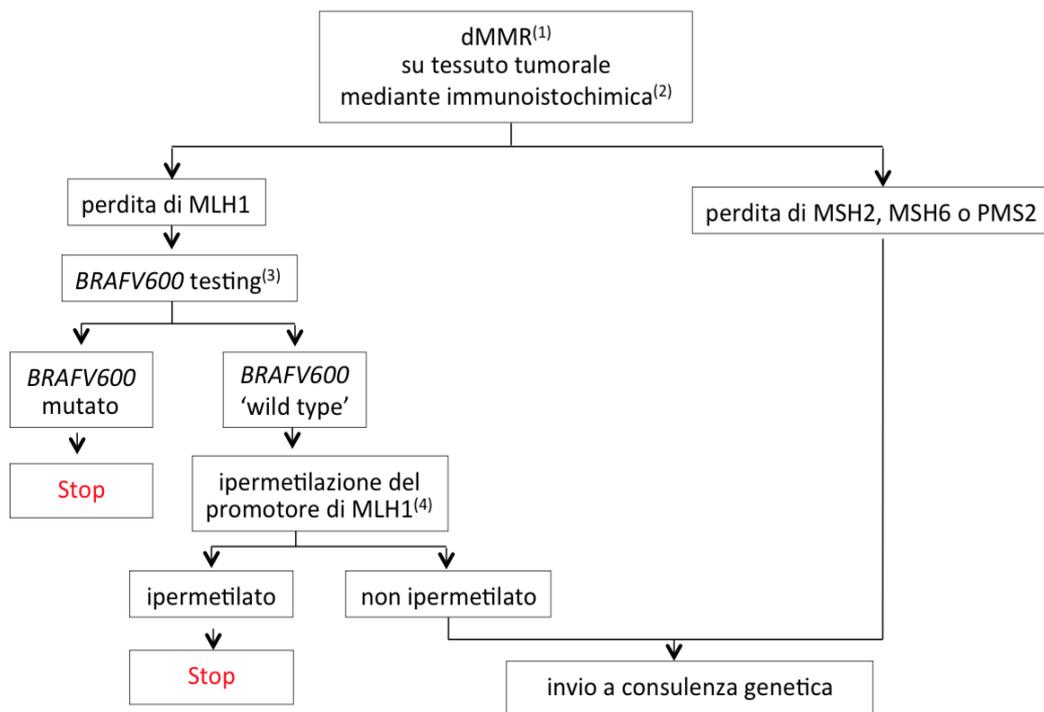
Le possibili barriere all'aderenza degli Oncologi alle LG possono dipendere da vari fattori non ancora sistematicamente studiati, ma presumibilmente correlati a:

- 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 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-CRC, 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.

Lo screening universale della sindrome di Lynch prevede la ricerca del dMMR sul tessuto tumorale di tutti i casi di CRC, ed il successivo invio a consulenza genetica dei casi selezionati come da algoritmo (Fig.1) .

Fig.1 Algoritmo per lo screening universale

adattato da ASCO, ASCP, CAP, AMP e NICE (10,11)



(1) dMMR = deficit del 'mismatch repair',
 (2) il dMMR valutato mediante immunohistochemical è definito come mancata espressione delle proteine codificate dai geni del 'mismatch repair' (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)
 (3,4) in caso di mancata espressione della proteina codificata da MLH1, la presenza di mutazione in BRAFV600 e/o l'ipermetilazione del promotore di MLH1 escludono una sindrome di Lynch. Pertanto questi casi, in assenza di criteri di sospetto clinico di sindrome ereditaria, sono considerati sporadici ed i pazienti non dovrebbero essere inviati a consulenza genetica.

GRADE Quesito 5: Lo screening universale della sindrome di Lynch dovrebbe essere eseguito per tutti i casi CRC?
RACCOMANDAZIONE:

Lo screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con CRC

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

E' stata individuata una unica revisione sistematica della letteratura disponibile (Barrow P. British Journal of Surgery 2013; 100: 1719–1731) (23) che ha misurato gli outcome ritenuti critici dal panel (incidenza di CRC e mortalità correlata a CRC nei soggetti affetti da LS).

La qualità degli effetti positivi derivanti dall'intervento viene giudicata come moderata.

Il panel stima che gli effetti positivi derivanti dallo screening universale per la LS e la successiva individuazione dei pazienti e familiari da inviare a consulenza genetica, screening e follow up oncologico specifico, siano nettamente superiori ai possibili effetti negativi derivanti dall'intervento stesso.

Non vi sono comunque dati che valutino la safety dello screening universale.

Il bilancio costi/benefici può variare a seconda delle realtà ove lo screening universale venga applicato, e soprattutto richiede adeguata aderenza al successivo invio in Consulenza Genetica (24). In uno studio condotto su 1,108 pazienti con CRC 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 (25). Per questo motivo è auspicabile l'applicazione del programma di screening universale sul territorio nazionale (come da Fig.1), implementando la collaborazione tra oncologi, patologi molecolari e genetisti per la diagnosi della sindrome. La successiva sorveglianza, concordata tra specialisti d'organo ed oncologi (per i pazienti sopravvissuti) e genetisti (per i parenti a rischio) ci si attende porti ad un favorevole bilancio costi/ benefici anche in Italia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
11	1			12		

Implicazioni per le ricerche future:

Necessari studi di fattibilità dello screening universale della LS in ambito nazionale.

Qualità delle prove:

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

- Gli studi presi in considerazione in sudetta revisione, erano studi osservazionali con serio rischio di bias di selezione perchè basati sull'analisi retrospettiva dei dati di registro.
- Vi è un serio rischio di indirectness poichè in alcuni studi venivano inclusi pazienti che già avevano ricevuto diagnosi di S. Lynch e lo screening era eseguito anche nelle famiglie dei pazienti affetti da CRC.
- Eterogeneità dei risultati

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

Quesito 6: 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). Al contrario, quanto più ristretti saranno i criteri, tanto maggiore sarà la quota di casi non diagnosticati e le ricadute negative in termini di morbilità e mortalità nelle famiglie “perse” allo screening.

Quesito 7: Come dovrebbe l'oncologo raccogliere la storia familiare oncologica?

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

Tabella 3. Criteri minimi di familiarità oncologica da richiedere durante la visita oncologica
<p>a. Richiedere se esistano casi di tumore solo fra:</p> <ul style="list-style-type: none"> • parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) • parenti di secondo grado (nonni, zii, cugini, nipoti) <p>b. Specificare se i parenti con tumore appartengano al ramo paterno o materno</p> <p>c. Specificare, per i parenti con tumore, il tipo di cancro e l'età alla diagnosi</p> <p>Esempio: zia materna con cancro del colon a 50 anni</p> <p>Nota: non è necessario individuare tutti i casi possibili ma solo quelli che pongano già il sospetto di SPE-CRC. L'approfondimento del pedigree sarà responsabilità del genetista a cui il Paziente andrà inviato</p> <p>Adattata da Lu et al (1)</p>

Inoltre è consigliabile aggiornare periodicamente la storia familiare 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 SPE (26).

Quesito 8: *Quando l'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica il paziente con sospetta SPE-CRC?*

Per l'identificazione dei casi sospetti di SPE-CRC, 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 affrontare l'argomento non necessariamente alla prima visita, ma:

- al termine della chemioterapia adiuvante, in Paz in stadio II-III (1,27)
- alla prima rivalutazione (1,27) o con i Parenti (previo consenso), in Pazienti in stadio IV
- quando direttamente richiesto dal Paziente.

Quesito 9: *Per i pazienti affetti da SPE-CRC e sopravvissuti al primo CRC l'oncologo dovrebbe proporre un follow-up ed indicazioni preventive diverse rispetto ai casi non ereditari?*

In base solo all'opinione di Esperti (2) sono consigliabili misure di sorveglianza da proporre al paziente sopravvissuto con Sindrome di Lynch o con poliposi adenomatosa, 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), in particolare nella sindrome di Lynch, e sul rischio di nuovi tumori del colon o di altri organi più alto rispetto alla popolazione generale, ed oltre i 5 anni di follow-up previsti per i casi non ereditari. Nella sindrome di Lynch, una 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 CRC 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 (28). Un possibile bias potrebbe riguardare la qualità delle endoscopie di follow-up. Un recente trial, Bisschops R et al, 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)(29) . E' pertanto consigliabile discutere con il paziente i pro e contro di colectomia sub-totale verso sorveglianza adeguata con colonscopia ogni 1-2 anni.

Tabella 4. Misure di follow-up/prevenzione ai Pazienti con SPE-CRC sopravvissuti al primo cancro	
Sindrome di Lynch	Coloscopia ogni 1-2 anni Visita ginecologica con ecografia trans-vaginale annuale e biopsia endometriale La chirurgia ginecologica profilattica può essere un'opzione nelle Pazienti > 35 anni e/o che abbiano completato il desiderio di maternità
Poliposi adenomatosa classica	Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi, in base al carico di polipi. Si può prudenzialmente eseguire endoscopia, dopo il primo anno, ogni 2 anni, poichè spesso residua una parte di mucosa rettale dopo l'intervento maggiormente soggetta a proliferazione adenomatosa e poichè polipi adenomatosi possono insorgere frequentemente nella pouch Gastroduodenoscopia ogni 6 mesi-5 anni in base ai criteri di Spigelman (34) 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-CRC, 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' (27);
- ✓ alcuni studi osservazionali hanno dimostrato il beneficio di tali indicazioni anche nella Sindrome di Lynch (30). Inoltre un'analisi per sottogruppi dello studio CAPP2 (trial clinico fattoriale 2x2 che ha randomizzato 463 soggetti con S. di Lynch a ricevere fibre e 455 a ricevere aspirina 600 mg/die a scopo preventivo), ha dimostrato che i soggetti affetti da S. di Lynch ed obesi hanno un rischio di 2.4 volte maggiore di sviluppare CRC e di 1.8 volte maggiore di sviluppare altri 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 (31). 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-CRC anche partendo da pazienti con altri tumori:

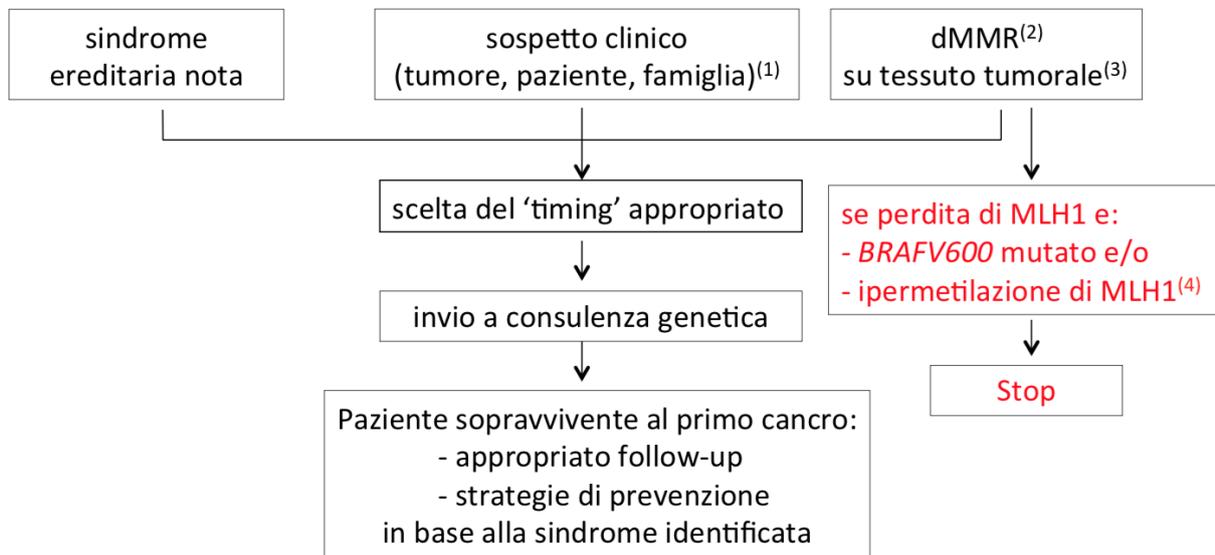
- ✓ per la S. di Lynch, prevalentemente da pazienti con cancro dell'utero e dell'ovaio, ma anche altri più rari. vedi Tabella 1 (4) e quesito relativo;
- ✓ per le Poliposi, prevalentemente da pazienti con polipi e/o cancro dello stomaco o del piccolo intestino e con tumori desmoidi (2)

Quesito 10: Per il paziente con CRC 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?

A scopo terapeutico l'identificazione del dMMR viene eseguita per proporre la migliore terapia adiuvante nello stadio II sia nei casi di CRC sporadico, sia nei casi con S. di Lynch (vedi capitolo 9 terapia adiuvante).

Inoltre, il fenotipo dMMR è stato identificato come fattore predittivo di risposta alla immunoterapia in fase avanzata (Vedi capitolo 11: Trattamento della malattia avanzata-Immunoterapia). 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 CRC totali, ma circa 5% dei casi metastatici). Nello studio di Le et al (32) il dMMR era predittivo di risposta alla terapia immunologica anche per tumori diversi dal CRC, tutti presenti nello spettro della S.di Lynch. Si dovrebbero quindi inviare a consulenza genetica tutti i pazienti con dMMR, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo, come recentemente proposto da Latham et al (33). Nel loro studio, su circa 15,000 pazienti affetti da 50 tipi di tumori, la sindrome di Lynch è stata diagnosticata nel 16% dei pazienti con MSI. Il 50% dei pazienti affetti dalla sindrome aveva tumori diversi dal CRC, raramente o mai precedentemente associati alla sindrome. Di questi, il 45% non aveva criteri clinici di sospetto. Inoltre, la probabilità di avere la sindrome di Lynch tra i pazienti con MSI variava tra i diversi tipi di tumore, raggiungendo il 37% circa tra i casi con cancro della vescica/uroteliale. Con il principale limite di un possibile selection bias (popolazione non-ispanica afferente ad un centro di riferimento), questo studio dimostra come la presenza di dMMR in qualunque tipo di tumore sia predittivo di sindrome di Lynch.

Algoritmo operativo per l'oncologo



(1) vedi Tabella 2. Criteri specifici concordati in accordo a risorse/LG regionali

(2) dMMR = deficit del 'mismatch repair', definito come mancata espressione delle proteine codificate dai geni del 'mismatch repair' in immunohistochimica, o come instabilità dei microsatelliti (MSI, MSI-H o MSI high) in PCR sul tessuto tumorale

(3) eseguito per screening universale della sindrome di Lynch o per terapia adiuvante o come possibile prossimo predittore di risposta a terapie immunologiche

(4) vedi algoritmo per lo screening universale

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC (1,2, 27).	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 (21).	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) (1,27)	Positiva forte
Bassa	L'oncologo dovrebbe proporre ai pazienti con diagnosi di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC misure di follow-up/prevenzione diverse rispetto ai pazienti con cancro	Positiva debole

	sporadico (Tabella 4) (2)	
Moderata	In caso di dMMR, identificato a scopo predittivo di risposta terapeutica, l'oncologo dovrebbe comunque inviare il paziente in consulenza genetica (33).	Positiva forte
COI: : Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

References

- Lu KH, Wood ME, Daniels M, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32(8):833-40.
- 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(2):209-17.
- Sinicropo FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(8):764-73.
- 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(35):4409-15.
- Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1713-18.
- Gupta S, Provenzale D, Llor X, et al. NCCN guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, V 2/2019. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(9):1032-41.
- 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(2):223-62.
- Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(2):88-97.
- National Cancer Institute (NIH) [Internet]. Genetics of Colorectal Cancer, PDQ – Health Professional Version. [updated June 21, 2019]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, 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.
- Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer; 2017 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/DG27>.
- Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer*. 1999;81:214-18.
- Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012;308:485-92.
- Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer susceptibility gene mutation in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1086-95.
- Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, et al. Prevalence and spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations among patients with early onset colorectal cancer. *JAMA Oncology* 2017;3(4):464-71.
- Vilar E, Stoffel EM. Universal genetic testing for younger patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2017;3(4):448-9.
- Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-34.
- 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;27:4793-7.
- 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 ;14:152-62.
- 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):464-72.
- 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(4):261-8.
- Wood ME, Kadluek 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;32:824-9.
- Barrow P, Khan M, Lalloo F et al. Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br J Surg*. 2013;100(13):1719-31.
- 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):152-61.
- 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;31:1336-40.
- ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 2015;33:319-25.
- 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;27:986-93.

-
28. 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;19(6):528-36.
 29. 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):342-50.
 30. 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(4):1331-9.
 31. Movahedi M, Bishop DT, Macrae F, et al. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3591-7.
 32. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade . *Science* 2017;357:409-13.
 33. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *JCO* 2019;37:286-95.
 34. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;2:783-5.

4. 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
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 verifici 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
COI: : Nessun conflitto dichiarato		

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
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
COI: : Nessun conflitto dichiarato		

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(3):S106-15.
2. Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. Eur J Cancer. 2014;50:475-80.

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.

5. Diagnosi

5.1 Diagnosi clinica

La pancoloscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie colon-rettali. Può essere condotta ambulatorialmente 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 un esame di qualità ottenere la visualizzazione di tutto il colon nell'90% dei casi . 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 TC colon. 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

L'utilizzo della cromoendoscopia (NBI) con magnificazione elettronica può venir preso in considerazione al fine di migliorare l'accuratezza della diagnosi in vivo. Tali tecniche permettono di evidenziare strutture ghiandolari del polipo che possono essere indicatori di malignità.

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 una TC colon a completamento dell'indagine. In caso di impossibilità ad eseguire una colon TC si può considerare un clisma opaco (resta comunque un esame di seconda scelta) (1,2).	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	Ogni servizio di endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come ad esempio il raggiungimento del cieco, l'adenoma "detection rate" e l'insorgenza di complicanze. (1,2)	Positiva debole
COI: : Nessun conflitto dichiarato		

5.2 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;47:154-60.
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(4):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.

6. Valutazione pretrattamento – torna a [Fig. 1](#)

6.1. Stadiazione, parametri “T” e “N”

6.1.1 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)**

6.2. Stadiazione, parametro M

6.2.1 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
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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6.3. 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

e' sostenuta da evidenze scientifiche. **(Livello di evidenza 4)** (4)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
D	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi. (4)	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6.4. 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.

7. Chirurgia – torna a [Fig. 2](#)

Aspetti generali

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	Positiva debole
*	E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

Quesito 11: E' indicata una 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]. Però, i risultati vengono sempre analizzati come chirurgia coloretale, non differenziando il colon dal retto. In uno studio tedesco del 2019, retrospettivo monoistituzionale con disegno caso-controllo su 496 pazienti, l'aggiunta di antibioticoterapia orale alla

preparazione meccanica riduce significativamente il rischio di leakage anastomotico (4.0% vs. 9.1%; p=.03) [5].

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia coloretale. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia del colon (4, 5).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12: E' indicata la profilassi per TVP ed embolia polmonare nei pazienti operati per neoplasia coloretale?

I pazienti operati per neoplasia colo-rettale hanno un rischio aumentato di TVP in conseguenza della malattia neoplastica, dell'età spesso avanzata e del possibile allettamento. In questi pazienti è stata dimostrata da tempo l'efficacia della profilassi con eparine a basso peso molecolare con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per 30 giorni [6]. Partendo da una revisione sistematica di 783 articoli inerenti chirurgia addominale e pelvica maggiore, solo 4 studi randomizzati incontrarono criteri di inclusione ed esclusione adeguati e furono oggetto di una recente (2018) meta-analisi su complessivi 1.525 pazienti: un'estesa (4 settimane) profilassi con eparina a basso peso molecolare corrisponde ad un risk ratio di tromboembolia venosa, trombosi venosa profonda, trombosi venosa profonda prossimale ed embolia polmonare rispettivamente di 0.53 (95% CI: 0.3-0.85), 0.56 (95% CI: 0.35-0.88), 0.21 (95% CI: 0.08-0.53) e 0.22 (95% CI: 0.25-1.93), con un minor rischio di sanguinamento postoperatorio (RR 1,42; 95% CI: 0.68-2.99), in confronto con un regime profilattico tradizionale di 1 settimana [7].

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In assenza di specifiche controindicazioni, l'eparina a basso peso molecolare può essere presa in considerazione come profilassi della TVP-EP per 4 settimane (6, 7).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 13: E' indicata una profilassi antibiotica di breve durata nei pazienti operati per neoplasia coloretale?

E' stata definitivamente dimostrata l'efficacia della profilassi antibiotica di breve durata nel ridurre le

infezioni dal 30-50% all'11% o meno [1]. In particolare, le evidenze di meta-analisi includente 11 studi randomizzati [8], studio prospettico caso-controllo della Mayo Clinic su 965 pazienti [9] e studio prospettico [10] convergono univocamente sulla massima efficacia profilattica di una dose singola preoperatoria di cefalosporina e metronidazolo nei pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico per neoplasia coloretale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione associata a metronidazolo, 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 (1, 8-10).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 14: Un'eventuale posizionamento di stomia deve essere valutata preoperatoriamente?

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento. 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.).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Il sito della stomia dovrebbe 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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

Quesito 15: I punti chiave della radicalità oncologica della chirurgia coloretale sono codificati ?

1. Margine prossimale e distale di resezione: nel carcinoma del colon, i 2 cm sono il limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia [11-14].
2. Nelle resezioni coliche destre o trasverse va effettuata la legatura dei vasi ileocolici, colici destri o colici medi alla radice del mesocolon, l'asportazione dei linfonodi apicali e comporta una valutazione

prognostica più accurata per il paziente. Nelle resezioni del colon sinistro è prevista la legatura dei peduncoli colico sinistro e sigmoidei ed analogo linfadenectomia; in quelle del sigma la legatura dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sin. è ritenuta sufficiente per la radicalità.

3. Nelle neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileo-colici e quelli del ramo destro dei colici medi, mentre in quelle del colon sinistro e sigma i linfonodi alla radice dell'arteria mesenterica inferiore [15].
4. La necessità di una resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati, al fine di assicurare una resezione con margini liberi da malattia si presenta in circa il 3-5% dei carcinomi del colon. I tassi di mortalità specifica a 5 anni e recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
5. La perforazione della neoplasia si osserva tra il 7,7 ed il 25%. Numerosi studi retrospettivi ne hanno documentato l'impatto prognostico.
6. Le resezioni videolaparoscopiche offrono numerosi vantaggi, quali il minor dolore postoperatorio, la precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane ed il vantaggio estetico. Per il colon gli outcomes oncologici sono equivalenti alla tecnica laparotomica [16]. Una revisione sistematica ed analisi multivarita condotta nel 2018 su 9.302 pazienti ha evidenziato che il margine laterale di resezione isotologicamente positivo e > 8 mm. è un significativo fattore predittivo di recidiva locale (RR 12.51; $p = .04$) [17]. La tecnica robotica è ancora da valutare ma i costi sono elevati.
7. Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi è consigliabile eseguire sempre una biopsia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 (11-14).	Positiva forte
Alta	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale fino all'origine del peduncolo vascolare primario (15).	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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una alternativa preferibile alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura (16, 17) .	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione espressa dal panel

Quesito 16: La definizione di adenoma coloretale implica dei criteri ben codificati ?

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

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

In assenza di parametri negativi il rischio di prognosi infausta è inferiore all'1%, mentre se esistono uno o più parametri negativi il rischio di metastasi linfonodali varia dal 21 al 36%. Le recidive locali sono assenti se il margine di resezione è libero da infiltrazione neoplastica, mentre salgono al 33% nel caso in cui il margine interessi le ghiandole tumorali [18].

Quesito 17: Sono definiti dei 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 (linfonodale) della lesione e costituisce indicazione al trattamento chirurgico, in tal caso è utile 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 [19-21].

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 (18 -21).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18: *La chirurgia radicale dei tumori del colon si fonda su criteri anatomici ormai ritenuti standard?*

- 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 intraperitoneali;
- Resezione colica segmentaria, in caso di neoplasia con metastasi a distanza non resecabili ovvero di adenomi cancerizzati che abbiano un'indicazione chirurgica.

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;37:259-84.
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;26:442-50.
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(1):S53-56.
4. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(9):CD001544.
5. Ambe P.C., Zarras K, Stodolski M, et al.. Routine preoperative mechanical bowel preparation with additive oral antibiotics is associated with a reduced risk of anastomotic leakage in patients undergoing elective oncologic resection for colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):20.
6. 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;341:259-65.
7. Rausa E, Kelly ME, Asti E, et al. Extended versus conventional thromboprophylaxis after major abdominal and pelvic surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Surgery* 2018;164:1234-40.

8. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5: CD001181.
9. Dornfeld M, Lovely J, Huebner M, Larson D. Surgical Site Infection in Colorectal Surgery: A Study in Antibiotic Duration. *Dis. Colon Rectum* 2017 Sep; 60(9):971-978.
10. Ahn BK, Lee KH. Single-dose antibiotic prophylaxis is effective enough in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2013; 83(9):641-5
11. Andreola S, Leo E, Belli F, et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:611-615.
12. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* .1996;83:781-85.
13. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
14. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-82.
15. Killeen S, Mannion M, Devaney A, et al. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2014;16(8):577-94.
16. 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; 34:1217-24.
17. Kim JY, Han SJ, Jung Y, et al. The relationship between local recurrence and positive lateral margin after en bloc resection of colorectal neoplasm. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:1541-6.
18. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94.
19. 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.
20. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer*. 1979;43: 1847-57.
21. Samuolis N, Samalavicius NE, Dulskas A, et al. Surgical or endoscopic management of malignant colon polyps. *ANZ J Surg* 2018;88:824-8.

8. Anatomia patologica

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

*Opinione espressa dal panel

8.1. Stadiazione

La classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller è ormai desueta. La classificazione attualmente in uso è TNM-AJCC 2017.

Classificazione TNM-AJCC 2017.

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, senza arrivare alla muscolare propria.
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 o aderisce a strutture ed organi adiacenti.
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture o aderisce direttamente a strutture ed organi adiacenti.
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali (dimensione del tumore nel linfonodo ≥ 0.2 mm) o evidenza di depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositati 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 o peritoneali
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali) senza metastasi peritoneali
M1b	Metastasi in più di un organo senza metastasi peritoneali
M1c	Metastasi peritoneali con o senza metastasi in altri organi.

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 M0
	T3-T4a, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b
Stadio IVc	Ogni T, ogni N, M1c

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.

Linfonodi locoregionali: linfonodi pericolici e lungo l'asse vascolare cui dipende il tratto colico resecato (cfr Cap. 7, quesito 15)

8.2. 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'altrettanta frazione ha un fenotipo CIMP-Low.

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

La caratterizzazione molecolare nella pratica clinica

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

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

Gli studi sul ruolo prognostico delle mutazioni di KRAS nel carcinoma del colon retto operabile hanno riportato risultati discordanti. Mentre alcuni studi hanno indicato un possibile ruolo prognostico di queste mutazioni [13, 16, 19-21], altri non hanno confermato tale correlazione [2, 8, 11, 12]. Inoltre, differenze sono

state riportate per le diverse mutazioni di KRAS, anche se anche in questo caso in maniera contrastante [15, 19, 22].

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

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

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

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

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

In circa il 15-20% dei casi KRAS esone 2 wild type sono tuttavia presenti altre mutazioni meno frequenti di KRAS (esoni 3 e 4) e di NRAS (esoni 2, 3 e 4). A tale riguardo è stata condotta una metanalisi degli studi randomizzati che hanno valutato l'impatto delle "nuove" mutazioni di RAS sulla efficacia della terapia anti-EGFR nel carcinoma del colon retto metastatico [34]. La metanalisi ha incluso gli studi OPUS [35], COIN

[36], CRYSTAL [37], PRIME [38], 20050181 [39], PICCOLO [40], 20020408 [41], FIRE-3 [42], PEAK [43], alcuni dei quali non ancora pubblicati per esteso al momento della analisi effettuata. La metanalisi ha dimostrato che il trattamento con farmaci anti-EGFR determina una PFS ed una OS superiore nei pazienti senza mutazioni di RAS rispetto a quelli con “nuove” mutazioni dei geni RAS. I pazienti con nuove mutazioni di RAS hanno mostrato un andamento clinico simile ai pazienti con mutazioni di KRAS nell’esone 2, quando trattati con farmaci anti-EGFR. Nessuna differenza è stata evidenziata tra farmaci anti-EGFR diversi, differenti linee di terapia e diversi chemioterapici utilizzati in combinazione. Inoltre, l’analisi combinata dei diversi studi ha dimostrato che la terapia a base di farmaci anti-EGFR determina un significativo prolungamento della PFS e della OS nei pazienti che non hanno mutazioni di RAS, mentre nessun beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato nei pazienti con qualsiasi mutazione di RAS. Sulla base di questi risultati, EMA ed AIFA hanno ristretto l’impiego di Panitumumab e di Cetuximab ai soli pazienti RAS wild type (ovvero pazienti che non hanno mutazioni negli esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS). Alcuni studi hanno riportato un ruolo prognostico delle mutazioni di KRAS in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico [31, 44], che però non è stato confermato in altri studi [25, 45]. Più complessa è la valutazione del ruolo dell’analisi dello stato mutazionale di BRAF nel paziente con tumore del colon-retto metastatico. Le mutazioni di BRAF sono presenti in circa il 10% dei pazienti con carcinoma del colon retto e nei pazienti metastatici sono spesso associate a localizzazione al colon destro e presenza di metastasi al peritoneo ed in linfonodi a distanza [46]. Numerosi studi sono concordi nell’indicare la mutazione BRAF V600E quale fattore prognostico sfavorevole in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico [11, 14, 15, 46, 47]. Tale correlazione prognostica è stata confermata in studi clinici randomizzati che hanno evidenziato una sostanziale resistenza alla chemioterapia convenzionale dei pazienti con mutazione di BRAF [38, 48, 49]. Nei pazienti con recidiva di malattia dopo resezione del tumore primitivo, la presenza della mutazione BRAF V600E è associata con una ridotta sopravvivenza post-recidiva [50]. Analogamente, alcuni studi hanno dimostrato che in pazienti che ricevono un intervento di resezione di metastasi epatiche, la mutazione BRAF V600E è correlata con una minore sopravvivenza [51-53]. Tuttavia, uno studio recente non ha confermato il ruolo prognostico delle mutazioni di BRAF in pazienti con carcinoma del colon retto metastatico che ricevevano un intervento di resezione della malattia metastatica [54].

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

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

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

In conclusione, l'analisi della mutazione BRAF V600E può fornire informazioni prognostiche nei pazienti

con carcinoma del colon-retto metastatico e dovrebbe essere eseguita nella pratica clinica prima di intraprendere un trattamento di prima linea. Per le altre mutazioni di BRAF non abbiamo ancora dati sufficienti per sostenerne l'analisi in pratica clinica.

L'esecuzione dei test di biologia molecolare

L'analisi mutazionale di KRAS ed NRAS può essere condotta con diverse metodiche e deve riguardare almeno i codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146 di entrambi i geni. In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi epatiche, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere effettuata indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico [63, 64]. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali e polmonari [65, 66].

La introduzione nella pratica clinica di tecnologie di analisi delle mutazioni sempre più sensibili ha riproposto la problematica della percentuale minima di mutazioni di RAS associata a resistenza ai farmaci anti-EGFR. Dati recenti hanno infatti dimostrato la presenza di mutazioni subclonali di RAS in una percentuale tuttavia limitata di casi [67]. A tale riguardo, bisogna sottolineare che nell'ambito dello studio CRYSTAL diverse soglie di mutazioni di RAS sono state valutate e un possibile beneficio dal trattamento con farmaci anti-EGFR è stato descritto in pazienti con mutazioni di RAS con frequenze alleliche comprese tra 0.1% e 5% [37]. Studi recenti hanno confermato che tecniche con sensibilità di circa il 5% discriminano meglio di quelle a più elevata sensibilità (1%) rispetto alla probabilità di risposta ai farmaci anti-EGFR [68]. Infine, va sottolineato che l'analisi di tessuti fissati in formalina con tecnologie di next generation sequencing può determinare artefatti di sequenza a frequenze alleliche inferiori al 5%. Pertanto, la soglia del 5% può essere prudenzialmente considerata adeguata per distinguere i pazienti mutati da quelli wild type per mutazioni di RAS, quantomeno nei casi con buona cellularità neoplastica ($\geq 50\%$).

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 [69-72]. 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 [67].

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 [73]. Tale programma ha consentito la individuazione dei laboratori in grado di effettuare l'analisi mutazionale di RAS con elevata qualità. L'elenco dei laboratori certificati viene regolarmente aggiornato sui siti delle due società scientifiche.

Biomarcatori prognostici e predittivi emergenti

Numerosi studi retrospettivi suggeriscono che alterazioni molecolari a carico di altri geni collegati alla via di trasduzione del segnale di EGFR, quali ad esempio PIK3CA, PTEN, potrebbero svolgere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR [74, 75]. Tuttavia, la maggioranza di questi dati sono stati ottenuti in studi retrospettivi in cui i pazienti erano trattati con farmaci anti-EGFR come monoterapia nel contesto della pratica clinica o, comunque, in assenza di un braccio di controllo. Inoltre, per alcuni dei geni citati, i risultati riportati in letteratura sono discordanti. Pertanto, il loro impiego quali fattori predittivi di resistenza ai farmaci anti-EGFR non è attualmente raccomandato nella pratica clinica.

Recenti studi hanno evidenziato un possibile ruolo di alterazioni genetiche di ERBB2 (HER2) nella patogenesi del carcinoma del colon-retto. Amplificazione oppure mutazioni di ERBB2, sia puntiformi che piccole inserzioni/delezioni, sono state descritte in un sottogruppo di pazienti con neoplasie del colon-retto. La percentuale di casi con alterazioni di ERBB2 varia notevolmente tra gli studi, probabilmente a causa del numero limitato di casi analizzati e della varietà di metodiche di analisi impiegate, soprattutto per la amplificazione genica studiata in alcuni casi solo a livello di espressione della proteina con metodiche di immunostochimica [76]. Uno studio recente, che ha analizzato mediante tecniche di next generation sequencing 8887 casi di carcinomi del colon-retto metastatici, ha evidenziato la presenza di amplificazione di ERBB2 nel 2.8% dei casi, di mutazioni nel 1.5% e di amplificazione e mutazione nello 0.4% [77]. Dato che la frequenza delle mutazioni di RAS è in genere inferiore tra i casi con amplificazione di ERBB2 rispetto a

quelli senza amplificazione, la frequenza della amplificazione di ERBB2 nei tumori RAS wild-type è attesa nell'ordine del 4-5% [76, 77]. In letteratura ci sono dati contrastanti sul possibile ruolo prognostico delle alterazioni di ERBB2 come pure sulla eventuale associazione con la sede di malattia [76]. Alcuni studi hanno esplorato il ruolo predittivo della amplificazione di ERBB2 in pazienti con malattia metastatica trattati con diverse combinazioni di farmaci anti-EGFR in diverse linee di trattamento [78-81]. Questi studi hanno descritto un ridotto tasso di risposte ed una ridotta sopravvivenza in pazienti con amplificazione di ERBB2 rispetto a quelli senza amplificazione di ERBB2. Tuttavia, si tratta di analisi retrospettive, con casistiche eterogenee in cui tutti i pazienti (negativi e positivi per l'amplificazione di ERBB2) avevano ricevuto il trattamento con farmaci anti-EGFR. Pertanto, questi studi non consentono di distinguere formalmente tra un effetto prognostico o predittivo di questa alterazione genetica, che andrebbe esplorato nel contesto di trials randomizzati. Dati preliminari incoraggianti suggeriscono che la amplificazione di ERBB2 potrebbe essere un importante marcatore di risposta a farmaci anti-ERBB2. In studi di fase II che hanno impiegato diverse combinazioni di farmaci anti-ERBB2, tassi di risposta variabili tra il 30% ed il 71% sono stati descritti [78, 82-84]. Numerosi studi sono in corso ed i loro risultati saranno importanti per definire meglio il ruolo delle terapie anti-ERBB2 nel carcinoma del colon-retto metastatico. Infine, i risultati di un basket trial in cui pazienti con mutazioni di ERBB2/ERBB3 sono stati trattati con uno specifico inibitore hanno evidenziato come pazienti con carcinoma del colon-retto non rispondano a questa terapia a differenza di altri tipi istologici [85].

Un ruolo predittivo potrebbe essere svolto anche dalla MSI. Diversi studi di fase II hanno dimostrato un elevato tasso di risposte ad inibitori di PD-1/PD-L1 in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico ed MSI o deficienza dei meccanismi di riparo del DNA, condizione in genere associata a MSI [86-88]. È interessante sottolineare come risposte siano state ottenute in pazienti MSI con diversi tipi istologici di tumore [86]. In base a questi dati, la Food and Drug Administration (FDA) con una decisione storica ha approvato l'impiego di pembrolizumab in pazienti con MSI indipendentemente dalla origine istologica della neoplasia. Tuttavia, questa indicazione non è stata ancora approvata in Europa.

Indipendentemente dal significato prognostico e predittivo di risposta a terapia, il test dovrebbe essere preso in considerazione per tutti i casi di CRC come screening universale della S. di Lynch (vedi capitolo 2.5. e quesito 3 raccomandazione GRADE).

Infine, la metilazione di MGMT rappresenta un possibile target per un trattamento farmacologico ed è pure oggetto di studio [89, 90]. Analogamente, nel carcinoma del colon retto sono state descritte alterazioni molecolari a carico di ALK, ROS1, NTRK e RET che, pur essendo a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici [91, 92]. In particolare, farmaci inibitori di NTRK hanno dimostrato attività clinica in pazienti con riarrangiamenti genici che determinano fusioni di NTRK 1, 2 e 3 con diversi partners [93]. La attività dei farmaci inibitori di NTRK è stata dimostrata in pazienti con fusioni di NTRK indipendentemente dal tipo istologico e la FDA ha conseguentemente approvato per la prima volta un marcatore agnostico (indipendente dalla istologia) per una terapia target. Nel carcinoma del colon retto le fusioni di NTRK sono presenti ad una frequenza inferiore all'1%, anche se sembrano più frequenti in pazienti con instabilità dei microsatelliti.

References

1. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21:1350-56.
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: 6531-41.
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;104:1635-46.
4. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1151-56.
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; 31:3664-72.
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;26:126-32.
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. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-87.
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; 28:1023-31.
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;65:6063-69.
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;14:3408-15.
11. Ogino S, Noshō K, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58:90-6.
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;28:466-74.
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;128:2075-84.
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;104:856-62.
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;29:1261-70.
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;138:1139-45.
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;85:692-6.
20. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res*. 2014;20:3033-43.

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; 25:2378-85.
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;6:519-27.
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;26:1626-34.
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;359:1757-65.
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;27:663-71.
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; 360:1408-17.
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. *J Clin Oncol.* 2010;28:4706-13.
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;22:1535-46.
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. *Lancet* 2011; 377:2103-14.
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; 47:1343-54.
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;38:618-25.
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;51:1243-52.
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;19:4104-13.
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;369:1023-34.
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;21:5469-79.
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;14:749-59.
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;19:1902-12.
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;17:1426-34.
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; 32:2240-47.
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; 27:5931-37.
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;117:4623-32.
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; 101:465-72.
48. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:98-9.
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;29:2011-19.

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(4): 472-80.
51. Teng HW, Huang YC, Lin JK, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol.* 2012;106:123-29.
52. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, et al. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer.* 2013;119:4137-44.
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: 1921-28.
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;139:803-11.
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;28:562-68.
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; 48:1466-75.
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;20:744-53.
59. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2015; 51:587-94.
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;112:1888-94.
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; 26:2092-97.
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;26:4217-19.
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;104:1020-26.
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;16:790-99.
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: 1122-30.
67. 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;26:1710-14.
68. Vidal J, Bellosillo B, Santos Vivas C, et al. Ultra-selection of metastatic colorectal cancer patients using next-generation sequencing to improve clinical efficacy of anti-EGFR therapy. *Ann Oncol.* 2019 Mar1;30(3):439-46.
69. 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;11:208-19.
70. 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.
71. 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; 28:1325-32.
72. Normanno N, Esposito Abate R, Lambiase M, et al. RAS testing of liquid biopsy correlates with the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFIRI plus cetuximab in the CAPRI-GOIM trial. *Ann Oncol.* 2018;29:112-18.
73. 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.
74. 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; 11:753-62.
75. Loupakis F, Pollina L, Stasi I, et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2622-29.
76. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29:1108-19.
77. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer.* 2018;124:1358-73.
78. 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;17:738-46.
79. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictor biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016; Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3517 .
80. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med.* 2011;3(99):1-19.

81. Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;108(3):668–75.
82. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36(6):536–42.
83. Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC, et al. Low overexpression of HER-2/neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer Invest*. 2004; 22(6):858–65.
84. Clark JW, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase-II trial of 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), oxaliplatin (Ox), and trastuzumab (T) for patients with metastatic colorectal cancer (CRC) refractory to initial therapy. *Onkologie* 2003; 26: 13–46.
85. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018;554:189-94.
86. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-20.
87. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-13.
88. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182-91.
89. 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: 404-08.
90. 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: 1062-67.
91. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12).
92. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1394-1401.
93. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731-47.

8.3. Farmacogenomica

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

Numerosi studi hanno evidenziato che varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo delle fluoropirimidine e dell'irinotecano sono associate ad un più elevato rischio di tossicità (1). I dati più consistenti presenti ad oggi in letteratura riguardano la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine (2-3), e l'uridina-glucuronosil-transferasi (UGT) coinvolto nel metabolismo epatico del SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano (4). In particolare, le varianti c.IVS14+1G>A e c.2846A>T della DPD sono state associate a tossicità di grado severo in pazienti trattati con fluoropirimidine in numerosi studi, sebbene dati discordanti siano presenti in letteratura (4-6). Ad esempio, anche se tutti gli studi concordano nel sostenere che pazienti con la variante c.IVS14+1G>A sviluppano tossicità quando trattati con fluoropirimidine, dati discordanti sono stati riportati sulla frequenza dei pazienti con tossicità da fluoropirimidine riconducibile al suddetto polimorfismo (5,5%-29%). Risultati discordanti sono stati pubblicati anche per la frequenza del polimorfismo c.2846A>T. Per quanto riguarda

l'UGT, la variante allelica UGT1A1*28 è associata a ridotto metabolismo dell'irinotecano. Numerosi studi hanno rivelato che pazienti con tale variante vanno incontro più frequentemente a tossicità ematologica e diarrea (4). Tuttavia, il rischio di tossicità è dose-dipendente ed in genere non osservato a dosi $<150 \text{ mg/m}^2$ (7-8). Una riduzione di dosi è comunque raccomandata in soggetti omozigoti per la variante UGT1A1*28. Infine, studi di farmacogenetica hanno anche suggerito che soggetti portatori dell'allele wild type UGT1A1*1 potrebbero tollerare dosi più elevate di irinotecano e questo potrebbe determinare un migliore risultato terapeutico (9).

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

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

References

1. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. Genetic markers for toxicity of adjuvant oxaliplatin and fluoropyrimidines in the phase III TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Sci Rep*. 2014;5(4):6828.
2. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1639-50.
3. Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al. Prospective DPYD genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer*. 2016;54:40-8.
4. Cortejoso L, Lopez-Fernandez LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 2012;13(10):1173-91.
5. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 2011;12:1321-36.
6. Ruzzo A, Graziano F, Galli F, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics for predicting fluoropyrimidine-related toxicity in the randomised, phase III adjuvant TOSCA trial in high-risk colon cancer patients. *Br J Cancer*. 2017;117(9):1269-77.
7. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:3061-68.
8. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1290-95.
9. Toffoli G, Cecchin E, Gasparini G, et al. Genotype-driven phase I study of irinotecan administered in combination with fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010, 28:866-71.

9. Terapia adiuvante - torna a [Fig. 2](#)

9.1 Aspetti generali

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni (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. Dati di letteratura evidenziano come lo stadio T influenzi la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati.

Quesito 19: *La chemioterapia adiuvante è indicata nei tumori del colon in stadio I?*

No. L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura, ed i potenziali benefici di un trattamento precauzionale sono nettamente inferiori ai potenziali rischi correlati alla somministrazione dello stesso.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non deve essere preso in considerazione nello stadio I.	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

**opinione espressa dal panel*

Quesito 20: *La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?*

L'indicazione terapeutica nello stadio II è tuttora controversa in quanto i pazienti esposti al 5-Fluorouracile (in monochimioterapia) hanno un beneficio assoluto del 3-4% (2-4) (**Livello di evidenza 1+**). Nella scelta terapeutica è pertanto indicata una valutazione del rapporto beneficio/danno sul singolo paziente.

Il trattamento adiuvante (con fluoropirimidine in monochimioterapia) dovrebbe essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli [occlusione, perforazione, perforazione del peritoneo viscerale e/o invasione diretta di altri organi o strutture (T4), Grading G3-4, inadeguato numero di linfonodi analizzati (<12), presenza di invasione vascolare, linfatica e/o perineurale, [più incerto è il valore

elevato del CEA pre-operatorio]] caso (**Livello di evidenza 4**) (5). Inoltre, 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++**) (6). Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche e molecolari anche se la presenza della Instabilità Microsatellitare (MSI) sembra poter individuare pazienti a migliore prognosi e con diverso effetto della terapia adiuvante (dati ancora controversi sulla possibile resistenza alla terapia con 5-Fluorouracile). Infatti un'analisi retrospettiva condotta su oltre 1900 pazienti arruolati nel trial QUASAR ha evidenziato come la percentuale di ricaduta fosse raddoppiata nei pazienti affetti da neoplasia del colon operato senza deficit MMR (26% vs 11% nei pazienti con deficit del MMR) con una Risk Ratio (RR) pari a 0.53; 95% CI, 0.40 - 0.70; p=0.001 (7). Un'altra analisi condotta su 450 pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia a base di 5FU vs sola osservazione ha dimostrato come la terapia adiuvante non migliorasse significativamente la DFS nei pazienti con deficit del MMR (HR, 1.10; 95% CI, 0.42 to 2.91; P = 0,85) (8).

Bilancio beneficio/danno: la valutazione del bilancio benefico/danno è a favore della somministrazione di chemioterapia precauzionale nei pazienti affetti da CRC operato stadio II con fattori di rischio a fronte di un basso rischio di tossicità.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti coinvolti negli studi randomizzati e nella natura retrospettiva delle altre analisi prese in considerazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, pT4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- Oxaliplatino). (5-6)	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

GRADE Quesito 21: 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 (7-9).						
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 prove: La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: Gli studi considerati (7-9) 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 Non è stato possibile tabellare lo studio di Sargent presentato all'ASCO in quanto si tratta di uno studio con valenza esclusivamente prognostica e non predittiva. Il dato prognostico è però così rilevante che supera qualunque valore predittivo di efficacia alla terapia. (Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. J Clin Oncol. 2016 10;34(8):843-53).						
Qualità globale delle prove: moderata						
COI: Nessun conflitto dichiarato						

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

GRADE Quesito 22: 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 (7-9).						
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 prove: 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 prove: moderata						

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

Quesito 23: *Nei pazienti con tumore del colon in stadio III e buon PS quale è il regime di prima scelta da utilizzare come chemioterapia adiuvante?*

Nei pazienti operati per un adenocarcinoma del colon in stadio III la chemioterapia adiuvante 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. Gli schemi che utilizzano il 5-Fluorouracile in infusione prolungata sono equiefficaci a quelli che utilizzano il 5-Fluorouracile in bolo, ma. l'impiego del 5-Fluorouracile in bolo è legato a maggiore tossicità (10-14). Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni in pazienti in stadio III ha dimostrato che il trattamento con Capecitabina ha pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto ai regimi con acido folinico e 5-Fluorouracile bolo e che questo farmaco può essere considerato una valida alternativa(15) (**Livello di evidenza 1+**). Infatti, nello studio X-ACT sono stati randomizzati 1.987 pazienti a ricevere chemioterapia standard con 5-FU bolo e leucovorin secondo il regime della Mayo Clinic ovvero capecitabina alla dose di 1.250 mg/mq b.i.d. nei giorni 1-14 ogni 21. Endpoint primario dello studio era la non inferiorità in DFS, che è stata dimostrata essere quantomeno equivalente nel braccio sperimentale (nella analisi intantion-to-treat l'intervallo di HR non raggiungeva il margine prefissato di 1.20 con $p < 0.001$); inoltre nel braccio di pazienti che ricevevano capecitabina si registrava un numero inferiore di eventi (348 vs 380) con HR 0.87 (95%CI 0.75-1.00) con p per non inferiorità < 0.001 e p per superiorità 0.05. La fluorpirimidina orale era associata a un minor tasso di eventi collaterali gastrointestinali ed ematologici, sebbene il tasso di hand-foot syndrome fosse maggiore.

Diverse evidenze hanno valutato l'impiego del trattamento con la combinazione di 5-Fluorouracile, acido folinico e Oxaliplatino o di Capecitabina e Oxaliplatino come prima scelta per pazienti radicalmente resecati per tumore del colon in stadio III e buon PS, soprattutto se di età inferiore ai 70 anni. (**Livello di evidenza 1++**). Infatti, negli stadi III l'impiego di combinazioni di 5-fluorouracile, acido folinico e Oxaliplatino, sia con regimi infusionali (tra cui il regime FOLFOX4, validato nello studio registrativo) che bolo (FLOX), ha consentito di ottenere, rispetto all'associazione 5-Fluorouracile + acido folinico, un ulteriore significativo

vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 3 e 5 anni e di sopravvivenza globale (OS) a 6 e 10 anni con il regime FOLFOX4 (si presume che non ci siano differenze di attività ed efficacia con il FOLFOX6, regime di più facile somministrazione, utilizzato come braccio di controllo in studi clinici randomizzati) (16-19). I dati dello studio XELOXA confermano un beneficio in intervallo libero da malattia anche per la combinazione tra Capecitabina ed Oxaliplatino, beneficio che appare sovrapponibile a quello ottenuto con le combinazioni endovenose (20). L'aggiornamento del follow up a 7 anni, ha infine evidenziato un beneficio significativo in OS a favore del braccio sperimentale dei pazienti trattati con XELOX, con una riduzione del rischio di morte del 17% rispetto ai pazienti trattati con solo FU\FA (p =0.04) (21).

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

Bilancio beneficio/danno: la valutazione del bilancio benefico/danno è a favore della somministrazione di chemioterapia precauzionale con fluoropirimidine e oxaliplatino a fronte di un basso rischio di tossicità.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati presi in considerazione.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Tutti i pazienti in stadio III (ogni pT, pN1-2, M0) dovrebbero essere candidati a chemioterapia adiuvante. I regimi di prima scelta negli stadi III dovrebbero essere lo schema FOLFOX o lo schema XELOX (10-21). La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi.	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 24: *Nei pazienti con tumore del colon in stadio III a basso rischio (IIIa) oppure nei pazienti stadio III e ridotto PS e/o anziani, una monoterapia con fluoropirimidina può rappresentare una valida opzione?*

Il trattamento con fluoropirimidine in monochemioterapia, sia per via orale (Capecitabina) che endovenosa,

è una valida alternativa nei pazienti stadio IIIa e pazienti stadio III con ridotto performance status e/o con comorbidità significative e/o anziani (> 70aa) (25). Infatti, un'analisi del gruppo ACCENT condotta su oltre 11.900 pazienti radicalmente resecati per adenocarcinoma del colon in stadio II/III che hanno ricevuto chemioterapia adiuvante - con o senza oxaliplatino - nell'ambito di trial clinici condotti tra il 1997 e il 2004 ha suggerito che il vantaggio nell'uso di oxaliplatino in setting adiuvante sia marginale nei pazienti con età maggiore ai 70 anni (HR per DFS 0.94; 95% CI, 0.78-1.13; HR per OS 1.04; 95% CI 0.85-1.27), sebbene non vi fosse una interazione tra il braccio di trattamento e l'età del paziente (p di interazione per DFS 0.09). La fluoropirimidina orale, invece, manterrebbe la medesima efficacia protettiva indipendentemente dall'età del paziente. Tuttavia, dati recenti suggeriscono di valutare nel singolo caso l'indicazione a terapia di combinazione nel paziente con età maggiore ai 70 anni (26).

Bilancio beneficio/danno: la valutazione del bilancio benefico/danno è a favore dei benefici della somministrazione di chemioterapia precauzionale con Capecitabina o 5FU e Acido folinico a fronte di un basso rischio di tossicità.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti considerati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Nei pazienti affetti da neoplasia del colon stadio III con migliore prognosi e/o con ridotto performance status e/o anziani (>70aa) dovrebbero essere considerate le seguenti opzioni come trattamento adiuvante: Capecitabina oppure 5Fluorouracile + acido folinico in regime infusionale e bolo. (25,26).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 25: *E' raccomandabile iniziare la chemioterapia adiuvante entro le 8 settimane dall'intervento chirurgico?*

Una metanalisi ha evidenziato come il ritardare l'inizio del trattamento adiuvante oltre le 8 settimane si associ ad una riduzione di OS (RR: 1.20; 95% CI 1.15-1.26) (**Livello di evidenza 1+**)(27). Vi sono inoltre dati che sostengono un beneficio, sebbene ridotto, del trattamento adiuvante iniziato entro i 3 mesi dall'intervento chirurgico. Infatti un'analisi retrospettiva condotta su 635 pazienti affetti da neoplasia del

colon operata stadio III, ha evidenziato come la RFS a 5 anni fosse del 70,9% (95% CI 65,7- 76,5) nei soggetti trattati entro 8 settimane dall'intervento vs 72,1% (95% CI 67,2-77) in quelli trattati oltre le 8 settimane; senza un impatto significativo in termini di RFS (HR, 1.08; p = 0.609) (28). . Pertanto, in casi selezionati, ad elevato rischio, in cui, per complicazioni post-chirurgiche si sia superato la tempistica delle 8 settimane, il trattamento precauzionale dovrebbe comunque essere considerato, entro 12 settimane dall'intervento, discutendo con il paziente rischi e benefici (**Livello di evidenza 1++**).

Bilancio beneficio/danno: : il rapporto beneficio/danno è a favore dei benefici derivanti dall'inizio del trattamento precauzionale entro le 8 settimane, a fronte di basso rischio di tossicità

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	La chemioterapia dovrebbe essere iniziata preferibilmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (27,28).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 26: *Nel setting adiuvante , è indicato l'utilizzo di farmaci biologici (antiangiogenetici e/o anti-EGFR) ?*

Gli studi di terapia adiuvante con farmaci biologici fino ad ora disponibili non hanno dimostrato 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 (29, 30). Infatti lo studio AVANT ha randomizzato 3451 pazienti radicalmente resecati per carcinoma del colon in stadio II ad alto rischio di ricaduta o in stadio III (2867 pazienti) a ricevere FOLFOX4 per 12 cicli (sei mesi); bevacizumab 5 mg/kg e FOLFOX4 per 12 cicli seguito da solo bevacizumab 7,5 mg/kg per altri sei mesi, ovvero bevacizumab 7,5 mg/kg e XELOX ogni tre settimane per 8 cicli (sei mesi) seguiti da solo bevacizumab alla dose di 7.5 mg/kg ogni tre settimane. Le analisi dello studio hanno dimostrato non ci fosse

un vantaggio in DFS per i pazienti trattati con l'antiangiogenico (DFS di FOLFOX e bevacizumab vs FOLFOX 1.17, 95%CI HR 0.98-1.39; DFS di XELOX e bevacizumab vs FOLFOX 1.07, 95% CI HR 0.90-1.28) (30). I dati dello studio C-08, che ha arruolato 2673 pazienti resecati per stadio III, erano sostanzialmente simili: non si dimostrava alcun vantaggio in termini di DFS – endpoint primario dello studio – al follow-up mediano di 5 anni per i due bracci di trattamento: HR 0.93; 95%CI 0.81-1.08; p=0.35 (31). Anche i dati di combinazione tra chemioterapia adiuvante e Cetuximab non hanno mostrato nessun vantaggio sia nei pazienti KRAS mutati che quelli KRAS WT (31, 32).

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati.

Bilancio beneficio/danno: il rapporto beneficio/danno è pertanto a sfavore dell'aggiunta di terapie biologiche al trattamento precauzionale a base di chemioterapia standard a fronte di un maggior rischio di tossicità

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
A	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici (29-32).	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 27: E' indicata la valutazione di RAS e BRAF nel setting adiuvante?

La determinazione dello stato mutazionale di RAS e BRAF nel setting adiuvante non è uno standard poiché la biologia molecolare non apporta una migliore conoscenza sui fattori di rischio di recidiva negli stadi III, anche se alcuni studi suggeriscono una prognosi sfavorevole per pazienti con malattia KRAS mutata nei codoni 12 e 13 (**Livello di evidenza 2+**) (33) . E' inoltre suggerito che le mutazioni di KRAS e BRAF abbiano un ruolo prognostico sfavorevole nella sopravvivenza globale nei pazienti con stabilità dei microsatelliti (MSS), ma non nei casi MSI-high, MSI-low (MSI-L) (34). Uno studio internazionale condotto su oltre 4.000 pazienti radicalmente operati per adenocarcinoma del colon in stadio III (3.934 erano MSS e 477 erano MSI) ha dimostrato che vi era una ridotta sopravvivenza libera da ricaduta per pazienti con stabilità dei microsatelliti e mutazione di BRAF V600E (HR 1.54, 95%CI 1.23-1.92, p < .001) o mutazioni di

KRAS (HR 1.60, 95% CI 1.40-1.83, $P < .001$). Tali mutazioni, inoltre, correlavano con una ridotta sopravvivenza dopo la ricaduta e limitata OS (HR 2.01, 95% CI 1.56-2.57, $P < .001$ se presente mutazione di BRAF; HR 1.62, 95% CI 1.38-1.91, $P < .001$ se presente la mutazione di KRAS, entrambe confrontate con il gruppo dei non mutati). Non è stato riscontrato valore prognostico per le mutazioni di KRAS o di BRAF nei pazienti con instabilità microsatellitare.

Limiti: non vi sono studi dedicati per questo specifico argomento.

Bilancio beneficio/danno: il rapporto beneficio/danno è pertanto a sfavore dell'analisi RAS e BRAF nel setting adiuvante non apportando una migliore conoscenza sui fattori di rischio di recidiva negli stadi III.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La valutazione dello stato di BRAF e RAS non dovrebbe essere eseguita nel setting adiuvante.	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

**opinione espressa dal panel*

9.2 Altre analisi per stimare il rischio di recidiva dei pazienti radicalmente operati.

Le gene signatures non hanno ad oggi valenza nella pratica clinica (35-37).

I pazienti fumatori (38) e sovrappeso (39) hanno un rischio maggiore di ricaduta, quindi è fondamentale praticare una attività di educazione al riguardo.

Si discute attualmente a livello internazionale sul potenziale uso dell'aspirina nel ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente resecati (40), 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 (41). Inoltre, recenti studi osservazionali sembrano suggerire che un livello adeguato di vitamina D possa ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente operati (42); gli studi prospettici che risponderanno a questo quesito sono in corso.

Uno studio retrospettivo (43) ha osservato che il fattore di trascrizione CDX2 può contribuire a selezionare un gruppo di pazienti resecati per tumore intestinale che potrebbero beneficiare della chemioterapia adiuvante. Lo studio riporta che pazienti con neoplasia colica senza espressione di CDX2 avevano un maggior rischio di recidiva a 5 anni sia nel training set (HR 3.44, 95%CI 1.60-7.38, p=0.002) che nel set di validazione (HR 2.42, 95%CI 1.36-4.29, p=0.003). Inoltre, nei pazienti con stadio II e in quelli con stadio III il vantaggio della chemioterapia adiuvante era particolarmente marcato per i pazienti con malattia CDX2 negativa (test di interazione per beneficio della terapia adiuvante p=0.02 stadio II e p=0.005 stadio III). Tuttavia questo test immunistochimico non può attualmente essere considerato routinario nella pratica clinica per definire il trattamento.

GRADE Quesito 28: Nei pazienti con tumore del colon in stadio III, è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon in stadio III una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 mesi non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione; essa potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi selezionati e previa completa condivisione con il paziente (considerando l'incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) (45-47)

Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati dello studio IDEA (45), un'analisi di sei studi randomizzati che ha valutato se la durata della chemioterapia adiuvante con Oxaliplatino e fluoropirimidina per tre mesi (terapia sperimentale) possa essere considerata non inferiore a quella per sei mesi (terapia standard).

Il progetto IDEA ha incluso nel complesso 12.834 pazienti provenienti da sei differenti studi clinici randomizzati (TOSCA, SCOT, IDEA France, C80702, HORG e ACHIEVE)(46-47). Tre di questi studi consentivano il reclutamento anche di pazienti operati per adenocarcinoma del colon in stadio II ad alto rischio (TOSCA, SCOT e HORG) e lo studio inglese (SCOT) includeva anche pazienti con adenocarcinoma del retto.

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

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

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

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

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

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

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

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

forte	debole	debole	forte			
	2	8				
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle prove: La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: <ul style="list-style-type: none"> - Elevato rischio sia di detection bias che performance bias - Dubbi circa il metodo di generazione della lista di randomizzazione, strategie utilizzate per mantenere i dati di follow up, metodi utilizzati per mantenere segreta la lista di randomizzazione, presenza di “cointervention” bias - Uno studio (SCOT) comprendeva pazienti affetti da carcinoma del retto e pazienti in stadio II ad alto rischio, quindi vi è un declassamento della la QoL per “indirectness”. 						
Qualità globale delle prove: MODERATA						
COI: E. Maiello						

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

GRADE Quesito 29a: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione. Il trattamento puo' essere interrotto precocemente o depotenziato in caso di insorgenza di tossicità inaccettabile (45-47).						
Forza della raccomandazione: NEGATIVA FORTE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 6 mesi vs 3 mesi come importante nei pT4 e/o N2. Considerato infatti l'HR=1.12 e l' intervallo di confidenza compreso tra 1.03 e 1.23, il panel ha valutato che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, impatti in modo sfavorevole sulla DFS, mentre l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere moderato nei pazienti con tumore del colon in stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2). Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 6 mesi nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
			10			
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle prove: La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: <ul style="list-style-type: none"> - Alto rischio di performance e detection bias. - Alcuni dubbi nascono dalla mancanza di informazioni sul metodo di generazione della sequenza di random e il suo nascondimento, sui persi al follow-up e co-interventi. - Uno studio (SCOT) includeva anche pazienti affetti da tumore del retto e in stadio II ad alto rischio; per questo motivo è stato deciso di abbassare per indirectness l'esito sulla qualità della vita e non gli esiti di eventi avversi in quanto il profilo di tossicità è atteso non essere differente 						

Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: E. Maiello

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

GRADE Quesito 29b: Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, puo' essere presa in considerazione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino delle durata di 3 mesi .(45-47)

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

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

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

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle prove:

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

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

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: E. Maiello

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

Sulla base di tali evidenze anche le linee guida ASCO consigliano di considerare un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino e fluoropirimidina della durata di 3 mesi nei pazienti affetti da tumore del colon operato stadio III pT1-3pN1, dopo una discussione con il paziente sui potenziali benefici e rischi associati alle possibili opzioni per la durata del trattamento (48).

Nel complesso i dati suggeriscono anche che sia ragionevole prendere in considerazione una durata del trattamento ridotta (tre mesi) nel caso di insorgenza di tossicità significativa (in particolare neurotossicità) durante la terapia, soprattutto quando la fluoropirimidina è somministrata per via orale (49).

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. 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.
3. Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 516-517.
4. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 515-516.
5. van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist* 2014, 19: 433-436.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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 –124345.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450.
14. 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.
15. 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
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Haller DG, Taberero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471.
21. Schmoll HJ, Taberero J, Maroun J et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *Clin Oncol*. 2015;33(32):3733-40).
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. 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; 31:2600-6.
26. Brungs D, Aghmesheh M, de Souza P, et al.. Safety and Efficacy of Oxaliplatin Doublet Adjuvant Chemotherapy in Elderly Patients With Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2018 Sep;17(3):e549-e555
27. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1049-55.

28. Peixoto RD, Kumar A, Speers C et al. Effect of delay in adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015; 14(1):25-30.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al; PETACC-8 Study Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:862-73
33. 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.
34. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;109,5).
35. 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.
36. 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.
37. Wang Y, Jatkoje 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Michel P, Boige V, Andre T, Aparicio T, Bachet JB, Dahan L, Guimbaud R, Lepage C, Manfredi S, Tougeron D, Taieb J, Selves J, Le Malicot K, Di Fiore F, Maillard E. Aspirin versus placebo in stage III or high-risk stage II colon cancer with PIK3CA mutation: A French randomised double-blind phase III trial (PRODIGE 50-ASPIK). *Dig Liver Dis*. 2018 Mar;50(3):305-307
42. 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.
43. 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
44. 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 –124345.
45. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 ;378(13):1177-1188.
46. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(15):1478-1485
47. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):562-578. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30093-7.
48. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E et al. Duration of Oxaliplatin-Containing Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Jun 1;37(16):1436-1447.49. Sobrero A, Grothey A, Iveson T, et al. The hard road to data interpretation: 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer? *Ann Oncol*. 2018; 29(5):1099-1107

10. Follow-Up e Survivorship – torna a [Fig. 2](#)

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 (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 199 pazienti che hanno manifestato una ripresa di malattia, il 58% era asintomatico e in questi casi la ricaduta è stata rilevata nel 39% dei casi con TC, nel 35% con il rialzo del CEA, e nel 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. Da sottolineare che nei pazienti con recidiva asintomatica è risultato maggiore il numero di resezioni curative e anche la sopravvivenza ma solo nei casi in cui la recidiva fosse stata identificata mediante TC (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 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 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 ragionevole strategia endoscopica è quella di effettuare la prima colonscopia ad un anno dal trattamento e qualora l'esito sia nella norma, le indagini successive potranno essere eseguite ogni tre-cinque anni. Intervalli di controllo endoscopico più brevi sono 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. Alcuni dati retrospettivi suggeriscono una bassa incidenza di rilevamento di secondo tumore del colon retto e un tasso relativamente alto di ospedalizzazione post-intervento tra i pazienti anziani (23).

Il discorso sulla sorveglianza nei pazienti con fragilità va evidentemente anche esteso anche al di là delle indagini endoscopiche personalizzando 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 quesito riguarda le modalità di follow-up da attuare 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.

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 (27). 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).

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.

Infatti, il rischio di sviluppare effetti collaterali tardivi dopo una diagnosi di tumore del colon dipende da numerose variabili (sede del tumore, tipo di trattamento ricevuto, durata, età del paziente, precedenti comorbidità).

Questi effetti possono riguardare la funzionalità intestinale (diarrea cronica, incontinenza intestinale, irritazione perianale ed evacuazioni incomplete), quella genitourinaria (aumentato rischio di ostruzione intestinale, diarrea cronica, disfunzione sessuale), quella neurologica (neuropatia residua e deficit cognitivi), la sfera riproduttiva (infertilità) e quella psicologica (fatigue cronica, sindrome ansioso-depressiva e paura). Tutte queste problematiche hanno un potenziale severo impatto sulla qualità di vita dei pazienti (34-35).

Complessivamente è ragionevole pensare che tra gli aspetti più rilevanti e oggetto di minori attenzioni, vi sia la sfera neuropsicologica. L'impatto dei trattamenti oncologici sulla sfera cognitiva è particolarmente evidente nella popolazione sotto i 70 anni (36). Anche la comparsa di sintomi ansioso-depressivi ha un elevato tasso di incidenza tra i pazienti sopravvissuti ad una diagnosi di tumore del colon (37). Tra le potenziali sequele tardive inoltre una menzione particolare (sia in termini di incidenza che di impatto sulla qualità di vita) merita la neuropatia periferica che può portare a sintomi permanenti e a disabilità fino al 40% dei "survivors" (38).

Da tutti questi dati emerge la necessità di promuovere ed organizzare interventi da parte di tutti gli operatori coinvolti nella sorveglianza dei pazienti che abbiano come finalità la corretta e pronta gestione di tali eventi avversi tardivi.

Ad esempio sarebbe auspicabile l'introduzione nella pratica clinica di strumenti validati in modo prospettico che possano contribuire a identificare nei pazienti le aree di fragilità possibili oggetto di intervento mirato come raccomandato anche da altre linee guida (39).

Quesito 30: *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 (5). L'analisi condotta su un campione di 1342 pazienti reclutati in 5 studi ha mostrato che l'impiego di un follow-up intensivo durante il programma di follow-up era in grado di ridurre la mortalità correlata al cancro del 9-13% e questo nonostante lo scarso impiego di chirurgia delle metastasi epatiche e degli efficaci regimi chemioterapici attuali.

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

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

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

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

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

Un recente ampio studio retrospettivo condotto in ambito Statunitense su dati di registro e pubblicato su JAMA (40), mette in dubbio l'utilità di un follow-up intensivo sia in termini di tempo all'identificazione della ricaduta, tasso di resecabilità e sulla sopravvivenza globale. La complessa metodologia utilizzata, il criterio non chiaro di "intensività", influenzano negativamente la possibile trasferibilità clinica di tale analisi.

Limiti: I limiti della letteratura scientifica in tale ambito restano grandi data l'eterogeneità degli studi e le significative modifiche degli standard di cura del carcinoma del colon retto occorse negli ultimi 10 anni. Restano pertanto ancora da chiarire molteplici aspetti chiave tra cui: la modalità ideale del follow-up da

eseguire, la riproducibilità nel contesto terapeutico attuale dei risultati sopra riportati, il reale impatto economico complessivo di tali strategie.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione, il bilancio beneficio/danno risulta essere a favore di un programma di follow-up “intensivo” rispetto all’esecuzione di indagini alla comparsa dei sintomi

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Se il CEA è elevato alla diagnosi, dovrebbe essere ripetuto dopo 4-8 settimane dall’intervento per verificarne la negativizzazione	Positiva forte
*	La colonscopia nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo dell’intestino, dovrebbe essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall’intervento.	Positiva forte
Moderata	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda la sola colonscopia	Positiva debole
Bassa	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare può essere 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 (25, 26).	Positiva debole
Alta	Nel carcinoma del colon-retto dovrebbe essere impiegato un programma di follow-up “intensivo” dimostratosi in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto all’esecuzione di indagini solo alla comparsa dei sintomi (5,12-18)	Positiva forte
Alta	La durata del follow-up dovrebbe essere di 5 anni, periodo entro il quale si manifestano circa il 95% delle recidive (5).	Positiva forte
*	Può essere indicata l’integrazione nei programmi di follow-up di strumenti validati atti a identificare effetti collaterali tardivi e problematiche psicologiche e sociali che possono emergere alla fine del percorso di cura	Positiva debole
*	Può essere indicato 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
*	Può essere indicato 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
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*Opinione del panel

Quesito 31: *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.

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.

Limiti: I limiti di questa metanalisi (18) sono dati 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.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici del follow up intensivo mediante dosaggio del CEA.

Quesito 32: *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 (COLOFOL, GILDA e PRODIGE13) potenzialmente in grado 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.

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.

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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 33: *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.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dal programma di follow up che preveda l'esecuzione di TC torace-addome con contrasto.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati, eterogeneità e qualità degli stessi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	<p>Seppure non esistano indicazioni universalmente condivise sulla modalità ideale di follow-up è dovrebbe attenersi alle seguenti indicazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esame Clinico ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni 6 mesi per i due anni successivi - CEA ogni 4-6 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. <p>Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità (13, 15, 18, 20, 22)</p>	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 34: *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 curative 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%.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il bilancio benefici/danno a sfavore dei benefici derivanti dall'utilizzo della PET nel programma routinario di follow up per paziente affetti da CRC operato, a fronte di un maggior rischio di complicanze e aumento di spese.

Limiti: Queste evidenze per quanto interessanti derivano da uno studio di piccole dimensioni e interrotto anticipatamente e non posso in alcun modo essere ritenute sufficienti a sostenere l'impiego della FDG -PET nel programma di follow-up dei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon-retto. Diverso è il discorso a fronte di rialzo del CEA e/o comparsa di sintomi suggestivi di ripresa di malattia e negatività delle metodiche di imaging di primo livello (TC torace-addome-pelvi 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 delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	l'uso della FDG PET nei programmi di follow-up non è indicata, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi (21).	Negativa forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 35: *Nei pazienti “cancer survivors” per un tumore del colon è indicato il mantenimento di un corretto stile di vita ?*

Numerose evidenze scientifiche hanno messo in luce una stretta correlazione tra stile di vita (attività fisica e dieta) ed il rischio di ammalarsi di tumore. Dati riguardanti l'effetto della dieta nei pazienti sopravvissuti ad una neoplasia coloretale sono comunque scarsi. In uno studio apparso su Jama gli autori hanno evidenziato come il modello di dieta occidentale sia risultato essere associato ad un più alto rischio di recidiva e di mortalità tra pazienti con stadio III del colon trattati chirurgicamente e successiva chemioterapia adiuvante (41).

Anche l'obesità è ormai riconosciuta come fattore di rischio di diverse neoplasie, tra cui il tumore del colon. Uno studio di Coorte ha evidenziato come tra i pazienti con neoplasia del colon-retto, un BMI maggiore di 35 kg/m² fosse associato ad un aumentato rischio di recidiva e di morte cancro correlata (42).

Ulteriori studi sono necessari per indagare le pathways esistenti tra obesità e rischio di recidiva e se interventi mirati in tal senso possano migliorare la prognosi di questi pazienti.

Numerosi studi hanno sottolineato l'importanza di una regolare attività fisica aerobica e come tale attività correli con una riduzione del rischio di ammalarsi. Uno studio australiano ha chiaramente evidenziato come il praticare in modo costante attività fisica riduca il rischio di recidiva, la mortalità specifica e quella complessiva nei pazienti con una storia di tumore del colon-retto. Un'ulteriore conferma proviene da una review sistematica della letteratura comprendente 7 studi di pazienti sopravvissuti ad un carcinoma coloretale, che ha sottolineato come praticare attività fisica prima e dopo la diagnosi vada a ridurre il rischio di mortalità (43).

In sintesi, quanto sopra riportato è in accordo anche ad altre linee guida internazionali (44).

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dall'implementazione dello stile di vita ed attività fisica dopo diagnosi di CRC.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi considerati, eterogeneità e qualità degli stessi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Può essere indicato consigliare ai pazienti di evitare uno stile di vita sedentario praticare nel corso della settimana attività fisica di moderata intensità per almeno 150 minuti o 75 minuti di attività fisica intensa (41-44).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

- Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 756-761.
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. [Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials.](#) *J Clin Oncol.* 2009 20;27(6):872-7.
- Seo SI, Lim SB, Yoon YS, et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *Surg Oncol.* 2013;108(1):9-13.
- Renfro LA, Grothey A, Kerr D et al. Survival following early-stage colon cancer: an ACCENT-based comparison of patients versus a matched international general population dagger. *Ann Oncol* 2015, 26: 950-958.
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813.
- Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, et al. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626.
- Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669.
- Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, et al. Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433.
- Primrose JN, Perera R, Gray A et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014, 311: 263-270.
- Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Sep;41(9):1188-96.
- Rosati G, Ambrosini G, Barni S et al. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):274-80.
- Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119-124.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.
- 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.
- Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.®®
- Castells A. Postoperative surveillance in non metastatic colorectal cancer patients: yes, but. *Ann Oncol* 2015; 26: 615-617.
- Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 2013, 154: 256-265.

26. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, et al. [Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection](#). *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2761-71
27. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 15;98(22):1647-54.886
28. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3535-41.
29. Campbell PT, Patel AV, Newton CC, et al. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013 Mar 1;31(7):876-85893
30. Wu W, Guo F, Ye J, et al. Pre- and post-diagnosis physical activity is associated with survival benefits of colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Aug 9;7(32):52095-52103.
31. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012, 62: 30-67.
32. Corkum M, Hayden JA, Kephart G, et al. Screening for new primary cancers in cancer survivors compared to non-cancer controls: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2013, 7: 455-463.
33. Evans HS, Moller H, Robinson D, et al. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002; 50: 647-652.
34. Ramsey SD, Berry K, Moinpour C, Giedzinska A et al. Quality of life in long term survivors of colorectal cancer. *Amer J Gastroenterol*. 2002;97(5):1228.1234.
35. Emmrtsen KJ, Laurberg S. Rectal Cancer Function Study Group. Impact of bowel dysfunction on quality of life after sphincter-preserving resection for rectal cancer. *Br J surg*. 2013 Sep;100(10):1377-87.
36. Jansen L, Hoffmeister M, Chang-Claude J et al. Age-specific administration of chemotherapy and long-term quality of life in stage II and III colorectal cancer patients: a population-based prospective cohort. *Oncologist*. 2011;16(12):1741-1751.
37. Denlinger CS, Baresevic AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(8):883-893.
38. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur Cancer*. 2008;44(11):1507-1515.
39. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L 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 Dec 10;31(35):4465-4470.
40. Snyder RA, Hu CY, Cuddy A, et al. Association Between Intensity of Posttreatment Surveillance Testing and Detection of Recurrence in Patients With Colorectal Cancer. *JAMA* 2018; 319:2104.
41. Van Blarigan EL and Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *JCO* 2015; 33(16): 1825.1834.
42. 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;98:1647-54.
43. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systemic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 7, July 2014, Pages 1293-1311.
44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Survivorship Version 1.2019

11. Trattamento della malattia avanzata – torna a [Fig. 3a](#) - [Fig.3b](#)

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

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

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

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

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

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

References

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

11.1. Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici) – torna a [Fig.3b](#)

La terapia medica risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico (1). Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente (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 (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 (5).

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

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

GRADE Quesito 36: *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 (4, 5).

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 prove

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

Sono stati valutati due studi (4,5): 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 prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

GRADE Quesito 37a: *Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente (8-11).

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sono stati presi in considerazione gli studi randomizzati di fase III CAIRO 3 (8) e AIO 0207 (9), PRODIGE 9 (10); SAKK 41/06 (11).

Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come positiva debole.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	12	0	0			

Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA perché la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio.
Qualità globale delle prove: MODERATA
COI: Nessun conflitto dichiarato

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

GRADE Quesito 37b: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con solo bevacizumab?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione (9-11).						
Forza della raccomandazione: NEGATIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sono stati presi in considerazione i risultati degli studi randomizzati di fase III PRODIGE 9 (10); SAKK 41/06 (11) e AIO 0207 (9). Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo . Non e' stato possibile dare una valutazione sul danno perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicità e' risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione. Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore del non mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	12	0			
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle prove La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA perchè la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio. Qualche perplessità sulla valutazione dei rischi di bias nasce dalla mancanza di informazioni riguardo alla generazione della sequenza di random, al suo nascondimento e ai persi al follow-up. Inoltre, PFS e QoL sono stati ritenuto ad alto rischio di bias data la mancanza di cecità del valutatore dell'outcome						
Qualità globale delle prove: BASSA						
COI: Nessun conflitto dichiarato						

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

GRADE Quesito 38: 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 (12)

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Holch (12) che mostrano come bevacizumab rispetto agli anti-EGFR determina un vantaggio in PFS (HR 0.65, 95%CI 0.50-0.86), ma non in OS (HR 0.77, 95%CI 0.57-1.03), la maggioranza del panel ha votato il bilancio beneficio/danno come incerto.

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

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

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle prove
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 prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

GRADE Quesito 39: 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 (12)

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Holch (12) 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 prove

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 prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

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. Glimelius B, Pahlman L, Graf W, et al. 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. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015 Oct;16(13):1355-69. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00042-X.
10. Aparicio T, et al. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). JCO 2018; 36(7):674-68
11. 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.
12. 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 40: *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 (ref 34, cap 8.2) 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 8.2 per una descrizione dettagliata).

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati, eterogeneità e qualità degli stessi.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dall'analisi dello stato mutazionale di RAS al momento di intraprendere il trattamento per malattia avanzata con terapia anti-EGFR .

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	L'analisi mutazionale dei geni RAS dovrebbe essere eseguita nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico indipendentemente dalla sede del primitivo, al momento di intraprendere un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR (ref 34, cap 8.2)	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 41: *Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di BRAF?*

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 8.2.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dall'analisi dello stato mutazionale di BRAF al momento di intraprendere il trattamento per malattia avanzata, a fronte di basso rischio di complicanze.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati, eterogeneità e qualità degli stessi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La valutazione della mutazione BRAF V600E dovrebbe essere eseguita perché 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 (cfr. cap 8.2).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

Quesito 42a : *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 infusione, acido folinico, oxaliplatino ed irinotecan (FOLFOXIRI) è più attivo rispetto all'associazione di 5-FU infusione, 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.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati negli studi randomizzati considerati,

eterogeneità e qualità degli stessi.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno a favore dei benefici derivanti dal trattamento polichemioterapico con farmaci biologici a fronte di basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusione) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan dovrebbero essere impiegati in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia, preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR (1-16).	Positiva forte
COI: Cremolini C, Salvatore L		

- De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
- Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
- Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
- Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.
- Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870.
- Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085.
- Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.
- Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
- Köhne 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 42b : *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? – torna a [Fig. 3b](#)*

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.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati nell'unico studio randomizzato analizzato.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dal trattamento con fluoropirimidina e bevacizumab a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nel paziente anziano o unfit il farmaco di scelta dovrebbe essere la fluoropirimidina in monoterapia preferibilmente associata a bevacizumab (1).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

1. 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 43: 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 (1).

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.

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dal trattamento con fluoropirimidina orale o in vena a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La capecitabina può sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico (1).	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

1. 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 44a: *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 (1): 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).

Limiti: La 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.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dal trattamento con fluoropirimidina orale e oxaliplatino a fronte di un basso rischio di tossicità.

Dallo studio COIN (2), 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 delle prove	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 (1). L'associazione con anti-EGFR non è consigliabile (2).	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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).
2. 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* 2011; 377: 2103-2114.

Quesito 44b: *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 (1) 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 e 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%.

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

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	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 (1).	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

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

Quesito 45: *Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico?* – torna a [Fig. 3b](#)

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 (1). La meta-analisi ha considerato 7 studi randomizzati (5 fase III * e 2 fase II studi randomizzati**) su un campione di 3436 pazienti con cancro del colon-retto metastatico non operabile trattati in prima linea con o senza bevacizumab con lo scopo di valutare l'efficacia del bevacizumab associato alla chemioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX), come trattamento di prima linea nel cancro del colon-retto metastatico. I principali outcome considerati sono stati: OS e PFS.

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

Limiti: 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.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) dovrebbe essere impiegato in associazione alla chemioterapia (1).	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Chen Y, Yan Q, Kuang J, 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;594930.

*** 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.

Quesito 46: *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 (1). I criteri di selezione dei pazienti inclusi (n° 1723 pazienti) negli studi meta-analizzati ha compreso pazienti con tumore del retto metastatico non operabile andati in progressione ad una prima linea di trattamento. Lo scopo era valutare l’effetto dell’aggiunta di bevacizumab ad uno schema chemioterapico (contenente oxaliplatino o irinotecano). Gli outcome considerati sono stati la OS, e PFS; ORR, tossicità e qualità di vita.

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

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

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

Limiti: Bias negli studi inclusi.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia di seconda linea a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato in seconda linea in associazione alla chemioterapia (1).	Positiva forte
COI: L. Salvatore, C. Cremolini		

1. Mocellin S, Baretta Z, Roquè I, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1.

4 studi randomizzati :

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

Quesito 47: *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? torna a [Fig. 3c](#) – [Fig. 3d](#)*

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; $p=0.043$).

Limiti: (per lo studio TML) La randomizzazione è stata fatta solo per la seconda linea e non a partire dalla prima linea (limiti di trasferibilità dei risultati). (Per lo studio BEBYP) Lo studio è stato chiuso

prematuramente ed i dati di OS non sono conclusivi (imprecisione delle stime)..

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto benefici/danno a favore dei benefici derivanti dalla prosecuzione di bevacizumab alla chemioterapia di seconda linea a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica dovrebbe rappresentare un'opzione di trattamento (1,2).	Positiva forte
COI: L. Salvatore , C. Creolini		

1. 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(1): 29-37.
2. 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: 724-30.

Quesito 48: *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 56).

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(1).

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.

A supporto del dato precedente citiamo la recente metanalisi Cochrane pubblicata nel 2017(3) 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 metanalisi 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)

Il beneficio del trattamento di III linea non è altresì supportato robusti dati di letteratura: in una recente analisi (4) 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.

Limiti: I limiti dell'analisi pooled di Grothey risiede nella sua caratteristica di "opinione di esperti" con una conseguente qualità di evidenza bassa.

I limiti della metanalisi di Morcellin S. et al 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.

Una forte limitazione della revisione sistematica di Dorte L. et al risiede nella qualità dei trials inseriti la maggioranza dei quali consiste in studi retrospettivi oppure di fase II con pochi trials randomizzati.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dalla seconda e terza linea di trattamento sistemico a fronte di un accettabile rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	<p>a. Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea (1-3).</p> <p>b. In diversi casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza e quarta linea previa attenta valutazione delle condizioni generali e del rapporto rischio-benefico (4).</p>	<p>a. Positiva forte</p> <p>b. Positiva debole</p>
COI: Nessun conflitto dichiarato		

1. 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* 2004;1209-14.
2. Grothey A, Sargent D. 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; 23:9441-2.
3. Morcellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;1.
4. Nielsen D, Palshof J, Larsen F, et al. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Review* 2014;40(6):701-15.

Quesito 49a: *In pazienti con tumore RAS non mutato (wt), cetuximab (anti-EGFR) puo' essere associato a regimi contenenti irinotecan, indipendentemente dalla linea di trattamento?* - torna a [Fig. 3b](#) - [Fig. 3c](#) - [Fig. 3d](#)

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], $p<0.001$).

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%; $p<0.001$).

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

Da segnalare, per quanto riguarda lo studio EPIC, che anche in questo caso che tali risultati si registravano in

una popolazione non selezionata dal punto di vista molecolare

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di cetuximab a chemioterapia di I e III linea contenente irinotecan in pazienti RAS WT a fronte di un basso rischio di tossicità .

Qualità globale delle prove	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) (1-4)	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

1. Van Cutsem E, Kohne C, Hitre E, et al, Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;2;360(14):1408-17.
2. Van Cutsem E, Lenz H, Kohne C, et al, Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015;1(7):692-700.
3. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2004;351(4):337-45.
4. Sobrero A, Maurel J, Fehrenbacher L, 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;26(14):2311-9.

Quesito 49b: In pazienti RAS wt pretrattati cetuximab puo' 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.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di cetuximab in monoterapia in pazienti RAS WT pretrattati a fronte di un basso rischio di tossicità .

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Cetuximab può essere impiegato in monoterapia in pazienti con tumore RAS wt pretrattati con i citotossici convenzionali (1-3)	Positiva forte
COI: Nessun Conflitto dichiarato		

1. Karapetis C, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1757-65.
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;15(6), 565-79.
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;68:51-59.

Quesito 49c: *Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia e anti-EGFR è possibile depotenziare il trattamento?*

Lo studio di fase II MACRO2 TTD è uno studio comparativo di non inferiorità condotto su un campione di 193 pzienti (129 randomizzati nel braccio A: cetuximab e 94 randomizzati nel braccio B: mFOLFOX-6 fl cetuximab). I pazienti avevano una diagnosi di tumore del colon retto avanzato KRAS WT (wild type) che non aveva ricevuto alcun trattamento per la malattia metastatica.

L'obiettivo principale dello studio era la valutazione della PFS a 9 mesi (PFS a 9 mesi: two sided 95% intervallo di confidenza (IC) and 80% IC di non inferiorità). Dopo una terapia d'induzione con mFOLFOX-6 per 8 cicli i pazienti venivano randomizzati a ricevere ad una terapia di mantenimento con cetuximab in monoterapia (braccio A) o mFOLFOX+6 fl cetuximab (braccio B), in entrambi i bracci fino a progressione di malattia.

Nessuna differenza in termini di efficacia (PFS) e in termini di attività (RR) e di tossicità è stata dimostrata.

In particolare gli eventi avversi (AE) di grado 3 sono stati riportati nel 70% del braccio A e nell'68% nel

braccio B. Gli AE più comuni sono stati: neutropenia braccio A/braccio B: 28%/26%), rash acneiforme (15%/24%), neuropatia (2%/15%) e nel braccio A la neuropatia era associata a minore incidenza di grado 3 (20/27%).

I seguenti parametri di efficacia sono stati riportati (braccio-A/braccio -B: 9 [95% CI 7,10] mesi /10 [7,13] mesi, hazard ratio [HR] Z 1.19 [0.80, 1.79]) e overall survival (OS) (23 [19, 28] mesi/27 [18, 36] mesi, HR Z 1.24 [0.85, 1.79]) tra i due bracci. I tassi di risposta sono stati simili (48 [39, 57]%/39 [27, 52]%).

Limiti: Il limite di questo studio è stata sia la numerosità campionaria che il disegno statistico (one-sided alpha of 0.1 for non-inferiority). Inoltre la popolazione è stata selezionata per KRAS wt esone 2 e non per analisi globale di RAS.

Un secondo studio di fase II comparativo di non inferiorità recentemente pubblicato (Pietrantonio F, et al.) ha trattato l'argomento del mantenimento con panitumumab.

Infatti tale studio ha arruolato 229 pazienti con cancro del colon metastatico RAS WT e non precedentemente trattato per malattia metastatica, stratificati per precedente terapia adiuvante e numero di siti metastatici. Tutti i pazienti avevano ricevuto una terapia di induzione con FOLFOX + Panitumumab per 8 cicli e poi il terapia di mantenimento come segue: LV 200 mg/m² d1,2 q14FU bolus 400 mg/m² d1,2 q14 5FU pvi 600 mg/m² d1,2 q14+ panitumumab alla dose di 6 mg/kg ogni 2 settimane (braccio A/117 pazienti) + Panitumumab come monoterapia (braccio B/112 pazienti) fino tossicità inaccettabile o morte. L'obiettivo principale dello studio era quello di dimostrare una non inferiorità del braccio B rispetto al braccio A. Nei pazienti con tumore del colon-retto malattia RAS WT il trattamento di mantenimento con panitumumab dopo induzione con FOLFOX+panitumumab è risultato inferiore in termini di PFS rispetto a 5-FU in combinazione con il panitumumab. Durante la terapia di mantenimento sono stati registrati i seguenti eventi avversi di grado ≥ 3 (braccio A/braccio B): diarrea 3.7%/1.4%; mucosite 6.2%/1.4%; hand-foot syndrome 2.5%/1.4%; neutropenia 2.5%/0%; skin-rash 22.2%/13.7%, mentre tutti gli eventi avversi di grado 1-2 sono stati riportati nel 75.4% nel braccio A e 64.4% nel braccio B.

Il limite superiore dell'IC al 90% per l'HR di Pan rispetto a 5FU / LV + Pan è risultato 1.946. Ad un follow-up mediano di 13.8 mesi, la percentuale di PFS 10 mesi è stata del 52.8% per Panitumumab vs 62.8% per 5FU / LV + Pan, con tempo mediano di PFS di 10.2 vs 13.0 mesi, rispettivamente (HR = 1.55, IC 95%: 1.09

-2.20; $p = 0.011$). Il tasso di risposte globali (ORR) è stato di 66,6% e 67% nel braccio A e B, rispettivamente.

Limiti: E' necessario comunque uno studio confirmatorio con un livello di evidenza maggiore (fase III).

Infine un ultimo studio, il COIN-B esplorativo di fase 2, multicentrico, randomizzato, in aperto, ha arruolato pazienti con carcinoma coloretale avanzato che non avevano ricevuto alcuna precedente chemioterapia per malattia metastasi. 226 pazienti hanno ricevuto FOLFOX e cetuximab settimanale per 12 settimane, quindi sono stati randomizzati a interrompere sia le chemioterapia che il cetuximab e a riprenderlo a progressione (trattamento intermittente) e quelli a mantenere il cetuximab come trattamento continuo. Sono stati pubblicati i risultati su 169 con KRAS wild-type 78 (46%) assegnati a cetuximab intermittente e 91 (54%) a cetuximab continuo.

La PFS a 10 mesi è stata del 50% (limite inferiore del 95% CI 39) nel gruppo intermittente rispetto al 52% (inferiore legato del 95% CI 41) nel gruppo continuo; la sopravvivenza mediana è stata di 12,2 mesi (95% CI 8,8-15,6) e 14,3 mesi (10,7-20,4), rispettivamente. Gli eventi avversi di grado 3-4 più comuni sono stati rash cutaneo (21 di 77 pazienti [27%] vs 20 di 92 pazienti [22%]), neutropenia (22 [29%] vs 30 [33%]), diarrea (14 [18%] vs 23 [25%]), e letargia (20 [26%] vs 19 [21%]).

La monoterapia con cetuximab come trattamento di mantenimento è una strategia valida nei pazienti selezionati da un punto di vista molecolare ma deve essere convalidata in studi di fase III.

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dal mantenimento con anti-EGFR e 5FU in pazienti RAS WT in stabilità o risposta dopo prima linea con chemioterapia ed anti-EGFR, a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e anti-EGFR, può essere considerata una terapia di mantenimento con anti-EGFR e 5FU (1-3).	Positiva debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

1. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, Sánchez Ruiz A, Guillén-Ponce C, Safont MJ, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study. *Eur J Cancer*. 2018 Sep;101:263–72.
2. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 . doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1467.
3. Wasan H, Meade A, Adams R et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomized phase 2 trial; 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70106-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70106-8).

Quesito 50: *In pazienti RAS wt, cetuximab puo' essere associato a FOLFOX in regimi di I linea contenenti oxaliplatino? - torna a [Fig. 3b](#)*

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

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

Limiti: sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici

derivanti dall'aggiunta di cetuximab a FOLFOX di prima linea a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Cetuximab può essere associato a FOLFOX in prima linea (1-5).	Positiva forte
COI: C. Cremolini		

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, Guren T, Glimelius B, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinate/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; abstract 365.
5. Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, 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;96(1):156-66.

Quesito 51: *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? – torna a [Fig. 3c](#) - [Fig. 3d](#)*

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.

Limiti: Studio in aperto, alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi; cross-over

Bilancio beneficio/danno:

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 0.84–1.11). Panitumumab ha conservato il 105.7% (81.9–129.5) dell'effetto sulla sopravvivenza.

Limiti: Non sono stati riscontrati limiti

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dal Panitumumab in monoterapia a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	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 infusione (1-2).	Positiva forte
COI: Nessun Conflitto dichiarato		

1. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, 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;25(13):1658-64.
2. Price T, Peeters M, Kim 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 52: *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? - torna a [Fig. 3b](#) -

[Fig. 3c](#) - [Fig. 3d](#)

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.

Limiti: 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.

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

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

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

una OS mediana di 14.5 mesi vs 12.5 mesi (HR = 0.85, 95% CI, 0.70 to 1.04; P = .12) a favore del braccio sperimentale di combinazione

Limiti: 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.

Bilancio benefico/danno: in conclusione il bilancio benefici/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di Panitumumab alla polichemioterapia in prima e seconda linea a fronte di un basso rischio di tossicità

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con tumore RAS wt il panitumumab dovrebbe essere usato con FOLFOX o FOLFIRI in I linea e con FOLFIRI in seconda linea (1-4)	Positiva Forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. Douillard J, 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(31):4697-705.
2. Douillard J, Siena S, Cassidy J, 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 C, Hofheinz L, Letocha H, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(1):65-72.
4. Peeters M, Price T, 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. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-13.

Quesito 53: 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? – torna a [Fig. 3c](#)

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.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati

Bilancio benefico/danno: in conclusione il bilancio benefico/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di Aflibercept alla polichemioterapia con FOLFIRI in seconda linea a fronte di un basso rischio di tossicità

Qualità globale delle prove	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 dovrebbe rappresentare un'opzione terapeutica (1,2).	Positiva forte

COI: nessun conflitto dichiarato

* Metodi di ricerca:

1 studio randomizzato + 1 analisi successiva preplanificata:

1. 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.
2. 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 54: *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? - torna a [Fig. 3b](#)*

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)]. Il ruolo di BRAF non è stato confermato in base ai dati presentati all' ultimo WCGI 2019 inerenti i risultati dello studio randomizzato di FASE III TRIBE 2.

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

Bilancio beneficio/danno: 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 \leq 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	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 (1-4)	Positiva forte
COI: C. Cremolini, L. Salvatore		

1. Loupakis F, Cremolini C, Massi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal Cancer. N Engl J Med 371;17, 2014.
2. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
3. Cremolini C. et al. TRIBE2: a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients; ESMO 2018; Proffered paper session.
4. Cremolini C. et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable mCRC. Annals of Oncology 2019;30,

Quesito 55: *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.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati

Bilancio beneficio/danno: in conclusione il bilancio beneficio/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dalla strategia stop-and-go nella malattia indolente a fronte di un minor rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, può essere attuata una strategia di cura che preveda un'interruzione temporanea del trattamento ("stop and go") o un trattamento meno intensivo, al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile ed altri chemioterapici (1-4).	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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.
2. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009;27:5727-33.

3. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition. *Eur J Cancer* 2013;49:3813-20.
4. LaBianca R, Sobrero A, Isa L, et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomized 'GISCAD' trial. *Ann Oncol.* 2011;22(5):1236-42.

Quesito 56: In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati regorafenib puo' essere considerato una opzione di trattamento?

In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati la trifluridina/tipiracil (TAS-102) puo' essere considerata un'opzione di trattamento? – torna a [Fig. 3c](#) - [Fig. 3d](#)

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.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati

Bilancio benefico/danno: in conclusione il bilancio benefico/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dalla somministrazione di regorafenib e TAS 102 nei pazienti già trattati con tutte le terapie citotossiche e biologiche in linee precedenti, a fronte di un basso rischio di tossicità.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici efficaci può essere considerato l'uso del regorafenib o della trifluridina/tipiracil (TAS-102) (1,2).	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

1. 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: 303-12.
2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.

Trattamento dei pazienti affetti da CRC metastatico BRAF mutato

Sono stati recentemente pubblicati i risultati della “interim-analysis” predefinita dello studio di fase III BEACON CRC che ha randomizzato (secondo schema 1:1:1) 665 pazienti affetti da CRC metastatico BRAF V600E mutato in progressione dopo una o due linee di terapia standard, a ricevere terapia con Encorafenib e Cetuximab con o senza Binimetinib (tripletta o doppietta anti-BRAF) Vs chemioterapia standard (secondo scelta dello sperimentatore) con cetuximab. Tra i criteri di esclusione si segnala che i pazienti arruolati dovevano essere “naive” per trattamenti anti-EGFR, RAF e MEK. Gli “end points” primari erano la OS e ORR nel gruppo trattato con tripletta vs il gruppo di controllo; un “endpoint secondario” era la OS nel gruppo trattato con doppietta vs il gruppo di controllo.

La OS media è stata di 9 mesi (95% CI, 8 -11.4 mesi) per la tripletta rispetto a 5.4 mesi (95% CI, 4.8 – 6.6 mesi) per la terapia standard (HR 0,52; 95% CI, 0.39 – 0.7, $p < 0.0001$).

Il tasso di risposta obiettiva per la tripletta è stato del 26% (95% CI, 18 - 35) rispetto al 2% (95% CI, 0 -7, $p < 0.0001$) per la terapia standard.

La OS media per i pazienti trattati con doppietta è di 8,4 mesi (95% CI, 7,5 - 11) rispetto alla terapia standard (HR 0,6, 95% CI, 0,45 - 0,79, $p < 0,001$). Lo studio non era stato disegnato per confrontare le tripletta Vs doppietta, ma le analisi future esploreranno quali pazienti hanno maggiori probabilità di beneficiare della tripletta anti-BRAF rispetto alla doppietta Encorafenib e Cetuximab.

Il trattamento mirato anti-BRAF è stato ben tollerato, con eventi avversi di grado 3 o superiore osservati nel 58% dei pazienti durante il trattamento con tripletta, il 50% di quelli del gruppo trattato con doppietta e il 61% di quelli del gruppo di terapia standard.

Al momento delle stesura di queste linee guida non vi è ancora la approvazione AIFA per l'uso di tale combinazione di farmaci in questa indicazione, ma tali risultati rappresentano un'evidenza "practice changing" nel trattamento di seconda e terza linea di pazienti affetti da CRC metastatico BRAF V600E mutato; pertanto ogni singolo centro oncologico italiano può considerare la possibilità di richiedere tali farmaci come uso compassionevole.

- Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E et al. BEACON CRC: a randomized, 3-Arm, phase 3 study of encorafenib and cetuximab with or without binimetinib vs. choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 30 (Supplement 4): iv137-iv151, 2019, ESMO GI 2019, abstract LBA 006.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Sep 30. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. [Epub ahead of print]

Altre evidenze terapeutiche: torna a [Fig. 3b](#) - [Fig. 3c](#) - [Fig. 3d](#)

Ramucirumab

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

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

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

I dati dello studio FIRE 3 (2) evidenziano, oltre ad un tasso di risposte simili (62% vs 58%), un' analoga PFS

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

Studio HERACLES

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

Immunoterapia

L'instabilità dei microsatelliti (MSI-H o MSI high) costituisce un marcatore fenotipico e molecolare del deficit del sistema di riparazione del DNA mismatch repair (dMMR) (9). L'instabilità dei microsatelliti è una caratteristica molecolare condivisa da diversi tipi di tumori, soprattutto da quelli ginecologici e gastrointestinali e guida la patogenesi di circa il 15% dei tumori del colonretto e del 5% di quelli in stadio metastatico; solo nel 3% dei casi è associata alla Sindrome di Lynch, mentre i restanti sono da attribuire a mutazione de-novo e quindi a forme sporadiche. Carcinomi coloretali MSI high sono più frequentemente diagnosticati nel colon di destra e in giovane età, oltre che ad uno stadio più precoce rispetto alle forme stabili, mentre da un punto di vista istologico-molecolare prevalgono l'istotipo mucinoso e la scarsa differenziazione, oltre alla mutazione del gene BRAF (9). L'instabilità dei microsatelliti influenza positivamente la prognosi negli stadi precoci di malattia (10, 11), modificata solo in parte dallo status di BRAF (12, 13, 14, 15) mentre nello stadio metastatico tale vantaggio sembra perdersi in associazione ad una verosimile intrinseca chemio-resistenza (16, 17, 18). Il difetto funzionale a carico del MMR causa l'accumulo di mutazioni genetiche durante la replicazione del DNA incrementando così il carico mutazionale (Tumor Mutational Burden) e neo-antigenico, da cui deriva una potenziata risposta immunitaria endogena e una correlata sensibilità all'immunoterapia (9, 19, 20, 21, 22, 23). Nel setting di malattia coloretale avanzata, l'iniziale osservazione di beneficio determinato da farmaci immunoterapici limitatamente ai pazienti con dMMR (24), ha portato alla loro successiva valutazione in popolazioni selezionate per tale caratteristica (25, 26, 27). Nello studio pubblicato nel 2017 da Le et al. (25) 86 pazienti con 12 diversi tipi di tumore dMMR in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia per malattia metastatica venivano trattati con pembrolizumab, anticorpo monoclonale anti PD-1. Ad un follow up mediano di 12.5 mesi Disease Control Rate (DCR) e Overall Response Rate (ORR) erano rispettivamente del 77% (95% CI, 66–85%) e del 53% (95% CI, 42–64%),, mentre Progression Free Survival (PFS) e Overall Survival (OS) mediane non erano state raggiunte. Nello studio KEYNOTE-164 (28, 29) pembrolizumab veniva somministrato a pazienti con tumore del colon-retto pretrattati nel setting metastatico in due differenti coorti, distinte sulla base dei precedenti trattamenti ricevuti: una coorte (A) comprendente 61 pazienti che avevano già ricevuto almeno due precedenti trattamenti (28) ed una coorte (B) comprendente 63 pazienti avevano già ricevuto almeno un precedente trattamento (29). Nella coorte A, ad un follow up mediano di 13.2 mesi, l'ORR (end point

primario dello studio) era del 28% (95% CI, 17-41%), la DCR del 51% (95% CI, 38-64%) e la Duration Of Response (DOR) mediana non era stata raggiunta. I tassi di PFS e di OS a 12 mesi erano del 34% e del 72%. Il 57% dei pazienti aveva avuto una tossicità legata al trattamento con il 18% di tossicità immunomediate. I primi risultati della coorte B evidenziavano ad un follow-up mediano di 12.6 mesi un'ORR del 32% (95% CI, 21-45) con tassi di PFS e OS a 12 mesi del 41% (PFS mediana di 4.1 mesi, 95% CI, 2.1-NR) e del 76% (OS mediana non raggiunta). Si registravano tossicità legate al trattamento nel 64% dei pazienti con il 32% di eventi avversi immunomediate.

Oltre al pembrolizumab altri immunoterapici sono stati valutati nel setting metastatico chemio-refrattario. In particolare nello studio di fase II CheckMate-142 (26, 27) pazienti con tumore coloretale dMMR/MSI-H già pretrattati nel setting metastatico sono stati arruolati in 2 coorti separate. Nella prima coorte 74 pazienti hanno ricevuto nivolumab, anticorpo monoclonale anti PD-1, raggiungendo, ad un follow-up mediano di 12.0 mesi, un ORR (end-point primario) del 31.1% (95% CI, 20.8-42.9%), una PFS del 50.4% (95% CI, 38.1-61.4%) e un'OS del 73.4% (95% CI, 61.5-82.1%). Sono state riscontrate reazioni avverse legate al farmaco nel 70.3% dei casi (grado 3 nel 17.6%, grado 4 nel 2.7%, grado 5 nell'1.4%). Tra le più comuni: fatigue (21.6%), diarrea (20.3%), prurito (13.5%) e rash (10.8%); tra gli eventi di grado 3-4 l'aumento di lipasi (8.1%) e di amilasi (2.7%). Nella seconda coorte dello studio CheckMate-142 ipilimumab, anticorpo monoclonale anti CTLA-4, è stato somministrato alla dose di 1 mg/kg in associazione a nivolumab alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 somministrazioni, seguiti dal solo nivolumab ogni due settimane fino a progressione, tossicità inaccettabile o morte. Nei 119 pazienti inclusi, ad un follow-up mediano di 13.4 mesi, l'ORR era del 55% (IC 95%, 45.2-63.8%), la PFS del 76% a 9 mesi e del 71% a 12 mesi, con corrispondenti tassi di OS dell'87% e 85%. Reazioni avverse di grado 3-4 correlate al trattamento si sono verificate nel 32% dei pazienti e il profilo di safety è risultato maneggevole. Analisi di sottogruppo in entrambe le coorti hanno evidenziato come le risposte al trattamento fossero indipendenti dall'espressione di PD-L1 nel tumore, dalla presenza della mutazione di BRAF V600E e dalla diagnosi di Sindrome di Lynch. La combinazione di nivolumab più ipilimumab rappresenta dunque un promettente nuovo trattamento in questi pazienti. Lo studio di fase II CheckMate-142, attualmente in corso, valuta questo regime di associazione (nivolumab 3 mg/kg ogni 2 settimane combinato a ipilimumab 1mg/kg ogni 6 settimane) come trattamento di prima linea nei pazienti con tumore coloretale metastatico dMMR/MSI-H. I risultati sui primi 45 pazienti arruolati

evidenziano ad un follow up mediano di 13.8 mesi un'ORR (endpoint primario) del 60% e un DCR dell'84% (7% di risposte complete). La DOR mediana non era stata raggiunta e a 12 mesi si sono registrate PFS del 77% e OS dell'83% (30). Sulla base di tali evidenze l'agenzia regolatoria statunitense FDA ha approvato pembrolizumab per tutti i tumori solidi con instabilità microsatellitare pretrattati con terapie standard (prima approvazione fondata su una specifica caratteristica molecolare e indipendente dall'istologia di origine) e nivolumab da solo o in combinazione con ipilimumab per il trattamento del carcinoma coloretale metastatico con instabilità microsatellitare pretrattato con terapie standard. L'agenzia regolatoria europea EMA ha invece ritenuto opportuno attendere ulteriori evidenze prima di approvare l'utilizzo degli inibitori dei checkpoint immunitari nella patologia coloretale.

Oltre alla piccola quota di tumori coloretali metastatici con instabilità dei microsatelliti, anche le mutazioni somatiche o germinali della DNA polimerasi ϵ (POLE), coinvolta nella replicazione e riparazione del DNA, determinano un fenotipo di tumore coloretale (1% circa del totale) caratterizzato da alto tasso mutazionale, elevato numero di neo-antigeni e spiccata infiltrazione T-linfocitaria. La mutazione di POLE si riscontra più frequentemente nei giovani, maschi, nei tumori originatisi nel colon destro, in associazione alla mutazione di BRAF e negli stadi precoci di malattia nei quali determina un'ottima prognosi (31, 32, 33). Case-reports pubblicati confermano come questo fenotipo ipermutato potrebbe essere un fattore predittivo positivo di risposta all'immunoterapia (34, 35). Numerosi studi in corso valutano il ruolo dell'immunoterapia nella patologia coloretale in diversi setting. Per quanto riguarda la prima linea di trattamento, nello studio di fase III KEYNOTE-177 (36) pazienti con tumore del colon-retto metastatico MSI-H/dMMR vengono randomizzati a ricevere pembrolizumab o un trattamento chemioterapico standard, con regime a scelta dell'operatore prima della randomizzazione (FOLFOX o FOLFIRI associato o meno a farmaci biologici). Nello studio di fase III GI004/SWOG1610 (COMMITT) (37) pazienti in un setting analogo vengono invece randomizzati a ricevere FOLFOX più bevacizumab, da soli o combinati con atezolizumab (anticorpo monoclonale inibitore di PD-L1), oppure atezolizumab in monoterapia. A conferma dell'attività ed efficacia dell'approccio immunoterapico nel carcinoma coloretale con instabilità microsatellitare, dati estremamente promettenti sono stati riportati anche nel setting neoadiuvante dove l'associazione di ipilimumab e nivolumab è stata testata su 14 pazienti in stadio clinico I-III, non selezionati per lo status dei microsatelliti. Tra i 7 pazienti con dMMR, 7/7 (100%) hanno ottenuto una risposta patologica maggiore,

definita come presenza di meno del 5% di cellule tumorali nel pezzo istologico esaminato, e 4/7 (57%) hanno ottenuto una risposta patologica completa. Non sono state ottenute risposte patologiche maggiori nei casi pMMR (38).

I pazienti che non presentano instabilità dei microsatelliti risultano essere il 95% circa del totale dei soggetti affetti da carcinoma coloretale metastatico e non sembrano trarre beneficio dall'immunoterapia, perlomeno da sola. Nello studio di fase II (24) con pembrolizumab 41 pazienti con tumore del colon-retto metastatico dMMR o pMMR pretrattati per la malattia metastatica o con tumore non-coloretale dMMR sono stati trattati con pembrolizumab. Diversamente dai pazienti con tumore dMMR, coloretale e non, le forme pMMR non beneficiavano in alcun modo del trattamento immunoterapico in monoterapia. Più di recente uno studio di fase II CCTG CO.26 (39) ha randomizzato 179 pazienti con tumore del colon-retto metastatico MSS/pMMR pretrattati, a ricevere la combinazione di durvalumab, inibitore di PD-L1, tremelimumab, inibitore di CTLA-4, e best supportive care (BSC), o esclusive BSC. Ad un follow up mediano di 15.2 mesi, l'OS mediana (endpoint primario dello studio) era di 6.6 mesi per il trattamento combinato con durvalumab e tremelimumab e di 4.1 mesi per le esclusive BSC (HR = 0.72, 90% CI = 0.54–0.97; p = 0.07), la PFS mediana 1.8 vs 1.9 mesi (HR = 1.01, 90% CI = 0.76–1.34; p = .97) e la DCR di 22.7% vs 6.6% (p = 0.006), rispettivamente. I risultati dello studio, che ha formalmente raggiunto il suo endpoint primario, non sono tuttavia del tutto convincenti in virtù soprattutto del mancato tradursi del vantaggio in attività della combinazione in un beneficio in termini di PFS. Altri dati sono stati recentemente presentati riguardo l'associazione di più immunoterapici o la combinazione di immunoterapia e chemioterapia nella popolazione MSS/pMMR e sono risultati essere negativi. Lo studio di fase III multicentrico IMblaze370 (COTEZO) (40), ha randomizzato 2:1:1 pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati, confrontando la combinazione di atezolizumab e cobimetinib, inibitore di MEK, o l'atezolizumab in monoterapia, con lo standard-of-care regorafenib. Al 9 marzo 2018 erano stati arruolati e valutati 363 pazienti, in maggioranza MSS/pMMR (91.7%). L'OS mediana nell'ITT population, endpoint primario, era 8.9 mesi con atezolizumab più cobimetinib vs 8.5 mesi con regorafenib (HR = 1.00, 95% CI: 0.73-1.38; p = 0.987), mentre con l'atezolizumab in monoterapia era 7.1 mesi (HR vs regorafenib = 1.19; 95% CI: 0.83 - 1.71). La PFS mediana era 1.25 (95% CI: 0.94 - 1.65) per atezolizumab più cobimetinib vs regorafenib e 1.39 (95% CI: 1.00 - 1.94) per atezolizumab in monoterapia vs. regorafenib. Sono state registrate ORRs di 2.7%, 2.2% e

2.2% con atezolizumab più cobimetinib, atezolizumab in monoterapia e regorafenib, rispettivamente. Eventi avversi di grado 3-4 sono stati del 45%, 10% e 49% nei 3 bracci, rispettivamente, in particolare sono state riscontrate: diarrea (56%), rash (42%) e nausea (32%) con atezolizumab più cobimetinib, e sindrome mano-piede (51%), fatigue (43%), diarrea (35%) e calo dell'appetito (34%) con regorafenib. Lo studio MODUL (41), in cui i pazienti con tumore del colon-retto metastatico ricevevano una chemioterapia di prima linea di induzione con FOLFOX più bevacizumab per 16 settimane seguita da terapia di mantenimento con fluoropirimidine più bevacizumab (nel braccio di controllo) o un trattamento sperimentale diverso per ognuna di 4 coorti, definita sulla base di specifici marcatori biomolecolari. La coorte 2 includeva pazienti BRAF wild type che venivano trattati nel mantenimento con fluoropirimidine più bevacizumab più o meno atezolizumab. Ad un follow up mediano di 10.5 mesi, l'endpoint primario non è stato raggiunto: PFS mediana di 7.39 mesi nel braccio di controllo e di 7.13 mesi in quello con atezolizumab (HR = 0.92, p = 0.48), mentre i dati di OS sono ancora prematuri (51% di eventi, OS mediana di 21.91 mesi e di 22.05 nel braccio di controllo e in quello sperimentale, HR = 0.86, p = 0.283).

La grande sfida della ricerca clinica nel campo della patologia coloretale è dunque oggi quella di estendere la fetta dei pazienti potenzialmente sensibili all'approccio immunoterapico oltre all'esigua (5% circa) percentuale dei tumori MSI high/dMMR. Nelle esperienze precliniche alcuni chemioterapici e farmaci biologici, oltre che trattamenti locoregionali, hanno dimostrato avere effetti immunogenici, tanto che sono in corso numerosi studi di combinazione tra queste diverse strategie terapeutiche e l'immunoterapia. Farmaci citotossici, come ad esempio il 5-fluorouracile e l'oxaliplatino, così come la radioterapia, possono infatti modificare il microambiente tumorale determinando una maggiore infiltrazione linfocitaria tramite l'induzione di morte cellulare e della conseguente presentazione antigenica. Un effetto analogo caratterizza anticorpi monoclonali quali il cetuximab, anti Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), capace di indurre citotossicità cellulare anticorpo dipendente, oltre che il bevacizumab, inibitore del Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Quest'ultimo incrementa l'adesione dei linfociti alle pareti dei vasi e il loro reclutamento, riduce l'espansione e l'infiltrazione intra-tumorale di cellule inibitorie quali ad esempio i linfociti T-reg, oltre a stimolare la maturazione delle cellule dendritiche (42, 43).

Rechallenge con anti-EGFR

Viene definito rechallenge il ri-trattamento in terza o successiva linea con una terapia già somministrata in

precedenza (in prima linea) e a cui si era registrato un iniziale beneficio clinico e poi successiva progressione di malattia; la strategia del rechallenge prevede che sia avvenuta la progressione ad una seconda linea di trattamento prima della riprogrammazione della terapia già somministrata in prima linea

Uno studio di fase II con un numero limitato di pazienti aveva valutato l'attività la strategia di rechallenge con trattamenti contenenti terapie anti-EGFR (44) basandosi sul razionale della eterogeneità dello stato di KRAS all'interno della stessa neoplasia (45) e della possibilità di sviluppo di resistenza acquisita o secondaria sotto pressione selettiva di trattamenti anti-EGFR (46, 47).

Recentemente, è stato pubblicato uno studio (48) prospettico open label multicentrico con disegno di studio di fase II a braccio singolo single stage modello di Fleming che ha arruolato 28 pazienti affetti da mCRC con i seguenti criteri di selezione:

- PS ECOG 0-2 e malattia misurabile Recist 1.1
- I linea di trattamento con schedula Folfiri e Cetuximab oppure Folfoxiri e Cetuximab con raggiungimento almeno di risposta parziale.
- PFS di almeno 6 mesi o maggiore dopo la prima linea.
- Evidenza di progressione della malattia dopo trattamento di I linea entro 4 settimane dall'ultima somministrazione di Cetuximab.
- Progressione della malattia dopo trattamento di II linea contenente Oxaliplatino e Bevacizumab: (Folfox/Xelox oppure Folfoxiri).

Intervallo di tempo di 4 mesi o maggiore tra la fine della terapia di prima linea e l'inizio del trattamento di III linea (rechallenge). L'obiettivo era la valutazione dell'attività di un trattamento farmacologico di III linea contenente Cetuximab ed Irinotecan in una strategia di rechallenge misurando la percentuale di risposta obiettiva (Response Rate).

Ad un follow up mediano pari a 15.4 mesi, si è evidenziata una risposta parziale nel 21% dei pazienti (95% CI, 10%-40%). malattia stabile nel 32% dei pazienti con un Disease control rate (DCR) nel 54% dei pazienti (95% CI, 36%-70%), un Tumour shrinkage nel 52% dei pazienti. Si osservava inoltre una durata mediana del DCR pari a 9.9 settimane (95% CI, 8.1-23.1 settimane), una mPFS di 3.4 mesi (95% CI, 1.9-3.8 mesi) e unamOS di 9.8 mesi (95% CI, 5.2-13.10 mesi)

Limiti:

- Studio di fase II a braccio singolo
- Sample size pari a 28 pazienti
- Limitazioni dell'affidabilità della biopsia liquida quale strumento di pianificazione terapeutica.
- I pazienti venivano registrati solo al momento della progressione alla seconda linea; manca la determinazione in biopsia liquida della frazione di mutazioni RAS presenti nel ctDNA al momento della progressione alla prima linea.
- L'analisi della resistenza acquisita basata sull'assenza di mutazioni di RAS nel ctDNA della serie analizzata è limitativa in quanto altri meccanismi di resistenza potrebbero essere identificati mediante biopsia liquida eseguita nei pazienti in progressione di malattia.
- Studio proof-of-concept.

In conclusione la scelta di una strategia di terza linea con rechallenge con anti-EGFR può essere valutata singolarmente e discussa con il paziente sebbene la qualità dell'evidenza ad oggi derivi da studi retrospettivi e da studi prospettici di fase 2 con numero limitato di pazienti; sono in corso alcuni trials con braccio di confronto rappresentato dalle terapie standard in terza e quarta linea ed utilizzazione sistematica del monitoraggio della resistenza acquisita mediante studio del ctDNA che dovrebbero chiarire il ruolo di questa strategia terapeutica.

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;16(5):499-508.
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: 1065-75.
3. Stintzing S, Miller Phillips L, Modest D, 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.
4. Stintzing S, Modest E, Rosiuous 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(10):1426-34.
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;32(21):2240-7.
6. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, 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;317(23):2392-2401.
7. Lenz H, 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. Gelsomino, F.; Barbolini, M.; Spallanzani, A.; Pugliese, G.; Cascinu, S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat. Rev.* 2016, 51, 19–26.
10. 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(10):1261-1270. doi:10.1200/JCO.2010.30.1366.

11. 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(3):466-474. doi:10.1200/JCO.2009.23.3452
12. 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(14):6063-6069. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-0404.
13. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite Instability and BRAF Mutation Testing in Colorectal Cancer Prognostication. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105(15):1151-1156. doi:10.1093/jnci/djt173.
14. 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(3):890-900. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2246.
15. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer*. 2016;115(1):25-33. doi:10.1038/bjc.2016.161.
16. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch Repair Status and BRAF Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322-5330. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0332.
17. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1615-1620. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19443375>. Accessed August 9, 2018.
18. Innocenti F, Ou FS, Zemla T, et al. Somatic DNA mutations, MSI status, mutational load (ML): Association with overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 35, no 15_suppl (May 20 2017) 3504-3504.
19. Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget*. 2017;8(67):112103-112115. doi:10.18632/oncotarget.22783.
20. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2017;16(11):2598-2608. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0386.
21. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-1920. doi:10.1016/S0140-6736(16)00561-4.
22. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015;348(6230):124-128. doi:10.1126/science.aaa1348.
23. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-2199. doi:10.1056/NEJMoa1406498.
24. Le, D.T.; Uram, J.N.; Wang, H. et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2015, 372, 2509–2520.
25. Le, D.T.; Durham, J.N.; Smith, K.N. et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017, 357, 409–413.
26. Overman, M.J.; McDermott, R.; Leach, J.L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017, 18, 1182–1191.
27. Overman, M.J.; Lonardi, S.; Wong, K.Y.M. et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol*. 2018, 36, 773–779.
28. Dung T. Le, Petr Kavan, Tae Won Kim, et al. KEYNOTE-164: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, 3514-3514
29. H Hara, T Yoshino, H Taniguchi, et al. 100P Phase II KEYNOTE-164 study of pembrolizumab (pembro) monotherapy for patients (pts) with previously treated, mismatch repair–Deficient (dMMR) advanced colorectal cancer (CRC): Primary and Japan subgroup analyses, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_9, November 2018, mdy431.014, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy431.014>
30. H-J J Lenz, E Van Cutsem, M L Limon, et al. LBA18_PR. Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low-dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC), *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.019>
31. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, Boussion H, Joly C, Guillemin A, Baumgaertner I, Neuzillet C, Tournigand C. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 May;113:242-248. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.03.027.
32. Guerra, J., Pinto, C., Pinto, D., Pinheiro, M., Silva, R., Peixoto, A. et al. POLE somatic mutations in advanced colorectal cancer. *Cancer medicine*, 2017 6(12), 2966–2971. doi:10.1002/cam4.1245
33. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP, Boot A, Morreau H et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):207-216. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30014-0. Epub 2016 Jul 20.
34. Gong J, Wang C, Lee PP, Chu P, Fakhri M. Response to PD-1 Blockade in Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer Harboring a POLE Mutation. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb;15(2):142-147.
35. Wang C, Gong J, Tu TY, Lee PP, Fakhri M. Immune profiling of microsatellite instability-high and polymerase ε (POLE)-mutated metastatic colorectal tumors identifies predictors of response to anti-PD-1 therapy. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Jun;9(3):404-415. doi: 10.21037/jgo.2018.01.09.
36. Luis A. Diaz, Dung T. Le, Takayuki Yoshino, Thierry André, Johanna C. Bendell, Minori Rosales, S. Peter Kang, Bao Lam, and Dirk Jäger. KEYNOTE-177: Phase 3, open-label, randomized study of first-line pembrolizumab (Pembro) versus

- investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient (dMMR) or microsatellite instability-high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:4_suppl, TPS877-TPS877
37. James J. Lee, Greg Yothers, Samuel A. Jacobs, Hanna Kelly Sanoff, Deirdre Jill Cohen, Katherine A Guthrie, Norah Lynn Henry, Patricia A. Ganz, Scott Kopetz, Peter C. Lucas, Carmen Joseph Allegra, Charles David Blanke, Norman Wolmark, Howard S. Hochster, Thomas J. George, and Michael J. Overman. Colorectal Cancer Metastatic dMMR Immunotherapy (COMMIT) study (NRG- GI004/SWOG-S1610): A randomized phase III study of mFOLFOX6/bevacizumab combination chemotherapy with or without atezolizumab or atezolizumab monotherapy in the first-line treatment of patients with deficient DNA mismatch repair (dMMR) metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, TPS3615-TPS3615
 38. M Chalabi, L F Fanchi, J G Van den Berg, G L Beets, M Lopez-Yurda, A G Aalbers, C Grootsholten, P Snaebjornsson, M Maas, M Mertz, E Nuijten, M Kuiper, M Kok, M E Van Leerdam, T N Schumacher, E E Voest, J B Haanen, LBA37_PR Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.047, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.047>
 39. Eric Xueyu Chen, Derek J. Jonker, Hagen F. Kennecke, Scott R. Berry, Felix Couture, Chaudhary E. Ahmad, John R. Goffin, Petr Kavan, Mohammed Harb, Bruce Colwell, Setareh Samimi, Benoit Samson, Tahir Abbas, Nathalie Aucoin, Francine Aubin, Sheryl L. Koski, Alice Chia-chi Wei, Nadine M Magoski, Dongsheng Tu, and Christopher J. O'Callaghan. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:4_suppl, 481-481
 40. Bendell J, Ciardiello F, Tabernero J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised Phase III study comparing atezolizumab+cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2018; Volume 29, Issue suppl_5. mdy208.003, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy208.003>.
 41. Grothey A, Tabernero J, Arnold D, et al: Fluoropyrimidine and bevacizumab plus or minus atezolizumab as first-line treatment for BRAF wild type metastatic colorectal cancer: Findings from the MODUL trial of biomarker-driven maintenance. ESMO 2018 Congress. Abstract LBA19. Presented October 22, 2018.
 42. Boland PM, Ma WW. Immunotherapy for Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2017 May 11;9(5). pii: E50. doi: 10.3390/cancers9050050.
 43. Kalyan, A., Kircher, S., Shah, H., Mulcahy, M., & Benson, A. (2018). Updates on immunotherapy for colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology*, 9(1), 160–169. doi:10.21037/jgo.2018.01.17
 44. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol*. 2017;28(11):2906
 45. 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(3):790-9.
 46. Diaz LA Jr, Williams RT, Wu J et al.. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature*. 2012; 486(suppl 7404):537–540.
 47. Misale S, Yaeger R, Hobor S et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486(suppl 7404):532–536.
 48. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF Wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line Cetuximab and Irinotecan *Jama Oncology* 2019; 5(3):343-350.

11.1.1 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 confermatori, 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
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
COI: nessun conflitto dichiarato		

References

1. 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 recommendationsdagger. *Ann Oncol* 2015; 26: 288-300.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11.2. Trattamento chirurgico della malattia avanzata – torna a [Fig. 3a](#)

Aspetti generali

L'opzione chirurgica è proponibile anche nella malattia avanzata.

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

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

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

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

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

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

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

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

Quesito 57: La resezione epatica R0 è potenzialmente curativa?

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

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

I pazienti candidati a chirurgia epatica R0 dovrebbero essere stadiati anche con RMN epatica preoperatoria.

Quesito 58: 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 59: E' indicata la resezione di metastasi polmonari?

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
*	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
D	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 (6).	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
D	Il trattamento dovrebbe essere sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
	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 (9).	
D	Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab, tale farmaco dovrebbe essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.	Positiva forte
B	La chirurgia epatica laparoscopica è una valida alternativa in centri di riferimento con adeguata esperienza (10).	Positiva debole
B	In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio (2,3).	Positiva debole
D	La resezione chirurgica di metastasi polmonari può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi (11).	Positiva forte
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Opinione del panel

References

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

11.3. Terapie locoregionali

11.3.1. Terapie locoregionali epatiche in pazienti che presentino metastasi epatiche isolate non candidabili a chirurgia (metastasi non resecabili e/o paziente non operabile)

Questi pazienti costituiscono una percentuale non trascurabile, variabile dal 40 al 90 % (1). L'indicazione chirurgica può essere negata per vari motivi legati a presentazione non favorevole delle lesioni (numero, dimensioni, localizzazione anatomica) e comorbidità del paziente.

In questa situazione una possibile opzione può essere rappresentata dalle metodiche ablativo quali la termoablazione con radiofrequenze o micro-onde (RFA), la crioablazione e la radioterapia stereotassica corporea (SBRT) (2).

La termoablazione con radiofrequenze attraverso l'impiego di un effetto termico determina una necrosi coagulativa delle lesioni epatiche metastatiche; può essere impiegata per via percutanea, laparoscopica o durante chirurgia "open". I suoi limiti di impiego sono rappresentati in particolare dalle dimensioni delle lesioni e dalla vicinanza a grossi vasi.

Negli ultimi anni la radioterapia, in particolare con tecnica stereotassica, in virtù dell'alta accuratezza nell'individuare il target di malattia e della capacità di risparmiare il tessuto sano, si sta sempre di più rivelando una valida scelta nel trattamento delle metastasi. In particolare, la SBRT è un'estensione della radioterapia stereotassica intracranica, e può essere indirizzata verso qualunque sito di malattia al di fuori del cranio.

Quesito 60: 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 con radiofrequenza o la Radioterapia Stereotassica?

Per quanto riguarda l'impiego dell' RFA, una combinazione di un trattamento locale con terapia sistemica, migliora sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza globale. Un recente update dello studio che randomizzava 119 pazienti a chemioterapia +/- termoablazione con radiofrequenze (3) ha evidenziato, infatti, una sopravvivenza a tre-cinque-otto anni di 56.9% (95% CI = 43.3% - 68.5%), 43.1% (95% CI = 30.3% - 55.3%), 35.9% (95% CI = 23.8% - 48.2%), rispettivamente, nel braccio chemioterapia +

ablazione con radiofrequenze e 55.2% (95% CI = 41.6% - 66.9%), 30.3% (95% =19.0% - 42.4%), 8.9% (95% CI = 3.3%-18.1%), rispettivamente, nel braccio con sola chemioterapia (4). Il limite di questa metodica rimangono le dimensioni delle lesioni (<3cm), vicinanza a grossi rami sanguigni, biliari, colecisti, diaframma.

Una seconda opzione in caso di malattia limitata in sede epatica è rappresentata dalla radioterapia. Il trattamento può essere erogato ricorrendo alla radioterapia stereotassica (SBRT), questa metodica è in grado di limitare i danni al fegato sano ottenendo un controllo locale e una sopravvivenza simili a quelle delle casistiche chirurgiche e ad altre tecniche ablative. Lo studio pubblicato da Petrelli F. (5) condotto in termini di revisione sistematica, su un campione di 656 pazienti affetti da metastasi del colon-retto non operabile osservati in 18 studi, trattati con SBRT, ha evidenziato ad uno e due anni un OS del 67.18% (95% CI, 42.1–92.2) e 56.5% (95% CI, 36.7–76.29) rispettivamente. La PFS e l'OS mediana è stata del 11.5 e 31.5 mesi. Ad uno e due anni il LC è stato di 67% (95% CI, 43.8–90.2) e 59.3% (95% CI, 37.2–81.5). La tossicità acuta epatica è stata del 30.7% per i gradi 1-2 e 8.7% per i gradi 3-4.

Entrambe queste metodiche, RFA e SBRT, in assenza di studi di confronto diretto, non rappresentano un'alternativa alla chirurgia, nei casi in cui questa possa essere eseguita.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti e di studi randomizzati considerati.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici del trattamento RFA e/o stereotassi, a fronte di un basso rischio di complicanze.

10.3.2 opzioni di trattamento locale anche nei pazienti che presentino metastasi epatiche estese non candidabili a chirurgia.

Anche nel caso in cui la malattia per la sua sede o estensione non risulti trattabile con chirurgia o con metodiche quali RFA o SBRT sono state valutate varie altre possibilità loco-regionali quali la radioembolizzazione e la chemioterapia intra-arteriosa. L'obiettivo del trattamento ablativo è un concetto relativamente nuovo per i pazienti con malattia metastatica epatica, comportando un tentativo di eradicare tutte le lesioni metastatiche visibili, in combinazione o meno con la terapia sistemica. Questa strategia non ha uno scopo curativo in questa categoria di pazienti, la cui prognosi è generalmente sfavorevole in considerazione della localizzazione e del numero delle lesioni metastatiche. Tuttavia, la completa ablazione

di tutti i siti visibili di malattia, attraverso l'impiego di terapie focali, associate o meno a terapia sistemica, può consentire la sospensione dello standard di cura come la terapia sistemica, con la possibilità di un intervallo libero da recidive / malattia.

Quesito 61: *Pazienti con malattia epatica non suscettibili di chirurgia nè di altre terapie focali possono essere sottoposti a radioembolizzazione intraepatica e chemioterapia sistemica rispetto a sola chemioterapia sistemica?*

L'efficacia della radioembolizzazione con microsferiche di resina caricate con ⁹⁰Yttrio (SIRT) è stata valutata in tre studi di fase III, gli studi SIRFLOX (6), Foxfire (7) e Foxfire Global (8). Condotti su pazienti affetti da malattia metastatica epatica, gli studi hanno confrontato l'efficacia in termini di OS, della SIRT in aggiunta ad una chemioterapia di prima linea (FOLFOX) vs la sola chemioterapia.

I risultati sono stati negativi senza evidenza di vantaggio in termini di sopravvivenza.

Una recente combined analysis dei tre studi ha confermato che aggiungere la SIRT ad una chemioterapia di prima linea non aumenta la sopravvivenza (pooled HR di 1.04 (95% CI 0.90–1.19, p=0.61) né la PFS (pooled HR di 0.90 (95% CI 0.79–1.02, p=0.11), pertanto, un suo uso precoce è sconsigliato.(9)

E' da considerare invece l'efficacia dell'associazione della SIRT ad una terapia di terza linea chemioterapica o seguenti oppure in alternativa ad un trattamento di best supportive care (10-11).

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati e di studi considerati.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici del trattamento SIRT in combinazione con chemioterapia sistemica, a fronte di un accettabile rischio di complicanze.

Quesito 62: *Pazienti con malattia metastatica epatica da carcinoma del colon-retto non suscettibili di altre terapie focali possono essere sottoposte a chemioterapia intrarteriosa o chemioembolizzazione con DEBIRI rispetto a sola chemioterapia sistemica?*

Tradizionalmente, in caso di metastasi epatiche non chirurgiche è stata impiegata la chemioterapia intrarteriosa in alternativa alla terapia sistemica. La procedura prevede l'impianto di cateteri e pompe intraarteriosi in grado di erogare il chemioterapico direttamente in sede intraepatica. Vari studi hanno dimostrato

la superiorità di tale procedura rispetto alla terapia sistemica in termini di tasso di risposta e di tempo alla progressione epatica ma si tratta di studi in cui i bracci di controllo erano rappresentati da regimi oggi obsoleti e caratterizzati da un'efficacia molto ridotta rispetto ai trattamenti attualmente in uso. Peraltro anche in passato non è mai stato dimostrato che la chemioterapia intrarteriosa possa influenzare favorevolmente la sopravvivenza. Al contrario la complessità della procedura e le frequenti tossicità e complicazioni ad essa associate, rappresentano a tutt'oggi un grosso limite al loro impiego.

La “tradizionale” chemioembolizzazione epatica (TACE) non ha un ruolo nelle metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, anche se dati recenti mostrano un possibile miglioramento della sopravvivenza nei pazienti sottoposti a un trattamento intrarterioso epatico con microparticelle eluite con irinotecan (DEBIRI). Lo studio pubblicato da Fiorentini G. et al (12) condotto in termini di Studio di fase III con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 74 pazienti ha evidenziato un' OS a due anni, 30 mesi e 50 mesi del 56%, 34 e 15 nel gruppo del DEBIRI e 32%, 9 e 0 nel gruppo FOLFIRI ($p=0.03$). La sopravvivenza Mediana è stata 22 mesi (95% confidence interval CI=21-23) per DEBIRI e 15 mesi (95% CI=12-18) con FOLFIRI. Per la PFS è stato di 7 mesi (95% CI=3-11) nel gruppo DEBIRI comparato con 4 mesi (95% CI=3-5) nel gruppo FOLFIRI, ($p=0.006$;). Il braccio di controllo tuttavia è rappresentato da un regime chemioterapico caratterizzato da un'efficacia molto ridotta rispetto ai trattamenti attualmente in uso.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a sfavore dei benefici del trattamento DEBIRI a fronte di un maggior rischio di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
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 con radiofrequenza o la radioterapia stereotassica (3-5).	Positiva debole
Alta	La radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica può consentire solo un miglior controllo della malattia epatica senza impattare significativamente sulla sopravvivenza (6-11).	Positiva debole
Bassa	La chemioterapia intrarteriosa e soprattutto la chemioembolizzazione con DEBIRI dovrebbe essere limitata a pazienti selezionati e non suscettibili a trattamenti sistemici specifici (12).	Negativa debole
COI: Nessun conflitto dichiarato		

References

1. Clancy C, Burke J, Barry M, et al. (2014) A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann Surg Oncol*.
2. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, et al. [Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013](#). *Eur Radiol*. 2015;25(12):3438-54.
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;23(10):2619-26.
4. Ruers, Frits Van Coevorden, Cornelis J. A. Punt, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2017) 109(9 doi: 10.1093/jnci/djx015.
5. Petrelli F, Comito T, Barni S et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2018 Dec;129(3):427-434. doi: 10.1016/j.radonc.2018.06.035.
6. Gibbs P, Gebbski V, Van Buskirk M, et al. Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with yttrium-90 resin microspheres plus standard systemic chemotherapy regimen of FOLFOX versus FOLFOX alone as first-line treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer: the SIRFLOX study. *BMC Cancer* 2014, 14:897
7. Dutton S.J, Kenealy N, Love S.B et al. FOXFIRE protocol: an open-label, randomised, phase III trial of 5-fluorouracil, oxaliplatin and folinic acid (OxMdG) with or without interventional Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) as first-line treatment for patients with unresectable liver-only or liver-dominant metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2014, 14:497
8. van Hazel G. A, Heinemann V, Sharma N. K, 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 34:1723-1731.
9. Wasan H. S, Gibbs P., Navesh N. K et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1159-71
10. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3687-94.
11. Seidensticker R, Denecke T, Kraus P, et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35: 1066-73
12. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012;32(4):1387-95.

11.3.2 Terapie locoregionali “non epatiche”

Quesito 63: Sono indicate delle strategie locoregionali per la gestione di metastasi non “epatiche”?

In presenza di carcinosi peritoneale isolata è stato valutato il ruolo della chirurgia citoreduttiva associata a chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC). Un studio randomizzato monocentrico condotto su 105 pazienti ha mostrato un importante vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia sistemica (con schemi oggi obsoleti), nello specifico: ad un follow-up mediano di 21.6 mesi, la sopravvivenza mediana nel braccio di controllo è stata di 12.6 mesi contro i 22.4 mesi del braccio sperimentale (hazard ratio 0.55; 95% CI, 0.32 to 0.95; log-rank P = .032). La mortalità legata alla procedura era comunque risultata elevata (8%) (1). Sono in corso quattro studi che randomizzano i pazienti con metastasi peritoneali da neoplasia del

colon-retto dopo chirurgia citoreduttiva: uno ad HIPEC con oxaliplatino vs no HIPEC (PRODIGE7, NCT00769405) (2), uno a concentration-based or body-surface area (BSA)-based HIPEC con oxaliplatino (COBOX, NCT03028155), uno ad HIPEC con mitomycin C or melphalan (NCT03073694), ed uno ad HIPEC con mitomycin C vs chemioterapia intraperitoneale precoce postoperatoria con leucovorin/floxuridine (ICARUS, NCT01815359). Dai risultati di questi studi si potranno trarre dei livelli di evidenza e grado di raccomandazione più elevato.

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.

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

In particolar modo, lo studio pubblicato da Agolli L et al (4) condotto in termini di studio retrospettivo su un campione di: 44 pazienti affetti da metastasi polmonari non operabili trattati con stereotassi avente come obiettivo la valutazione di efficacia della radioterapia stereotassica su gli outcome: OS, PFS, ha evidenziato OS mediana di 38 mesi (95% CI, 26.4-49.6), e a 1- 2- e 3 anni la OS è stata rispettivamente del 82.8%, 67.7%, and 50.8%. La PFS mediana è stata di 10 mesi (95% CI, 7.3-12.7) ea 1- 2- e 3 anni la PFS è stata rispettivamente del 40.7%, 20.3%, and 16.2%.

Sono state rilevate le seguenti limitazioni: è uno studio retrospettivo su un limitato numero di pazienti.

Limiti: I limiti sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti arruolati e qualità degli studi considerati.

Bilancio beneficio/danno: il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a sfavore del trattamento HIPEC a fronte di un maggior rischio di complicanze rispetto alla sola chirurgia citoreduttiva.

Il panel ha invece valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici del trattamento radioterapico palliativo delle lesioni ossee e del trattamento citoreduttivo delle lesioni polmonari e linfonodali isolate a fronte di un basso rischio di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La chirurgia citoreduttiva peritoneale associata a chemioipertermia (HIPEC) pur attuata in centri esperti, offre vantaggi non certi rispetto alla sola chirurgia citoreduttiva nei pazienti con carcinomi peritoneali isolati e non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1).	Negativa debole
Bassa	La radioterapia può essere considerata come trattamento palliativo efficace nelle lesioni ossee metastatiche (3).	Positiva forte
Bassa	La radioterapia + eventuale chemioterapia può essere utilizzata con intento citoreduttivo o palliativo nei pazienti con suscettibili di chirurgia affetti da metastasi linfonodali e polmonari limitate (4)	Positiva debole
COI: nessun conflitto dichiarato		

References

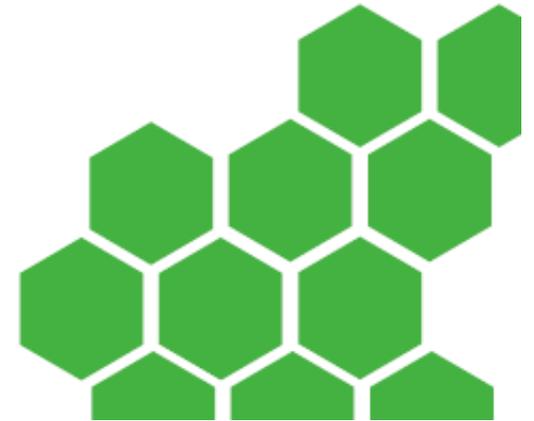
1. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003. 15;21(20):3737-43.
2. Quenet F, Elias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

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

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



Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)



Author(s): MC

Date: 23/06/2019

Question 5: Screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale compared to no screening in tutti i pazienti con CRC

Setting:

Bibliography: Barrow P. British Journal of Surgery 2013; 100: 1719–1731

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale	no screening	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
CRC incidence in LS												
4 ^a	observational studies	serious ^b	serious ^c	serious ^d	not serious	very strong association	57/613 (9.3%)	176/492 (35.8%)	OR 0.22 (0.09 to 0.53)	25 fewer per 100 (from 31 fewer to 13 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
CRC-related mortality in LS												
3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	serious ^d	not serious	very strong association	3/461 (0.7%)	16/300 (5.3%)	OR 0.14 (0.04 to 0.46)	5 fewer per 100 (from 5 fewer to 3 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Jarvinen 2000, Arrigoni 2005, Stupart 2009, Stuckless 2012

b. Most studies based on retrospective analysis of registry data, limited by the availability of data and not all cancer may have been identified. The studies were at high risk of volunteers and lead-time bias, as comparison was always likely to favor screened patients.

c. I-squared = 62%, reduced to 46% in sensitivity analysis by MLH1/2 mutation carriers

d. downgraded by one level because participants some studies included participants already diagnosed with Lynch syndrome or screening was undergone in families and not in CRC patients only.

e. Jarvinen 2000, Arrigoni 2005, Stupart 2009

QUESITO 5: Lo screening universale della sindrome di Lynch dovrebbe essere eseguito per tutti i casi CRC?

POPOLAZIONE:	tutti i pazienti con CRC
INTERVENTO:	screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale
CONFRONTO:	no screening
ESITI PRINCIPALI:	Incidenza di CRC in LS; mortalità collerata a CRC nella popolazione con LS;
SETTING:	tutti i setting
PROSPETTIVA:	implementare la diagnosi di LS nella popolazione affetta da CRC
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	nessuno

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La sindrome di Lynch è la forma più comune di predisposizione genetica del cancro del colon, che rappresenta dal 2% al 4% di tutti i casi di CRC. Questa sindrome ereditaria di solito deriva da una mutazione germinale in 1 di 4 geni DNA MMR (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2), anche se sono state trovate possibili associazioni con altri 3 geni (MLH3, PMS1 ed EXO1).</p> <p>Le mutazioni MMR sono rilevate in più della metà delle persone che soddisfano i criteri clinici della sindrome di Lynch ed il rischio di vita per la CRC si avvicina all'80% negli individui affetti che portano una mutazione in uno di questi geni. (Randall 2013). Per quanto riguarda i test MMR su tessuto tumorale, l'analisi MSI è equivalente all'IHC per la ricerca di casi.</p> <p>Lo screening universale per la sindrome di Lynch (LS) in tutti i casi di cancro coloretale (CRC) potrebbe aumentare la diagnosi di LS e ridurre la morbilità e la mortalità dei tumori associati a LS. Lo screening universale include tutti i pazienti, indipendentemente da fattori ad alto rischio come l'età precoce all'esordio o la storia familiare del CRC, è importante comprendere</p>	

le prospettive di tutti i pazienti e non solo di quelli ad alto rischio. (Hunter 2017)

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati**
- Grandi
- Variato
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no screening	Risk with screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale				
CRC incidence in LS	Study population		OR 0.22 (0.09 to 0.53)	1105 (4 observational studies) ^a	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d}	
	36 per 100	11 per 100 (5 to 23)				
CRC-related mortality in LS	Study population		OR 0.14 (0.04 to 0.46)	761 (3 observational studies) ^e	⊕⊕○○ LOW ^{b,d}	
	5 per 100	1 per 100 (0 to 3)				

- a. Jarvinen 2000, Arrigoni 2005, Stupart 2009, Stuckless 2012
- b. downgraded by one level because participants some studies included participants already diagnosed with Lynch syndrome or screening was undergone in families and not in CRC patients only.
- c. I-squared = 62%, reduced to 46% in sensitivity analysis by MLH1/2 mutation carriers
- d. Most studies based on retrospective analysis of registry data,

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

1 assente
large 5/13
1 assente
7/13 moderato

	<p>limited by the availability of data and not all cancer may have been identified. The studies were at high risk of volunteers and lead-time bias, as comparison was always likely to favor screened patients.</p> <p>e. Jarvinen 2000, Arrigoni 2005, Stupart 2009</p>	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variato <input checked="" type="radio"/> Non so	Non sono state trovate prove per quanto riguarda la safety dello screening universale rispetto a nessuno screening nei pazienti con diagnosi di CRC	11/13 vota non so 1/13 irrilevante 1 assente Per motivi di fattibilità e di eticità non è possibile condurre studi di confronto tra screening universale per la s. di lynch (LS) Vs la non esecuzione dello screening misurando gli outcomes di CRC incidence in LS; CRC-related mortality in LS. Pertanto non è possibile misurare gli effetti indesiderati di tale intervento sul quale non è possibile esprimere un giudizio.
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	La qualità delle prove è stata giudicata bassa a causa del problema di rischio di bias, indirectness e eterogeneità dei risultati	
Valori		

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante o <u>Nessuna incertezza o variabilità importante</u> 	Non è stata trovata alcuna evidenza	Nonostante non vi siano evidenze a supporto, si stima che non ci sia una variabilità di valutazione da parte dei pazienti su gli outcomes misurati.
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto o Non è in favore né dell'intervento né del confronto o Probabilmente è in favore dell'intervento o <u>È in favore dell'intervento</u> o Varia o Non lo so 	Il panel stima che gli effetti positivi derivanti dallo screening universale per la LS e la successiva individuazione di pazienti e familiari da inviare a consulenza genetica, a screening e follow up oncologico specifico, siano nettamente superiori ai possibili effetti negativi derivanti dall'intervento stesso.	2/13 probabilmente a favore dell'intervento 1 assente 10/13 favore dell'intervento
Risorse necessarie		
Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Costi elevati o Costi moderati o <u>Costi e risparmi irrilevanti</u> o Risparmi moderati o Risparmi elevati o Varia o Non so 	Non è stata trovata alcuna evidenza circa la stima delle risorse necessarie per l'intervento.	Il panel stima che il costo derivante dell'applicazione ed implementazione dello screening universale della LS (costo diretto dell'analisi di immunocistochemica, senza tener conto del successivo lavoro di organizzazione) sia non rilevante.

Qualità delle prove relative alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>la qualità delle valutazioni economiche incluse era buona e tutti hanno ottenuto un punteggio superiore a 80 secondo la checklist QHES.</p> <p>In generale, i costi sono stati adeguatamente quantificati, ma solo pochi studi hanno preso in considerazione adeguamenti per l'inflazione o la conversione valutaria. Anche se in diversi gradi, la maggior parte degli studi ha fornito dettagli sulla modello e sui parametri utilizzati. L'orizzonte temporale dell'analisi non è sempre stato chiaramente definito, anche se potrebbe essere dedotto dal modello.</p>	nessuna
Costo-efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	Non è stata trovata alcuna evidenza	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 		Il panel ritiene che l'applicazione ed implementazione dello screening universale della LS probabilmente potrebbe incrementare le l'equità di accesso all'intervento; questo considerando anche le possibilità di accesso già presenti sul territorio nazionale.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o No o Probabilmente no o Probabilmente si o Si o Varia o Non so 	<p>Una survey ha valutato l'atteggiamento dei pazienti nei confronti dello screening MSI per la sindrome di Lynch nel nord-ovest dell'Oregon. I partecipanti allo studio erano pazienti con neodiagnosi di CRC per cui era stato programmato il trattamento chirurgico da gennaio 2012 a dicembre 2015. I criteri di inclusione erano un'età di 18 anni o più, di lingua inglese, nessun danno cognitivo noto (ad esempio, malattia di Alzheimer), non residenti in case di cura, nessun contatto preventivo con il dipartimento di genetica per lo screening RCA ereditario e nessun screening preventivo per/o diagnosi della sindrome di Lynch. Sono stati arruolati pazienti idonei che hanno acconsentito a partecipare e un campione di tumore è stato sottoposto a un test di screening per MSI.</p> <p>Nel complesso, i partecipanti hanno risposto positivamente alla ricezione di informazioni sul rischio genetico. In particolare, la maggior parte voleva essere screenata (n. 138, 73,8%) e molti partecipanti volevano conoscere il loro rischio genetico (n. 161, 85,6%). Inoltre, la maggior parte dei partecipanti desiderava sapere se erano a rischio di CRC ereditario (n. 175, 92,6%) e per capire perché hanno sviluppato il CRC (n. 174, 93,0%).</p> <p>Gli atteggiamenti per quanto riguarda lo screening sono stati associati con il rischio percepito per la sindrome di Lynch. I partecipanti che temevano di essere portatori di una mutazione per la sindrome di Lynch avevano maggiori probabilità di voler essere sottoposti a screening per le condizioni genetiche (OR 1.94, 1.08–3.49). I partecipanti che hanno approvato maggiori benefici dello screening della sindrome di Lynch hanno maggiori probabilità di voler essere sottoposti a screening per le condizioni genetiche (OR 4,40, 2,56–7,57), ne hanno scoperto i rischi genetici (OR 4,18, 2,16–8,09), conoscono il rischio di CRC ereditario (OR 14,31) e capire perché hanno sviluppato il CRC (OR 2,25, 1,33–3,82). Al contrario, i partecipanti che hanno creato ulteriori barriere allo screening della sindrome di Lynch, avevano meno probabilità di voler essere sottoposti a screening per le condizioni genetiche (OR ,53, 0,37–0,77), ne scoprono i rischi genetici (OR 0,44, 0,27–0,73) e ne conoscono il rischio di CRC ereditario (OR 0,49 USD, 0,27– 0,89 USD). L'interesse per lo screening non era significativamente associato all'età, alla storia familiare o ad altre variabili demografiche o cliniche.</p>	<p>Basandosi sui dati survey di Hunter, il panel ritiene che ciascuno dei soggetti direttamente o indirettamente coinvolti nell'applicazione dell'intervento, probabilmente accetterebbe lo stesso.</p>
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> o No o Probabilmente no o Probabilmente si o Si o Varia o Non so 	<p>L'analisi di Belcross 2012 ha esplorato le questioni relative all'implementazione dello screening universale.</p> <p>Argomenti contro l'implementazione dello screening LS universale sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - considerare aspetti delle implicazioni sociali e a livello culturale del paziente nell'adozione dei test di tutti i casi CRC di nuova diagnosi - mancanza di conoscenze e competenze cliniche per i fornitori di cure primarie - diverse istituzioni hanno notato difficoltà con la logistica del protocollo <p>Lo sviluppo di protocolli di implementazione per lo screening LS universale richiederà collaborazioni significative tra i sistemi sanitari e le aziende sanitarie pubbliche, con strategie ed interventi mirati a più livelli in tutto il continuum sanitario.</p>	<p>il panel ritiene che l'evidenza di Belcross non sia direttamente applicabile al territorio Italiano. In assenza di studi di fattibilità dello screening della LS in Italia (che rimane una priorità della ricerca italiana), Il panel ritiene che l'implementazione dello screening universale sia probabilmente possibile anche grazie al sostegno della comunità scientifica e la richiesta di sostegno da parte delle Istituzioni nazionali e regionali</p>
--	---	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso

EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Lo screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con CRC

Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

Question 21: 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 generating

² Outcome from (small sample size (subgroup of patients))

³ Patients in stage II-IV

⁴ estimation based on variance of HR

⁵ operative bias due to lack of blinding

⁶ Estimation based on interim analysis (random high?)

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

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

Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

Question 22: 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):

Date:

Question 28 : An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months compared to the same regimen for 6 months for stage III colon cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Grothey A. N Engl J Med 2018;378:1177-88

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease-free survival												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious ^c	not serious	not serious ^d	none	1687/6424 (26.3%)	1576/6410 (24.6%)	HR 1.07 (1.00 to 1.15)	15 more per 1.000 (from 0 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of life (follow up: 12 months; assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status; Scale from: 1 to 7)												
1	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^f	serious ^g	none	916	913	-	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Diarrhea grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious ^d	none	251/4528 (5.5%)	403/4551 (8.9%)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	33 fewer per 1.000 (from 24 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Neuropathy grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious ^d	none	117/4603 (2.5%)	643/4642 (13.9%)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	114 fewer per 1.000 (from 108 fewer to 118 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Fatigue grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	not serious ^d	none	46/3195 (1.4%)	116/3200 (3.6%)	RR 0.40 (0.28 to 0.56)	22 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.

b. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.

c. I-squared<26%

d. All included studies did not reach the planned sample size

e. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.

f. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients

g. SCOT study did not reach the planned sample size

QUESITO 28: NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON IN STADIO III, È OPPORTUNO PROPORRE UN TRATTAMENTO ADIUVANTE A BASE DI OXALIPLATINO DELLA DURATA DI 3 ANZICHÉ 6?

POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da neoplasia del CRC stadio III
INTERVENTO:	chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino per 3 mesi
CONFRONTO:	la stessa chemioterapia per 6 mesi
ESITI PRINCIPALI:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrea grado ≥ 3 ; Neuropatia grado ≥ 3 ; Fatigue grado ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon in stadio III	10 votanti

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																														
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come piccolo nei pazienti con tumore del colon in stadio III</p> <table border="1" data-bbox="495 491 1615 1407"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with the same regimen for 6 months</th> <th>Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.07 (1.00 to 1.15)</td> <td rowspan="2">12834 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>246 per 1.000</td> <td>261 per 1.000 (246 to 277)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td>The mean quality of life was 0</td> <td>MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td>-</td> <td>1829 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{e,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td rowspan="2">9079 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>89 per 1.000</td> <td>56 per 1.000 (48 to 65)</td> </tr> <tr> <td>Neuropathy grade ≥ 3</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.18 (0.15 to 0.22)</td> <td rowspan="2">9245 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>139 per</td> <td>25 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}			246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g}		Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}			89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}			139 per	25 per 1.000	<p>7 votanti piccolo / 3 votano moderato</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																						
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																														
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}																																											
	246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)																																														
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g}																																											
Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}																																											
	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)																																														
Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}																																											
	139 per	25 per 1.000																																														

	1.000	(21 to 30)				
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d}	
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)				
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared < 26% c. All included studies did not reach the planned sample size d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients f. SCOT study did not reach the planned sample size</p> <p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pazineti con tumore del colon in stadio III						7 votano grandi 3 votano moderati	
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		Comments
		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.07 (1.00 to 1.15)	12834 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}			
	246 per 1.000	261 per 1.000 (246 to 277)						

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

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Abbiamo deciso di eseguire il downgrade per un elevato rischio detection e performance bias. Alcune dubbi ci sono causa della mancanza di informazioni sulla random sequence generation, allocation concealment, sulle perdite al follow-up e co-intervento. Uno studio (SCOT) ha incluso il cancro al retto e i pazienti ad alto rischio il stadio II, così abbiamo deciso di declassare QoL per indirettness</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Le preferenze dei soggetti per la remissione erano più alte rispetto a qualsiasi altro stato di salute e più basse per la il rischio di malattia progressiva metastatica. I valori delle preferenze sono stati influenzati negativamente dalla neuropatia associata alla chemioterapia adiuvante. I valori delle preferenze del paziente erano significativamente più elevati di quelli della popolazione generale. I pazienti che ricevono una terapia adiuvante possono "acquistare" più tempo di remissione, il che in media ritarda o potenzialmente evita la progressione della malattia metastatica; in altre parole, scambiano la disutilità associata al trattamento adiuvante con i guadagni associati alla remissione più lunga ed il ritardo della comparsa di metastasi. Le preferenze per la terapia adiuvante sono state maggiormente influenzate dalla grave neuropatia. I sintomi della neurotossicità possono spesso essere alleviati o fatti regredire dalla gestione "stop and go". Tuttavia, circa il 25% dei pazienti trattati con 5FU/LV e oxaliplatina sperimenta sintomi neurosensoriali da lievi a moderati nei 18 mesi o più dopo il trattamento. Pazienti consideravano la terapia adiuvante complicata da neuropatia grave e la comparsa di malattia metastatica altrettanto indesiderabili. Come previsto, sia i pazienti che i membri della comunità consideravano la malattia metastatica come il peggiore stato di salute. Sia i pazienti che i membri della comunità hanno generalmente valutato la qualità della vita elevata se associata alla remissione, ma non così alta quanto la salute degli altri membri della comunità; ciò è probabilmente dovuto alla paura della recidiva della malattia e ad alcuni effetti residui della chirurgia o della terapia iniziale (ad esempio, fatigue).</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi come incerto nei pazienti con tumore del colon in stadio III</p>	<p>6 votano come Non è in favore né dell'intervento né del confronto 4 votano come Probabilmente è in favore del confronto</p>

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		<p>10 votano all'unanimità</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		<p>10 votano all'unanimità</p>

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		10 votano all'unanimità

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ● (8)	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Negativa debole

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

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

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pazienti con tumore del colon in stadio III come incerto ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.

Author(s):

Date:

Question 29A: An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months compared to the same regimen for 6 months for pT4 and/or N2 colon cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Grothey A. N Engl J Med 2018;378:1177-88

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease-free survival												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious ^c	not serious	not serious ^d	none	1016/2634 (38.6%)	919/2622 (35.0%)	HR 1.12 (1.03 to 1.23)	33 more per 1.000 (from 8 more to 61 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of life (follow up: 12 months; assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status; Scale from: 1 to 7)												
1	randomised trials	serious ^e	not serious	serious ^{f,g}	serious ^h	none	916	913	-	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Diarrhea grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^g	not serious ^d	none	251/4528 (5.5%)	403/4551 (8.9%)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	33 fewer per 1.000 (from 24 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Neuropathy grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^g	not serious ^d	none	117/4603 (2.5%)	643/4642 (13.9%)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	114 fewer per 1.000 (from 108 fewer to 118 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Fatigue grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^g	not serious ^d	none	46/3195 (1.4%)	116/3200 (3.6%)	RR 0.40 (0.28 to 0.56)	22 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.

b. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.

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

QUESITO 29A: NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON PT4 E/O N2 (STADIO III AD ALTO RISCHIO), E' OPPORTUNO PROPORRE UN TRATTAMENTO ADIUVANTE A BASE DI OXALIPLATINO DELLA DURATA DI 3 ANZICHÉ 6?

POPOLAZIONE:	Pazienti affetti da CRC pT4 e/o N2
INTERVENTO:	chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino per 3 mesi
CONFRONTO:	la stessa chemioterapia per 6 mesi
ESITI PRINCIPALI:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrea grado ≥ 3 ; Neuropatia grado ≥ 3 ; Fatigue grado ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati (2) ○ Grandi (8) ○ Variano ○ Non so 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 6 mesi vs 3 mesi come importante nei pT4 e/o N2</p> <table border="1" data-bbox="504 464 1559 1401"> <thead> <tr> <th data-bbox="504 464 645 740">Outcomes</th> <th colspan="2" data-bbox="645 464 958 539">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="958 464 1077 740">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1077 464 1240 740">N° of participants (studies)</th> <th data-bbox="1240 464 1413 740">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1413 464 1559 740">Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="645 539 763 740">Risk with the same regimen for 6 months</th> <th data-bbox="763 539 958 740">Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="504 740 645 868">Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2" data-bbox="645 740 958 868">Study population 350 per 1.000 383 per 1.000 (359 to 412)</td> <td data-bbox="958 740 1077 868">HR 1.12 (1.03 to 1.23)</td> <td data-bbox="1077 740 1240 868">5256 (6 RCTs)^a</td> <td data-bbox="1240 740 1413 868">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 868 645 1230">Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td colspan="2" data-bbox="645 868 958 1230">The mean quality of life was 0 MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td data-bbox="958 868 1077 1230">-</td> <td data-bbox="1077 868 1240 1230">1829 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1240 868 1413 1230">⊕○○○ VERY LOW^{e,f,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1230 645 1353">Diarrhea grade >3</td> <td colspan="2" data-bbox="645 1230 958 1353">Study population 89 per 1.000 56 per 1.000 (48 to 65)</td> <td data-bbox="958 1230 1077 1353">RR 0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td data-bbox="1077 1230 1240 1353">9079 (6 RCTs)^a</td> <td data-bbox="1240 1230 1413 1353">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,f}</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1353 645 1401">Neuropathy</td> <td colspan="2" data-bbox="645 1353 958 1401">Study population</td> <td data-bbox="958 1353 1077 1401">RR 0.18</td> <td data-bbox="1077 1353 1240 1401">9245</td> <td data-bbox="1240 1353 1413 1401">⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					Disease-free survival (DFS)	Study population 350 per 1.000 383 per 1.000 (359 to 412)		HR 1.12 (1.03 to 1.23)	5256 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}		Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0 MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)		-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g,h}		Diarrhea grade >3	Study population 89 per 1.000 56 per 1.000 (48 to 65)		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,f}		Neuropathy	Study population		RR 0.18	9245	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																						
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																										
Disease-free survival (DFS)	Study population 350 per 1.000 383 per 1.000 (359 to 412)		HR 1.12 (1.03 to 1.23)	5256 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}																																							
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0 MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)		-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g,h}																																							
Diarrhea grade >3	Study population 89 per 1.000 56 per 1.000 (48 to 65)		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,f}																																							
Neuropathy	Study population		RR 0.18	9245	⊕⊕⊕○																																							

	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	(0.15 to 0.22)	(6 RCTs) ^a	MODERATE ^{c,d,f}	
Fatigue grade >3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,f}	
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)				
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.</p> <p>b. I-squared < 26%</p> <p>c. All included studies did not reach the planned sample size</p> <p>d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p> <p>e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients</p> <p>f. Results included patients other than pT4 and/or N2</p> <p>g. SCOT study did not reach the planned sample size</p> <p>h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati (7) ○ Piccoli (3) ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					
	Disease-free survival (DFS)	Study population 350 per 1.000	383 per 1.000 (359 to 412)	HR 1.12 (1.03 to 1.23)	5256 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d}		Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT4 e/o N2
	Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{e,f,g,h}		
	Diarrhea grade >3	Study population 89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,f}		
	Neuropathy	Study population 139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,f}		
Fatigue	Study population		RR 0.40	6395	⊕⊕⊕○			

	grade >3	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)	(0.28 to 0.56)	(6 RCTs) ^a	MODERATE ^{c,d,f}	
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.</p> <p>b. I-squared < 26%</p> <p>c. All included studies did not reach the planned sample size</p> <p>d. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p> <p>e. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients</p> <p>f. Results included patients other than pT4 and/or N2</p> <p>g. SCOT study did not reach the planned sample size</p> <p>h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>							

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Abbiamo deciso di eseguire il downgrade per un elevato rischio performance and detection bias.. Alcune dubbi ci sono causa della mancanza di informazioni sulla random sequence generation, allocation concealment,, sulle perdite al follow-up e co-intervento. Uno studio (SCOT) ha incluso il cancro al retto e i pazienti ad alto rischio in stadio II, così abbiamo deciso di declassare QoL per indirectness. Gli eventi avversi non sono stati declassati per indirectness a causa dell'inclusione di pazienti diversi da pT4 e/o N2 perché non si prevede che il profilo di tossicità cambi.</p>	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Le preferenze dei soggetti per la remissione erano più alte rispetto a qualsiasi altro stato di salute e più basse per il rischio di malattia progressiva metastatica. I valori delle preferenze sono stati influenzati negativamente dalla neuropatia associata alla chemioterapia adiuvante. I valori delle preferenze del paziente erano significativamente più elevati di quelli della popolazione generale. I pazienti che ricevono una terapia adiuvante possono "acquistare" più tempo di remissione, il che in media ritarda o potenzialmente evita la progressione della malattia metastatica; in altre parole, scambiano la disutilità associata al trattamento adiuvante con i guadagni associati alla remissione più lunga ed il ritardo della comparsa di metastasi. Le preferenze per la terapia adiuvante sono state maggiormente influenzate dalla grave neuropatia. I sintomi della neurotossicità possono spesso essere alleviati o fatti regredire dalla gestione "stop and go". Tuttavia, circa il 25% dei pazienti trattati con 5FU/LV e oxaliplatino sperimenta sintomi neurosensoriali da lievi a moderati nei 18 mesi o più dopo il trattamento. Pazienti consideravano la terapia adiuvante complicata da neuropatia grave e la comparsa di malattia metastatica come eventi altrettanto indesiderabili. Come previsto, sia i pazienti che i membri della comunità consideravano la malattia metastatica come il peggiore stato di salute. Sia i pazienti che i membri della comunità hanno generalmente valutato la qualità della vita elevata se associata alla remissione, ma non così alta quanto la salute degli altri membri della comunità; ciò è probabilmente dovuto alla paura della recidiva della malattia e ad alcuni effetti residui della chirurgia o della terapia iniziale (ad esempio, fatigue).</p>	Qual Life Res (2010) 19:391–400
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto (8) ○ Probabilmente è in favore del confronto (2) ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		

Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto (10) <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì (10) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì (10) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Negativa forte

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

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

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

Author(s):

Date:

Question 29B: An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months compared to the same regimen for 6 months for pT3N1 colon cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Grothey A. N Engl J Med 2018;378:1177-88

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease-free survival												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious ^c	not serious ^d	not serious ^e	none	657/3744 (17.5%)	656/3727 (17.6%)	HR 1.01 (0.90 to 1.12)	2 more per 1.000 (from 16 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of life (follow up: 12 months; assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status; Scale from: 1 to 7)												
1	randomised trials	serious ^f	not serious	serious ^{d,g}	serious ^h	none	916	913	-	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Diarrhea grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^d	not serious ^e	none	251/4528 (5.5%)	403/4551 (8.9%)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	33 fewer per 1.000 (from 24 fewer to 41 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Neuropathy grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^d	not serious ^e	none	117/4603 (2.5%)	643/4642 (13.9%)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	114 fewer per 1.000 (from 108 fewer to 118 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Fatigue grade ≥ 3												
6 ^a	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious ^d	not serious ^e	none	46/3195 (1.4%)	116/3200 (3.6%)	RR 0.40 (0.28 to 0.56)	22 fewer per 1.000 (from 16 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.

b. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.

-
- c. I-squared<26%
 - d. Results included patients with T1N1 or T2N1
 - e. All included studies did not reach the planned sample size
 - f. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.
 - g. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients
 - h. SCOT study did not reach the planned sample size

QUESITO 29B: NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON PT1-3N1, SENZA FATTORI DI RISCHIO, E' OPPORTUNO PROPORRE UN TRATTAMENTO ADIUVANTE A BASE DI OXALIPLATINO DELLA DURATA DI 3 ANZICHÉ 6?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da CRC pT1-3N1
INTERVENTO:	chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino per 3 mesi
CONFRONTO:	la stessa chemioterapia per 6 mesi
ESITI PRINCIPALI:	Disease-free survival; Quality of life; Diarrea grado ≥ 3 ; Neuropatia grado ≥ 3 ; Fatigue grado ≥ 3 ;
SETTING:	inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si (10) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli (1) ○ Moderati (8) ○ Grandi (1) ○ Variano ○ Non so 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT1-3N1</p> <table border="1" data-bbox="481 462 1630 1428"> <thead> <tr> <th data-bbox="481 462 649 718">Outcomes</th> <th colspan="2" data-bbox="649 462 996 542">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="996 462 1108 718">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1108 462 1276 718">N° of participants (studies)</th> <th data-bbox="1276 462 1467 718">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1467 462 1630 718">Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="649 542 772 718">Risk with the same regimen for 6 months</th> <th data-bbox="772 542 996 718">Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="481 718 649 837">Disease-free survival (DFS)</td> <td data-bbox="649 718 772 837">Study population 176 per 1.000</td> <td data-bbox="772 718 996 837">178 per 1.000 (160 to 195)</td> <td data-bbox="996 718 1108 837">HR 1.01 (0.90 to 1.12)</td> <td data-bbox="1108 718 1276 837">7471 (6 RCTs)^a</td> <td data-bbox="1276 718 1467 837">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d,e}</td> <td data-bbox="1467 718 1630 837"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 837 649 1173">Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months</td> <td data-bbox="649 837 772 1173">The mean quality of life was 0</td> <td data-bbox="772 837 996 1173">MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)</td> <td data-bbox="996 837 1108 1173">-</td> <td data-bbox="1108 837 1276 1173">1829 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1276 837 1467 1173">⊕○○○ VERY LOW^{c,f,g,h}</td> <td data-bbox="1467 837 1630 1173"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 1173 649 1292">Diarrhea grade ≥ 3</td> <td data-bbox="649 1173 772 1292">Study population 89 per 1.000</td> <td data-bbox="772 1173 996 1292">56 per 1.000 (48 to 65)</td> <td data-bbox="996 1173 1108 1292">RR 0.63 (0.54 to 0.73)</td> <td data-bbox="1108 1173 1276 1292">9079 (6 RCTs)^a</td> <td data-bbox="1276 1173 1467 1292">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td data-bbox="1467 1173 1630 1292"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 1292 649 1428">Neuropathy grade ≥ 3</td> <td data-bbox="649 1292 772 1428">Study population 139 per 1.000</td> <td data-bbox="772 1292 996 1428">25 per 1.000 (21 to 30)</td> <td data-bbox="996 1292 1108 1428">RR 0.18 (0.15 to 0.22)</td> <td data-bbox="1108 1292 1276 1428">9245 (6 RCTs)^a</td> <td data-bbox="1276 1292 1467 1428">⊕⊕⊕○ MODERATE^{c,d,e}</td> <td data-bbox="1467 1292 1630 1428"></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					Disease-free survival (DFS)	Study population 176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)	HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}		Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}		Diarrhea grade ≥ 3	Study population 89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		Neuropathy grade ≥ 3	Study population 139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																						
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																										
Disease-free survival (DFS)	Study population 176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)	HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}																																							
Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}																																							
Diarrhea grade ≥ 3	Study population 89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)	RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																							
Neuropathy grade ≥ 3	Study population 139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)	RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}																																							

Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)				
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared < 26% c. Results included patients with T1N1 or T2N1 d. All included studies did not reach the planned sample size e. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. f. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients g. SCOT study did not reach the planned sample size</p> <p>We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns raised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>						

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi (8) ○ Moderati (2) ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come importante nei pT1-3N1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with the same regimen for 6 months</th> <th>Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.01 (0.90 to 1.12)</td> <td rowspan="2">7471 (6 RCTs)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>176 per 1.000</td> <td>178 per 1.000 (160 to 195)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}			176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments											
	Risk with the same regimen for 6 months	Risk with an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																			
Disease-free survival (DFS)	Study population		HR 1.01 (0.90 to 1.12)	7471 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,c,d,e}																
	176 per 1.000	178 per 1.000 (160 to 195)																			

Quality of life (QoL) assessed with: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scale from: 1 to 7 follow up: 12 months	The mean quality of life was 0	MD 1.48 higher (0.19 lower to 3.14 higher)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,f,g,h}	
Diarrhea grade ≥ 3	Study population		RR 0.63 (0.54 to 0.73)	9079 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	
	89 per 1.000	56 per 1.000 (48 to 65)				
Neuropathy grade ≥ 3	Study population		RR 0.18 (0.15 to 0.22)	9245 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	
	139 per 1.000	25 per 1.000 (21 to 30)				
Fatigue grade ≥ 3	Study population		RR 0.40 (0.28 to 0.56)	6395 (6 RCTs) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{c,d,e}	
	36 per 1.000	14 per 1.000 (10 to 20)				
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. I-squared<26% c. Results included patients with T1N1 or T2N1 d. All included studies did not reach the planned sample size e. We decided to downgrade for high risk of performance bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention. f. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients g. SCOT study did not reach the planned sample size h. We decided to downgrade for high risk of performance and detection bias. Some concerns rised even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment, lost to follow-up and co-intervention.</p>						

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Molto bassa o Bassa o Moderata o Alta o Nessuno studio incluso 	<p>Abbiamo deciso di eseguire il downgrade per un elevato rischio performance and detection bias.. Alcune dubbi sorgono causa della mancanza di informazioni sulla random sequence generation, allocation concealment, sulle perdite al follow-up e co-intervento. Uno studio (SCOT) ha incluso il cancro al retto ed i pazienti ad alto rischio in stadio II, così abbiamo deciso di declassare QoL per indirectness. Gli eventi avversi non sono stati declassati per indirectness a causa dell'inclusione di pazienti diversi da pT1-3N1 perché non si prevede che il profilo di tossicità cambi.</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Importante incertezza o variabilità o Possibile importante incertezza o variabilità o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante o Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Le preferenze dei soggetti per la remissione erano più alte rispetto a qualsiasi altro stato di salute e più basse per il rischio di malattia progressiva metastatica. I valori delle preferenze sono stati influenzati negativamente dalla neuropatia associata alla chemioterapia adiuvante. I valori delle preferenze del paziente erano significativamente più elevati di quelli della popolazione generale. I pazienti che ricevono una terapia adiuvante possono "acquistare" più tempo di remissione, il che in media ritarda o potenzialmente evita la progressione della malattia metastatica; in altre parole, scambiano la disutilità associata al trattamento adiuvante con i guadagni associati alla remissione più lunga ed il ritardo della comparsa di metastasi. Le preferenze per la terapia adiuvante sono state maggiormente influenzate dalla grave neuropatia. I sintomi della neurotossicità possono spesso essere alleviati o fatti regredire dalla gestione "stop and go". Tuttavia, circa il 25% dei pazienti trattati con 5FU/LV e oxaliplatino sperimenta sintomi neurosensoriali da lievi a moderati nei 18 mesi o più dopo il trattamento. Pazienti consideravano la terapia adiuvante complicata da neuropatia grave e la comparsa di malattia metastatica come eventi altrettanto indesiderabili. Come previsto, sia i pazienti che i membri della comunità consideravano la malattia metastatica come il peggiore stato di salute. Sia i pazienti che i membri della comunità hanno generalmente valutato la qualità della vita elevata se associata alla remissione, ma non così alta quanto la salute degli altri membri della comunità; ciò è probabilmente dovuto alla paura della recidiva della malattia e ad alcuni effetti residui della chirurgia o della terapia iniziale (ad esempio, fatigue).</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento (10) <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Il panel ha valutato pertanto il bilancio benefico/danno a favore dei 3 mesi nei pT1-3N1	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto (10) <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si (10) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si (10) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ●	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	---	---	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Positiva debole

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

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

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



Author(s): MC, IM

Date: 2014-08-20

Question 36: Should chemotherapy after progression of disease be used for asymptomatic metastatic colorectal cancer?

Settings:

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotherapy after progression of disease	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - JCO 1992 (follow-up 12 months¹)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none	41/92 (44.6%)	56/90 (62.2%)	HR 0.78 (0.57 to 1.09)	9 fewer per 100 (from 20 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Price 2012												
1	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 months¹)												
1 ⁹	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none					⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - Price 2012 - not measured												
												CRITICAL
Quality of life - JCO 1992 - not measured												
												CRITICAL
Quality of life - Price 2012 - not measured												
												CRITICAL

¹ minimum observation follow-up

² Patients without instrumental evidence of progression and chemo-naive

³ Treatment schedule no more used in clinical practice

⁴ case series

⁵ The South Australian Registry of mCRC was reviewed

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

⁷ not assessable

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

⁹ data not usable

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

Author(s): MC, IM

Date:

Question 37A: Maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine compared to no maintenance therapy for metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy

Setting:

Bibliography: Koeberle, Annals of Oncology 26: 709–714, 2015 Simkens, Lancet 2015; 385:1843-52 Aparicio, JCO 2018 36:674-681 Hegewisch-Becker, Lancet Oncol 2015;16:1355-69

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	no maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: range 29 months to 54.9 months)												
4	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	serious ^c	not serious	none	643/810 (79.4%)	631/811 (77.8%)	HR 0.97 (0.87 to 1.09)	1 fewer per 100 (from 3 more to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival (follow up: range 29 months to 54.9 months)												
4	randomised trials	serious ^{a,d}	serious ^e	serious ^c	not serious	none	696/801 (86.9%)	797/807 (98.8%)	HR 0.62 (0.56 to 0.69)	5 fewer per 100 (from 4 fewer to 7 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Haematological toxicities - Haemorrhage (follow up: range 29 months to 54.9 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^f	none	3/534 (0.6%)	5/532 (0.9%)	RR 0.64 (0.17 to 2.48)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Haematological toxicity - Thrombosis (follow up: range 29 months to 54.9 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^f	none	25/534 (4.7%)	15/532 (2.8%)	RR 1.63 (0.88 to 3.02)	2 more per 100 (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non haematological toxicity - Hypertension (follow up: range 29 months to 54.9 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
4	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^f	none	95/812 (11.7%)	64/811 (7.9%)	RR 1.45 (1.08 to 1.94)	4 more per 100 (from 1 more to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non haematological toxicity - Proteinuria (follow up: range 29 months to 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^f	none	0/131 (0.0%)	0/131 (0.0%)	not estimable		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Non haematological toxicity - GI perforation (follow up: range 29 months to 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	no maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	serious ^c	serious ^f	none	1/289 (0.3%)	0/289 (0.0%)	RR 3.00 (0.12 to 73.09)	-- per -- (from -- to --)	 LOW	IMPORTANT
Quality of Life (follow up: range 48 months to 54.9 months)												
2	randomised trials	serious ^{a,g}	not serious	serious ^h	not serious	none	In CAIRO3 study authors stated that "baseline quality of life was similar between patients of the study groups apart from insomnia, which was higher in the observation group. During maintenance treatment, global quality of life (mean change 0.03, 95% CI -0.35 to 0.41), and functioning and symptom subscales of quality of life did not deteriorate. During observation, small but significant improvements were found for global quality of life (1.4, 0.8-2.1) and four functioning subscales. During observation or maintenance treatment, we noted a significant between-group difference in global quality of life of 4.2 points (95% CI 1.5-6.8), which is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant." In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."			 LOW	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up
- b. I-squared=29%
- c. Not in all included studies the maintenance therapy include fluoropyrimidine as requested by the clinical question
- d. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in three out of four studies
- e. I-squared=92%
- f. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval
- g. High risk of detection bias due to lack of blinding
- h. Maintenance therapy included Capecitabine other than Bevacizumab

QUESITO 37A: NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON-RETTO METASTATICO DOPO UN TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON CHEMIOTERAPIA E BEVACIZUMAB È INDICATO PROSEGUIRE CON UNA TERAPIA DI MANTENIMENTO CON BEVACIZUMAB E FLUOROPIRIMIDINE?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da CRC metastatico trattati in prima linea con chemioterapia contenente Bevacizumab e Fluoropirimidine
INTERVENTO:	mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine
CONFRONTO:	nessun mantenimento
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival ; Progression-free Survival ; Haematological toxicities - Haemorrhage ; Haematological toxicity - Thrombosis ; Non haematological toxicity - Hypertension; Non haematological toxicity - Proteinuria ; Non haematological toxicity - GI perforation; Quality of Life;
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta di una terapia di mantenimento con bevacizumab+fluoropirimidina vs osservazione	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli (6) ○ Moderati (6) ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>Non e' stato possibile dare una valutazione definitiva perche' il panel si e' diviso nella valutazione dell'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab+fluoropirimidine vs osservazione. In particolare 6 hanno votato l' impatto come piccolo considerando soprattutto l' OS, mentre gli altri 6 componenti lo hanno valutato come moderato considerando soprattutto la PFS</p> <table border="1" data-bbox="454 544 1677 1409"> <thead> <tr> <th data-bbox="454 544 645 767" rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2" data-bbox="645 544 1086 619">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="1086 544 1205 767" rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1205 544 1368 767" rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th data-bbox="1368 544 1532 767" rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1532 544 1677 767" rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th data-bbox="645 619 835 767">Risk with no maintenance therapy</th> <th data-bbox="835 619 1086 767">Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="454 767 645 948">Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months</td> <td data-bbox="645 767 835 948">Study population 76 per 100</td> <td data-bbox="835 767 1086 948">74 per 100 (68 to 84)</td> <td data-bbox="1086 767 1205 948">HR 0.96 (0.82 to 1.30)</td> <td data-bbox="1205 767 1368 948">871 (2 RCTs)</td> <td data-bbox="1368 767 1532 948">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b}</td> <td data-bbox="1532 767 1677 948"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 948 645 1150">Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months</td> <td data-bbox="645 948 835 1150">Study population 97 per 100</td> <td data-bbox="835 948 1086 1150">79 per 100 (75 to 84)</td> <td data-bbox="1086 948 1205 1150">HR 0.45 (0.39 to 0.52)</td> <td data-bbox="1205 948 1368 1150">858 (2 RCTs)</td> <td data-bbox="1368 948 1532 1150">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,c}</td> <td data-bbox="1532 948 1677 1150"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1150 645 1409">Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months</td> <td data-bbox="645 1150 835 1409">Study population 1 per 100</td> <td data-bbox="835 1150 1086 1409">0 per 100 (0 to 5)</td> <td data-bbox="1086 1150 1205 1409">RR 0.33 (0.01 to 8.12)</td> <td data-bbox="1205 1150 1368 1409">316 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1368 1150 1532 1409">⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,d}</td> <td data-bbox="1532 1150 1677 1409"></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 76 per 100	74 per 100 (68 to 84)	HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 97 per 100	79 per 100 (75 to 84)	HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}		Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	0 per 100 (0 to 5)	RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																						
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine																														
Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 76 per 100	74 per 100 (68 to 84)	HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}																											
Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 97 per 100	79 per 100 (75 to 84)	HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}																											
Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	0 per 100 (0 to 5)	RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}																											

	Haetological toxicity - Thrombosis assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 1.50 (0.25 to 8.86)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		1 per 100	2 per 100 (0 to 11)				
	Non haematological toxicity - Hypertension assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: range 17 months to 48 months	Study population		RR 1.42 (1.03 to 1.96)	873 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		12 per 100	17 per 100 (12 to 23)				
	Non haematological toxicity - Proteinuria - not measured	-	-	-	-	-	
Non haematological toxicity - GI perforation assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 3.00 (0.12 to 73.09)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)					
Quality of Life (QOL) follow up: median 48 months	In CAIRO3 study authors stated that "baseline quality of life was similar between patients of the study groups apart from insomnia, which was higher in the observation group. During		-	492 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^a		

	<p>maintenance treatment, global quality of life (mean change 0.03, 95% CI - 0.35 to 0.41), and functioning and symptom subscales of quality of life did not deteriorate. During observation, small but significant improvements were found for global quality of life (1.4, 0.8-2.1) and four functioning subscales. During observation or maintenance treatment, we noted a significant between-group difference in global quality of life of 4.2 points (95% CI 1.5-6.8), which is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant."</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> a. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up b. I-squared=50% c. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in Aio KRK 0207 d. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval 	

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Non e' stato possibile dare una valutazione perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere talmente bassa che il panel ha considerato il mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine come non tossico</p> <table border="1" data-bbox="454 518 1677 1383"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with no maintenance therapy</th> <th>Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months</td> <td>Study population 76 per 100</td> <td>74 per 100 (68 to 84)</td> <td>HR 0.96 (0.82 to 1.30)</td> <td>871 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months</td> <td>Study population 97 per 100</td> <td>79 per 100 (75 to 84)</td> <td>HR 0.45 (0.39 to 0.52)</td> <td>858 (2 RCTs)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months</td> <td>Study population 1 per 100</td> <td>0 per 100 (0 to 5)</td> <td>RR 0.33 (0.01 to 8.12)</td> <td>316 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,d}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 76 per 100	74 per 100 (68 to 84)	HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 97 per 100	79 per 100 (75 to 84)	HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}		Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	0 per 100 (0 to 5)	RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																						
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine																														
Overall Survival (OS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 76 per 100	74 per 100 (68 to 84)	HR 0.96 (0.82 to 1.30)	871 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}																											
Progression-free Survival (PFS) follow up: range 17 months to 48 months	Study population 97 per 100	79 per 100 (75 to 84)	HR 0.45 (0.39 to 0.52)	858 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,c}																											
Haetological toxicities - Haemorrhage assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population 1 per 100	0 per 100 (0 to 5)	RR 0.33 (0.01 to 8.12)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}																											

	Haetological toxicity - Thrombosis assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 1.50 (0.25 to 8.86)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		1 per 100	2 per 100 (0 to 11)				
	Non haematological toxicity - Hypertension assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: range 17 months to 48 months	Study population		RR 1.42 (1.03 to 1.96)	873 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}	
		12 per 100	17 per 100 (12 to 23)				
Non haematological toxicity - Proteinuria - not measured	-	-	-	-	-		
Non haematological toxicity - GI perforation assessed with: CTC-NCI version 3 follow up: median 17 months	Study population		RR 3.00 (0.12 to 73.09)	316 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,d}		
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)					

	<p>Quality of Life (QOL) follow up: median 48 months</p>	<p>In CAIRO3 study authors stated that "baseline quality of life was similar between patients of the study groups apart from insomnia, which was higher in the observation group. During maintenance treatment, global quality of life (mean change 0.03, 95% CI - 0.35 to 0.41), and functioning and symptom subscales of quality of life did not deteriorate. During observation, small but significant improvements were found for global quality of life (1.4, 0.8-2.1) and four functioning subscales. During observation or maintenance treatment, we noted a significant between-group difference in global quality of life of 4.2 points (95% CI 1.5-6.8), which is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant."</p>	<p>-</p>	<p>492 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕⊕○ MODERATE^a</p>		
<p>a. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up b. I-squared=50% c. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in Aio KRK 0207</p> <p>We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p>							

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto malefico.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante (12) 		

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento (12) <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno probabilmente a favore del mantenimento</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto (12) <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si (12) <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia 		

<input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si (12) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab + fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente.

Considerando le votazioni del panel: assenza di danno da parte del mantenimento e impatto moderato in termini di PFS e piccolo in termini di OS a favore del mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidina vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno probabilmente a favore del mantenimento e ha valutato la raccomandazione come positiva debole.

Author(s):

Date:

Question 37B: Maintenance therapy with bevacizumab alone compared to no maintenance therapy for metastatic colorectal cancer patients after first-line therapy with bevacizumab and chemotherapy

Setting: inpatients

Bibliography: Sakk 2013 Aio KRK 2014

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	maintenance therapy with bevacizumab alone	no maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: range 17 months to 54.9 months)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious	none	420/532 (78.9%)	392/532 (73.7%)	HR 1.00 (0.87 to 1.15)	0 fewer per 1,000 (from 48 more to 50 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
PFS (follow up: range 17 months to 54.9 months)												
3	randomised trials	serious ^{a,c}	serious ^d	not serious	not serious	none	494/529 (93.4%)	527/528 (99.8%)	HR 0.80 (0.71 to 0.91)	5 fewer per 1,000 (from 1 fewer to 10 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
hemorrhage grade ≥3 (follow up: range 17 months to 54.9 months)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	3/532 (0.6%)	5/532 (0.9%)	RR 0.65 (0.17 to 2.49)	3 fewer per 1,000 (from 8 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Thrombosis grade ≥3 (follow up: range 17 months to 54.9 months)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	23/532 (4.3%)	15/532 (2.8%)	RR 1.51 (0.81 to 2.81)	14 more per 1,000 (from 5 fewer to 51 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Hypertension grade ≥3 (follow up: range 17 months to 54.9 months)												
3	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	25/532 (4.7%)	15/532 (2.8%)	RR 1.55 (0.82 to 2.94)	16 more per 1,000 (from 5 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Proteinuria grade ≥3 (follow up: median 36.7 months)												
1	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	1/131 (0.8%)	1/131 (0.8%)	RR 1.00 (0.06 to 15.82)	0 fewer per 1,000 (from 7 fewer to 113 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
GI perforation grade ≥3 (follow up: range 17 months to 36.7 months)												

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	maintenance therapy with bevaczumab alone	no maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^e	none	0/287 (0.0%)	0/289 (0.0%)	not pooled	see comment	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
QoL (follow up: range 51.2 months to 54.9 months)												
1	randomised trials	serious ^{a,c}	not serious	not serious	not serious	none	In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."			⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up
- b. I-squared=15%
- c. High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies
- d. I-squared=48%
- e. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval

QUESITO 37B: NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL COLON-RETTO METASTATICO DOPO UN TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA CON CHEMIOTERAPIA E BEVACIZUMAB È INDICATO PROSEGUIRE CON UNA TERAPIA DI MANTENIMENTO CON SOLO BEVACIZUMAB?

POPOLAZIONE:	pazienti affetti da CRC metastatico trattati in prima linea con chemioterapia contenente Bevacizumab e Fluoropirimidine
INTERVENTO:	mantenimento con bevacizumab
CONFRONTO:	nessun mantenimento
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival ; Progression-free Survival ; Haematological toxicities - Haemorrhage ; Haematological toxicity - Thrombosis ; Non haematological toxicity - Hypertension; Non haematological toxicity - Proteinuria ; Non haematological toxicity - GI perforation; Quality of Life;
SETTING:	in patients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																						
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti (3) <input checked="" type="radio"/> Piccoli(8) <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo</p> <table border="1" data-bbox="481 486 1635 1404"> <thead> <tr> <th data-bbox="481 486 638 710">Outcomes</th> <th colspan="2" data-bbox="638 486 1041 558">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="1041 486 1153 710">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1153 486 1321 710">N° of participants (studies)</th> <th data-bbox="1321 486 1489 710">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1489 486 1635 710">Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="638 558 840 710">Risk with no maintenance therapy</th> <th data-bbox="840 558 1041 710">Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="481 710 638 893">Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2" data-bbox="638 710 1041 758">Study population</td> <td data-bbox="1041 710 1153 893" rowspan="2">HR 1.00 (0.87 to 1.15)</td> <td data-bbox="1153 710 1321 893" rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td data-bbox="1321 710 1489 893" rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td data-bbox="1489 710 1635 893" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="638 758 840 893">737 per 1.000</td> <td data-bbox="840 758 1041 893">737 per 1.000 (687 to 785)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 893 638 1045">PFS follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2" data-bbox="638 893 1041 941">Study population</td> <td data-bbox="1041 893 1153 1045" rowspan="2">HR 0.80 (0.71 to 0.91)</td> <td data-bbox="1153 893 1321 1045" rowspan="2">1057 (3 RCTs)</td> <td data-bbox="1321 893 1489 1045" rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{b,c,d}</td> <td data-bbox="1489 893 1635 1045" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="638 941 840 1045">998 per 1.000</td> <td data-bbox="840 941 1041 1045">993 per 1.000 (988 to 997)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 1045 638 1220">hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2" data-bbox="638 1045 1041 1093">Study population</td> <td data-bbox="1041 1045 1153 1220" rowspan="2">RR 0.65 (0.17 to 2.49)</td> <td data-bbox="1153 1045 1321 1220" rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td data-bbox="1321 1045 1489 1220" rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td data-bbox="1489 1045 1635 1220" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="638 1093 840 1220">9 per 1.000</td> <td data-bbox="840 1093 1041 1220">6 per 1.000 (2 to 23)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="481 1220 638 1404">Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2" data-bbox="638 1220 1041 1268">Study population</td> <td data-bbox="1041 1220 1153 1404" rowspan="2">RR 1.51 (0.81 to 2.81)</td> <td data-bbox="1153 1220 1321 1404" rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td data-bbox="1321 1220 1489 1404" rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td data-bbox="1489 1220 1635 1404" rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="638 1268 840 1404">28 per 1.000</td> <td data-bbox="840 1268 1041 1404">43 per 1.000 (23 to 79)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone					Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}			737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)	PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}			998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)	hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}			9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)	Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}			28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																																		
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevacizumab alone																																																						
Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}																																																			
	737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)																																																						
PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}																																																			
	998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)																																																						
hemorrhage grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																																			
	9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)																																																						
Thrombosis grade ≥3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																																			
	28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)																																																						

	Hypertension grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population 28 per 1.000	44 per 1.000 (23 to 83)	RR 1.55 (0.82 to 2.94)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	Proteinuria grade ≥ 3 follow up: median 36.7 months	Study population 8 per 1.000	8 per 1.000 (0 to 121)	RR 1.00 (0.06 to 15.82)	262 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months	Study population see comment	see comment	-	576 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months	In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."		-	335 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,d}	
<p>a. I-squared=15%</p> <p>b. Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up</p> <p>c. I-squared=48%</p> <p>d. High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies</p>							

We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																													
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>Non e' stato possibile dare una valutazione perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione</p> <table border="1" data-bbox="472 534 1653 1422"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with no maintenance therapy</th> <th>Risk with maintenance therapy with bevaczumab alone</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 1.00 (0.87 to 1.15)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>737 per 1.000</td> <td>737 per 1.000 (687 to 785)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.80 (0.71 to 0.91)</td> <td rowspan="2">1057 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>998 per 1.000</td> <td>993 per 1.000 (988 to 997)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">hemorrhage grade >=3 follow up: range 17 months to 54.9 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.65 (0.17 to 2.49)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>9 per 1.000</td> <td>6 per 1.000 (2 to 23)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Thrombosis grade >=3 follow up: range 17 months to</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 1.51 (0.81 to 2.81)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE^{b,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>28 per 1.000</td> <td>43 per 1.000 (23 to 79)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevaczumab alone	Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}		737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)	PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}		998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)	hemorrhage grade >=3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)	Thrombosis grade >=3 follow up: range 17 months to	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}		28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																					
	Risk with no maintenance therapy	Risk with maintenance therapy with bevaczumab alone																																													
Overall survival follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 1.00 (0.87 to 1.15)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{a,b}																																										
	737 per 1.000	737 per 1.000 (687 to 785)																																													
PFS follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		HR 0.80 (0.71 to 0.91)	1057 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,d}																																										
	998 per 1.000	993 per 1.000 (988 to 997)																																													
hemorrhage grade >=3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 0.65 (0.17 to 2.49)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																										
	9 per 1.000	6 per 1.000 (2 to 23)																																													
Thrombosis grade >=3 follow up: range 17 months to	Study population		RR 1.51 (0.81 to 2.81)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}																																										
	28 per 1.000	43 per 1.000 (23 to 79)																																													

54.9 months						
Hypertension grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 54.9 months	Study population		RR 1.55 (0.82 to 2.94)	1064 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	28 per 1.000	44 per 1.000 (23 to 83)				
Proteinuria grade ≥ 3 follow up: median 36.7 months	Study population		RR 1.00 (0.06 to 15.82)	262 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	8 per 1.000	8 per 1.000 (0 to 121)				
GI perforation grade ≥ 3 follow up: range 17 months to 36.7 months	Study population		-	576 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,e}	
	see comment	see comment				
QoL follow up: range 51.2 months to 54.9 months	In Aparicio 2018 authors stated that "no significant difference was observed between arms. The median time to QoL global degradation was 14.7 (95% CI, 11.9 to 18.1) months in the maintenance arm and 14.4 (95% CI, 12.7 to 19.4) months in the observation arm. It was 3.7 (95% CI, 2.3 to 5.2) months and 5.1 (95% CI, 3.6 to 8.0) months for the physical functional subscale and 19.8 (95% CI, 17.8 to 24.1) months and 21.5 (95% CI, 15.4 to 21.1) months for the asthenia subscale in the maintenance and observation arms, respectively."		-	335 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,d}	
<p>a. I-squared=15%</p> <p>b. Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up</p> <p>c. I-squared=48%</p>						

	<p>d. High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies</p> <p>We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p>	
--	---	--

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto maleficio. Qualche perplessità sulla valutazione dei rischi di bias nasce dalla mancanza di informazioni riguardo alla generazione della sequenza di random, al suo nascondimento e ai persi al follow-up. Inoltre, PFS e QoL sono stati ritenuti ad alto rischio di bias data la mancanza di cecità del valutatore dell'outcome</p>	

Valori

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante (12) 		

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto (7) <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto (5) <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Non possibile valutare l'impatto degli eventi avversi (vedi sopra). Sulla base però dell'impatto in termini di PFS e OS valutato dal panel come piccolo, il bilancio benefico/danno votato dal panel favorisce il non mantenimento	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto (12) <input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità <input type="radio"/> Migliora l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si (12) <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia 		

<input type="radio"/> Non so		
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si (12) <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabilmente importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente aumenta l'equità	Aumenta l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
---	--	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Negativa debole

Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere considerata come opzione di prima intenzione.

Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione come piccolo. Non e' stato possibile dare una valutazione sul danno perche' gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicita' e' risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione

Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio benefico/danno a favore del non mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.

Author(s): MC

Date: june 2017

Question 38: 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 _d (0.66 to 1.21)	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

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

Author(s): MC

Date: june 2017

Question 39 : 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							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-EGFR	bevacizumab in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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 _d (1.03 to 1.28)	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							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	anti-EGFR	bevacizumab in association with a doublet	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
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

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

QUESITO Cure palliative

QUESTION

Should the integration of early palliative care with oncology treatment VS. the “solo practice model” be recommended for patients with advanced/metastatic cancer?

POPOLAZIONE:

Pazienti con tumore avanzato o metastatico

INTERVENTO:

Cure palliative precoci integrate a trattamenti precoci

Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nelle fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato.

Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.

In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.

CONFRONTO:

solo practice model

ESITI PRINCIPALI:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life;
SETTING:	outpatients/inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	Nessuno dichiarato

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> SI <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	E'' prioritario diffondere su tutto il territorio nazionale un approccio integrato tra trattamenti antitumorali e cure palliative precoci, al fine di migliorare i sintomi, garantire il controllo del dolore, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicosociale, e assicurare la migliore qualita' della vita, a tutti i pazienti.	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with solo model	Risk with Early palliative care integrated with the oncology				
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}	
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a

- Irrilevanti
- Piccoli
- Moderati
- Grandi
- Varia
- Non so

	<p>moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017 c. In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. d. Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence. e. I²=67% f. Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness. g. Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer h. Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L i. Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014 j. Tattersall 2014 and Temel 2010 k. I²=92% l. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm 	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non so 		<p>Eventuali effetti indesiderati dell'applicazione del modello integrato non sono stati al momento investigati negli studi presenti in letteratura e pertanto non possono essere valutati ma andranno monitorati.</p> <p>Basandosi sull'esperienza personale il gruppo ritiene che il controllo dei sintomi costituisce un elemento fondamentale per migliorare la qualità della vita dei pazienti e va pertanto perseguito. inoltre ove già applicato; tale modello ha ricevuto consensi positivi da parte dei pazienti.</p>

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da rischi di bias e eterogeneità.	

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 		<p>Mantenere la migliore qualità della vita e' l'obiettivo principale per il paziente in fase avanzata di malattia:</p> <p>Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti:</p>
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce né il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Non so 	<p>Al momento le prove disponibili supportano una precoce integrazione delle cure palliative con le terapie oncologiche in pazienti con tumore del polmone non microcitoma, e tumori del tratto gastrointestinale.</p> <p>La mancata evidenza del vantaggio del modello integrato in alcuni studi randomizzati che hanno incluso altre patologie oncologiche, può essere dovuta a:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. limiti metodologici degli studi stessi; 2. timing scelto per valutare la differenza in qol nei due bracci (troppo precoce), 3. disegno statistico, 4. uso di scale diverse per la valutazione della qol ed intensità dei sintomi 5. disomogeneità della popolazione studiata con tipi diversi di tumori, disponibilità di trattamenti attivi, e storie naturali molto variabili 6. competenze degli oncologi nel controllo dei sintomi (buon controllo dei sintomi ottenuto nei bracci di controllo "solo practice model"). 	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Risparmi elevati <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna prova trovata	<p>Si puo' ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilita' dei servizi di cure palliative in prossimita' ed integrazione con le u.o.c. di oncologia e radioterapia e per la formazione del personale, la revisione dei percorsi organizzativi-assistenziali, e l'attivazione di ambulatori dedicati.</p> <p>Nel medio e lungo termine si puo' tuttavì prevedere che l'attivazione sistematica delle cure palliative precoci e simultanee, possa ridurre il numero di accessi in ps, i ricoveri ospedalieri e la loro durata, i trattamenti oncologici a fine vita, aumentando l'accesso precoce alle cure palliative domiciliari e agli hospice, e di conseguenza riducendo i costi sia dell'assistenza, che della spesa farmaceutica.</p> <p>Negli ospedali di piccole dimensioni probabilmente il modello "embedded" puo' risultare applicabile con piu' difficolta' sia per l'allocazione delle risorse che degli spazi dedicati al team interdisciplinare di cure palliative.</p>

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		<p>Al momento non ci sono studi che abbiano valutato questo specifico aspetto.</p> <p>Sulla base dell'esperienza consolidata delle cure palliative in fase terminale di malattia, e' noto che i costi delle cure palliative sono inferiori rispetto all'ospedalizzazione del paziente e che il modello integrato garantisce una continuita' assistenziale al paziente oncologico. di conseguenza dovrebbe ridurre i costi dell'assistenza dei pazienti in fase avanzata-metastatica.</p> <p>Anche dal punto di vista organizzativo il modello integrato, accreditato da esmo, una volta attivato, dovrebbe risultare anche economicamente vantaggioso.</p>
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' a favore del confronto ○ Probabilmente a favore del confronto ○ Non favorisce nè il confronto né l'intervento ● Probabilmente favorisce l'intervento ○ E' a favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	La valutazione costo-efficacia del modello proposto richiede studi ad hoc (in corso).	I vantaggi a lungo termine per i pazienti e l'organizzazione superano i costi diretti iniziali richiesti per attivare il modello di integrazione

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input checked="" type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna prova trovata	<p>L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizzi l'integrazione tra le cure palliative precoci e le terapie oncologiche), renderà omogeneo ed accessibile a tutti un servizio attualmente disponibile solo in alcuni centri.</p> <p>Esiste oggi infatti una disparità nelle varie regioni italiane. benché l'Italia detenga il maggior numero di centri accreditati esmo (42), la maggior parte di questi è concentrata al centro-nord.</p> <p>L'equità dell'offerta di cure palliative precoci e simultanee sarà raggiunta quando su tutto il territorio nazionale sarà attuato il modello integrato.</p>

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì 	Nessuna prova trovata	Dalle singole esperienze si evince una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di servizio. l'ambulatorio integrato consente di sostenere ed aiutare il paziente nelle

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Non so 		<p>scelte terapeutiche e nella programmazione del percorso di cura, verificare e rafforzare la consapevolezza dello stato di malattia, accompagnare il paziente e la famiglia nell'accettazione della fase avanzata, consente inoltre una gestione flessibile del malato e dei suoi bisogni, con appropriati obiettivi in ogni singola situazione attraverso la valutazione, pianificazione, coordinamento, monitoraggio, selezione delle opzioni di cura e dei servizi.</p> <p>Le cure palliative precoci hanno inoltre dimostrato un impatto positivo anche sui caregivers, migliorando la qualità della vita, diminuendo i sintomi depressivi e consentendo un mantenimento della loro vitalità e funzionalità sociale.</p> <p>E' indispensabile la disponibilita' degli oncologi e dei radioterapisti a condividere il percorso di cura con il team di cure palliative, e a farsi promotori della attuazione del modello integrato.</p>
<p>Fattibilità</p> <p>E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	Nessuna prova trovata	<p>L'attuazione' di un ambulatorio integrato e' indispensabile per condividere il percorso di cura e le scelte decisionali integrato tra oncologo e team di cure palliative .</p> <p>Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. e' auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure</p>

		<p>palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radioterapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati.</p> <p>E' altrettanto importante che l'oncologo medico, in assenza della disponibilità di un team di cure palliative in prossimità dell'u.o. di oncologia, continui in proprio, o tramite consulenze esterne, ad assicurare al paziente un adeguato controllo dei sintomi, del dolore, e di tutti gli altri aspetti che garantiscono la migliore QOL.</p>
--	--	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so

	GIUDIZI						
			irrilevanti				
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
---	---	--	--

OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE :RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE.

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE : RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE.

CONCLUSIONI

Raccomandazione

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, **OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE).**

OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (**RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE**)

Giustificazioni

Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio sui parametri della qualità della vita dei pazienti in fase metastatica, di un approccio di cure palliative precoci e simultanee (concomitanti alle terapie oncologiche attive), specie nei pazienti con tumore del polmone non microcitoma (nsclc) e in pazienti con tumore del tratto gastrointestinale.

Sulla base di questi studi, le linee guida internazionali (in particolare asco, esmo, nccn, e documento aiom-sicp), raccomandano una valutazione precoce del paziente in fase metastatica, in trattamento oncologico attivo, da parte di un team di cure palliative, sebbene al momento la letteratura non ne confermi il vantaggio per tutti i tipi di tumore.

Considerazioni su sottogruppi

E' necessario promuovere la diffusione del modello integrato ed i conseguenti percorsi e ambulatori condivisi, al fine di garantire a tutti i pazienti oncologici in fase metastatica, su tutto il territorio nazionale la migliore qualità della vita.

Considerazione sull'implementazione

Rimane da definire quando avviare il paziente alle cure palliative precoci. secondo il documento aiom-sicp, l'avvio del paziente deve considerare soprattutto l'attesa di vita (in particolare è importante chiedersi: "saresti sorpreso se il paziente morisse entro 12 mesi?", se la domanda è no, questo è da solo un motivo valido per considerare il paziente candidabile alle cure palliative precoci e simultanee) il p.s., la presenza e intensità di sintomi, problemi psicologici o sociali, le prospettive di trattamento, età e presenza o meno di caregiver (consensus document of the italian association of medical oncology and the italian society of palliative care, on early palliative care. corsi d et al. tumori 2018, august 29 doi:101177/0300891618792478).

Compito delle cure palliative precoci è infatti : 1) controllo dei sintomi, del dolore, di problemi nutrizionali ; 2) discutere delle prospettive di cura e del realistico beneficio atteso; 3) affrontare il tema della prognosi; 4) costruire una relazione con il paziente ed i familiari per la presa in carico nel fine vita ; 5) valutare i desideri di fine vita; 6) coordinare altri eventuali figure che intervengono nel percorso di cura; 7) indirizzare il paziente, ove necessario, ad altri servizi (es. nucleo di cure palliative territoriali).

Monitoraggio e valutazioni

AIOM si impegna a monitorare l'implementazione e diffusione del modello integrato attraverso la verifica dell'accreditamento dei centri di oncologia al programma esmo, ed il riaccreditamento dei centri già accreditati.

L'efficacia del modello integrato, una volta diffuso a livello nazionale, potrà essere valutata attraverso survey ad hoc, e questionari da distribuire ai pazienti per valutarne anche l'indice di gradimento e di soddisfazione rispetto ai bisogni.

Priorità per la ricerca

E' auspicabile promuovere ulteriori studi prospettici che implementino le prove scientifiche al momento ancora molto scarse in questo settore.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1_ Per la popolazione a rischio medio per età è raccomandabile aderire ad un programma di screening organizzato allo scopo di ridurre la mortalità per CRC?

Q2_ I pazienti affetti da patologie benigne a rischio aumentato di sviluppare CRC (adenomi o colopatie infiammatorie) dovrebbero seguire programmi di sorveglianza?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((("Colorectal Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/mortality"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) OR ("Colorectal Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer" [Title/Abstract])))) AND ((("faecal occult blood" [Text Word] OR sigmoidoscopy [Text Word] OR colonoscopy [Text Word])) AND (screening [Text Word] OR surveillance [Text Word]))

Records: 9615

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal tumor'/exp/mj

#2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer':de,ti,ab

#4 ('faecal occult blood' OR sigmoidoscopy OR colonoscopy) NEAR/9 (surveillance OR screening)

#3 #1 OR #2

#5 #3 AND #4

#6 #3 AND #4 AND [embase]/lim

#7 #3 AND #4 AND [embase]/lim AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)

Records: 4534

selezionati 4 records

Q3_ I pazienti affetti da CRC e sospetti portatori di Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC (SPE-CRC) dovrebbero essere inviati dall'oncologo in consulenza genetica?

Q4_ In base a quali criteri di sospetto andrebbe inviato in consulenza genetica il paziente con CRC?

Q5_ Lo screening universale della sindrome di Lynch dovrebbe essere eseguito per tutti i casi CRC?

Q6_ L'oncologo dovrebbe concordare con il genetista di riferimento criteri più specifici di invio in consulenza genetica?

Q7_ Come dovrebbe l'oncologo raccogliere la storia familiare oncologica?

Q8_ Quando l'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica il paziente con sospetta SPE-CRC?

Q9_ Per i pazienti affetti da SPE-CRC e sopravvissuti al primo CRC l'oncologo dovrebbe proporre un follow-up ed indicazioni preventive diverse rispetto ai casi sporadici?

Q10_ Per il paziente con CRC 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

(((((("Colorectal Neoplasms/genetics"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/pathology"[Mesh]))) OR ("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis"[Mesh]) OR ("Adenomatous Polyposis Coli/genetics"[Mesh] OR "Adenomatous Polyposis Coli/pathology"[Mesh]))) OR ("Adenomatous Polypos* Colus"[Text Word] OR "Familial Polypos* Syndrome*"[Text Word] OR "Familial Adenomatous Polypos* Coli"[Text Word] OR "Adenomatous Polypos* of the Colon"[Text Word] OR "Familial Adenomatous Polypos*"[Text Word] OR "Familial Polypos* Coli"[Text Word] OR "Familial Multiple Polypos*"[Text Word] OR "familial Polypos* of the colon "[Text Word] OR "hereditary Polypos* Col* "[Text Word] OR "familial multiple Polypos* syndrome "[Text Word] OR "myh-associated Polypos* "[Text Word] OR "myh associated Polypos* "[Text Word] OR "map associated Polypos* "[Text Word] OR "Polypos* Col* "[Text Word] OR "familial polyposis Col* "[Text Word] OR "familial intestinal Polypos* "[Text Word] OR "adenomatous intestinal Polypos* "[Text Word] OR "attenuated familial adenomatous polypos* "[Text Word])) OR (" syndrome de lynch "[Text Word] OR " hnpcc "[Text Word] OR " hereditary non polyposis colorectal cancer "[Text Word] OR " hereditary nonpolyposis colorectal cancer "[Text Word] OR " lynch syndrome "[Text Word] OR " hereditary colorectal cancer "[Text Word] OR " hereditary colorectal cancer syndrome* text word))) AND ("mutation test*"[Text Word] OR "genetic counseling"[Text Word] AND test*"[Text Word] OR "screening program*"[Text Word] OR "universal microsatellite instability"[Text Word] AND "immunohistochemistry screening"[Text Word] OR "Virtual chromoendoscopy (I-SCAN)"[Text Word] OR "I-SCAN"[Text Word] OR "Molecular Biomarker*"[Text Word] OR "Molecular test*"[Text Word] OR "gene mutation*"[Text Word] OR "universal screening"[Text Word])

Records: 1059

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal tumor'/exp/mj

#2 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer'/exp/mj OR 'adenomatous polyp'/exp/mj

#3 'sindrome di lynch' OR 'hnpcc' OR 'hereditary-non-polyposis-colorectal- cancer' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer' OR 'lynch syndrome' OR 'hereditary colorectal cancer' OR 'hereditary colorectal cancer syndrome*' OR 'adenomatous polypos* colus' OR 'familial polypos* syndrome*' OR 'familial adenomatous polypos* coli' OR 'adenomatous polypos* of the colon' OR 'familial adenomatous polypos*' OR 'familial polypos* coli' OR 'familial multiple polypos*' OR 'familial polypos* of the colon' OR 'hereditary polypos* col*' OR 'familial multiple polypos* syndrome' OR 'myh-associated polypos*' OR 'myh associated polypos*' OR 'map associated polypos*' OR 'polypos* col*' OR 'familial polyposis col*' OR 'familial intestinal polypos*' OR 'adenomatous intestinal polypos*' OR 'attenuated familial adenomatous polypos*':de,ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'mutation test*' OR 'genetic counseling and test*' OR 'screening program*' OR 'universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening' OR 'virtual chromoendoscopy (i-scan)' OR 'i-scan' OR 'molecular biomarker*' OR 'molecular test*' OR 'gene mutation*' OR 'universal screening':de,ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 #4 AND #5 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [embase]/lim

Records: 3889

selezionati 5 records

Capitolo 4: Gruppo multidisciplinare

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND (((("Patient Care Team/organization and administration"[Mesh] OR "Patient Care Team/standards"[Mesh]))) OR ("quality assurance"[Text Word] OR "multidisciplinary cancer care"[Text Word] OR "multidisciplinary team working "[Text Word]))) AND guideline[Publication Type]

Records: 27

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj

#2 'patient care'/exp/mj

#3 'quality assurance' OR 'multidisciplinary cancer care' OR 'multidisciplinary team working':de,ti,ab

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4

#6 #1 AND #4 AND [review]/lim

#7 'practice guideline'

#8 #5 AND #7

Records: 98

Selezionati 3 records**Capitolo 5: Diagnosi clinica****MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)**

((((((("Colorectal Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh]))) OR ((("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]))) AND ("Population Surveillance/methods"[Mesh] OR (((Screening OR surveillance)) AND "early detection")))) AND (guideline[Publication Type] OR "practice guideline"[Publication Type])

Records: 92

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj

#2 screening OR surveillance:de,ti,ab

#3 'practice guideline' OR guideline:ti,ab

#4 #1 AND #2 AND #3

Records: 1557

Selezionati 2 records

Capitolo 6: Valutazione pretrattamento

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) AND (Metastas* OR "neoplasm metastas*" OR "tumo* metastas*" OR "cancer metastas*")))) AND (((("Positron-Emission Tomography"[Mesh]) OR "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh]) OR "Magnetic Resonance Spectroscopy"[Mesh])) OR ("Positron Emission Tomography"[Title/Abstract] OR "PET Scan*"[Title/Abstract] OR "Magnetic Resonance"[Title/Abstract] OR CAT[Title/Abstract] OR "computed axial tomography"[Title/Abstract] OR "CAT Scan*"[Title/Abstract] OR "Tomography, X-Ray Computerized"[Title/Abstract] OR "MR imaging"[Title/Abstract]))

Records: 1024

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj

#2 'positron emission tomography' OR 'pet scan*' OR 'magnetic resonance' OR cat OR 'computed axial tomography' OR 'cat scan*' OR 'tomography, x-ray computerized':de,ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 809

Selezionati 2 records

Q11_E' indicata una preparazione intestinale all'intervento chirurgico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((("Colorectal Surgery"[Mesh]) OR (colon or bowel or intestin*))) AND prepara*[Text Word])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 5765

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ((colon OR bowel OR intestin) NEAR/9 (prepara* OR 'mechemical preparation')) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 1565

Selezionati 2 records

Q12_E' indicata la profilassi per TVP ed embolia polmonare nei pazienti operati per neoplasia colorettales?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((("Thromboembolism/epidemiology"[Mesh] OR "Thromboembolism/mortality"[Mesh] OR "Thromboembolism/prevention and control"[Mesh]))) OR ("venous thromboembolism"[Text Word] OR thromboembolism[Text Word] OR thromboprophylaxis[Text Word])) AND ((("Heparin, Low-Molecular-Weight/adverse effects"[Mesh] OR "Heparin, Low-Molecular-Weight/therapeutic use"[Mesh])) OR ("Heparin/adverse effects"[Mesh] OR "Heparin/therapeutic use"[Mesh]))) OR (Heparin OR "Heparin Low Molecular Weight" OR "low molecular weight heparin")) AND (("major abdominal surgery"[Text Word] OR "maj*or abdominal surgery"[Text Word] OR "abdominal surgery"[Text Word] OR "pelvic surgery"[Text Word]))

Records: 151

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'thromboembolism'/exp/mj
 #2 'venous thromboembolism' OR thromboembolism OR thromboprophylaxis:de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #5 'heparin'/exp/mj
 #4 'low molecular weight heparin'/exp/mj
 #6 #4 OR #5
 #7 heparin OR 'heparin low molecular weight' OR 'low molecular weight heparin':de,ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #3 AND #8
 #10 'major abdominal surgery' OR 'majior abdominal surgery' OR 'abdominal surgery' OR 'pelvic surgery':de,ti,ab
 #11 ('major abdominal' OR 'majior abdominal' OR 'abdominal' OR 'pelvic') NEAR/8 'surgery'
 #12 #9 AND #10
 #13 ('major abdominal' OR 'majior abdominal' OR 'abdominal' OR 'pelvic') NEXT/5 'surgery'
 #14 #9 AND #13
 #15 #9 AND #13 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 117

Selezionati 2 records

Q13_E' indicata una profilassi antibiotica di breve durata nei pazienti operati per neoplasia colorettales?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

(((((("Perioperative Care"[Mesh]) OR "Postoperative Care"[Mesh])])))) AND ((("colorectal"[Text Word] OR colon[Text Word])) AND surgery[Text Word])

Records: 1361

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'perioperative period'/exp/mj

#2 'postoperative period'/exp/mj

#3 #1 OR #2

#4 (colorectal OR colon) NEAR/4 surgery

#5 #3 AND #4

Records: 1313

Selezionati 4 records

Q14_ Un'eventuale posizionamento di stomia deve essere valutata preoperatoriamente?

Q15_ I punti chiave della radicalità oncologica della chirurgia coloretale sono codificati?

Q16_ La definizione di adenoma coloretale implica dei criteri ben codificati?

Q17_ Sono definiti dei criteri di indicazione e scelta del trattamento chirurgico dell'adenoma cancerizzato?

Q18_ La chirurgia radicale dei tumori del colon si fonda su criteri anatomici ormai ritenuti standard?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((('mesocolon'[Text Word] OR 'mesocolic resection'[Text Word] OR 'total mesocolic resection'[Text Word] OR 'standardised colonic resection'[Text Word] OR 'extended lymphadenectomy'[Text Word] OR 'extended lymph node resection'[Text Word] OR 'D3 resection'[Text Word])) OR ("rectum surgically"[Text Word] OR "rectal cancer"[Text Word] OR "mesorectal excision"[Text Word])))) AND (surg*[Text Word] OR resection[Text Word] OR excision[Text Word])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 5820

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'mesocolon' OR 'mesocolic resection' OR 'total mesocolic resection' OR 'standardised colonic resection' OR 'extended lymphadenectomy' OR 'extended lymph node resection' OR 'd3 resection' OR 'rectum surgically' OR 'rectal cancer' OR 'mesorectal excision':de,ti,ab

#2 surg* OR resection OR excision:de,ti,ab

#3 #1 AND #2

#4 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#5 #3 AND #4

#6 #3 AND #4 AND [embase]/lim

Records: 3385

Selezionati 10 records

Q19_ La chemioterapia adiuvante è indicata nei tumori del colon in stadio I?

**opinione espressa dal panel*

Q20_ La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?

Q21_ Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con instabilità microsatellitare è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

Q22_ Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con stabilità dei microsatelliti è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

Q23_ Nei pazienti con tumore del colon in stadio III e buon PS quale è il regime di prima scelta da utilizzare come chemioterapia adiuvante?

Q24_ Nei pazienti con tumore del colon in stadio III a basso rischio (IIIA) oppure nei pazienti stadio III e ridotto PS e/o anziani, una monoterapia con fluoropirimidina può rappresentare una valida opzione?

Q25_ E' raccomandabile iniziare la chemioterapia adiuvante entro le 8 settimane dall'intervento chirurgico?

Q26_ Nel setting adiuvante, è indicato l'utilizzo di farmaci biologici (antiangiogenetici e/o anti-EGFR)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

(((((("Colonic Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer*"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract])))]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR ("stage III"[Text Word] OR "stage II"[Text Word] OR "stage I"[Text Word]))) AND (((("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "adjuvant chemotherapy" [Text Word]) OR (((("Oxaliplatin"[Mesh]) OR "Fluorouracil"[Mesh]) OR "Leucovorin"[Mesh]) OR "Levamisole"[Mesh])) OR ("5-FU/LV" [Text Word] OR "5-fluorouracil (5-FU)"[Text Word] OR leucovorin[Text Word] OR "Folinic Acid"[Text Word] OR "LV5FU2"[Text Word] OR Capecitabine[Text Word] OR FLOX[Text Word] OR "5-FU/LV+oxaliplatin" [Text Word] OR "mFOLFOX6"[Text Word] OR "FOLFOX4" [Text Word] OR oxaliplatin [Text Word] OR Eloxatin[Text Word] OR levamisole[Text Word] OR Adrucil[Text Word] OR Carac[Text Word] OR Efuld*[Text Word]))))

Records: 4145

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal tumor'/exp/mj
 #2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'cancer staging'/exp/mj
 #5 'stage iii' OR 'stage ii' OR 'stage i':de,ab,ti
 #6 #4 OR #5
 #7 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #8 'oxaliplatin'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj OR 'folinic acid'/exp/mj OR 'levamisole'/exp/mj
 #9 'oxaliplatin' OR 'fluorouracil' OR 'leucovorin' OR 'levamisole' OR '5-fu/lv' OR '5-fluorouracil (5-fu)' OR leucovorin OR 'folinic acid' OR 'lv5fu2' OR capecitabine OR flox OR '5-fu/lv+oxaliplatin' OR 'mfolfox6' OR 'folfox4' OR oxaliplatin OR eloxatin OR levamisole OR adrucil OR carac OR efud*:de,ti,ab
 #10 #7 OR #8 OR #9
 #11 #3 AND #6 AND #10
Records: 2957

Selezionati 22 records**Q27_E' indicata la valutazione di RAS e BRAF nel setting adiuvante?**

**opinione espressa dal panel*

Q28_Nei pazienti con tumore del colon in stadio III, è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

Q29a_ Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

Q29b_ Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, e' opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((("Colonic Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer*"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract])))]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (((("stage III"[Text Word] OR pT4 N2[Text Word] OR pT1 N1[Text Word] OR OR pT2 N1[Text Word] OR pT3 N1[Text Word]))) AND (((("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "oxaliplatin"[Supplementary Concept]) OR ("adjuvant chemotherapy"[Title/Abstract] OR "oxaliplatin"[Title/Abstract]))) AND (((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))))

Records: 2391

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj
 #2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'cancer staging'/exp/mj
 #5 'stage iii' OR 'pt4 n2' OR 'pt1 n1' OR 'pt2 n1' OR 'pt3 n1':de,ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'oxaliplatin'/exp/mj OR 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #8 'oxaliplatin' OR 'adjuvant chemotherapy':de,ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9
 #11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #12 #10 AND #11

Records: 569

Selezionati 3 records

Q30_L'utilizzo di un programma di follow-up "intensivo" è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti

Q31_ 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 ?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((((((("Colorectal Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer*[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract])))])))))) AND ((("CEA test"[Title/Abstract] OR "Carcinoembryonic Antigen"[Title/Abstract] OR "CEA marker"[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Clinical Trial" [Publication Type] OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 874

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ('colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer') NEAR/9 ('cea test' OR 'carcinoembryonic antigen' OR 'cea marker')

#2 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#1 AND #2

Records: 192

Selezionati 11 records

Q32_ 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((((((((((((((("Colorectal Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer" [Title/Abstract] OR "Colon Cancer*" [Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm" [Title/Abstract] OR "Cancer of Colon" [Title/Abstract] OR "Colonic Cancer" [Title/Abstract])))])))])))]))) AND surgery [Text Word])) AND (("Colonoscopy/standards" [Mesh]) OR "Colonography, Computed Tomographic/standards" [Mesh]))

Records: 87

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ('colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer') NEAR/9 'surgery'

#2 'colonoscopy'/exp/mj OR 'computed tomographic colonography'/exp/mj

#3 #1 AND #2

Records: 980

Selezionati 3 records

Q33_ 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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh])) OR ("Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Secondary Prevention/methods"[Mesh]) OR ("computed tomography scan"[Text Word] OR "CT Scan"[Text Word] OR "CAT scan"[Text Word]))) AND (((("follow up"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word]))

Records: 227

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ('colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer') NEAR/9 'surgery'

#2 'computed tomography scan' OR 'ct scan' OR 'cat scan':de,ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 581

Selezionati 5 records

Q34_ Nei pazienti con tumore del colon-retto operati vi è indicazione a utilizzare la FDG-PET nel programma di follow-up?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh])) OR ("Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Secondary Prevention/methods"[Mesh]) OR ("18fluorodeoxyglucose positron emission tomography"[Text Word] OR "FDG-PET"[Text Word] OR "18FDG-PET"[Text Word]))) AND (((("follow up"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word]))

Records: 197

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ('colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer') NEAR/9 'surgery'

#2 '18fluorodeoxyglucose positron emission tomography' OR 'fdg-pet' OR '18fdg-pet':de,ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 328

Selezionati 1 record

Q35_Nei pazienti “cancer survivors” per un tumore del colon è indicato il mantenimento di un corretto stile di vita?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

(((((“Colorectal Neoplasms/physiopathology”[Mesh]) OR ((“Colorectal Tumor*”[Title/Abstract] OR “Colorectal Carcinoma*”[Title/Abstract] OR “Colorectal Cancer”[Title/Abstract] OR “Colon Cancer*”[Title/Abstract] OR “Colon Neoplasm”[Title/Abstract] OR “Cancer of Colon”[Title/Abstract] OR “Colonic Cancer”[Title/Abstract])))]))) AND ((“Survivors”[Mesh]) OR ((Survivor*[Title/Abstract] OR “Long-Term Survivors”[Title/Abstract] OR “Long-Term Survivor”[Title/Abstract]))) AND (((“Motor Activity”[Mesh:NoExp])) OR (“Life Style”[Mesh]) OR “Healthy Lifestyle”[Mesh])) OR (“physical activity”[Title/Abstract] OR Diet[Title/Abstract]))

Records: 289

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 ('colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer') NEAR/6 ('physical activity' OR diet)
#2 'cancer survivor'/exp/mj
#3 #1 AND #2

Records: 76

Selezionati 3 records

Q36_Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico è indicato iniziare chemioterapia alla diagnosi, anche in assenza di sintomi?

Q37a_Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine?

Q37b_Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con solo bevacizumab?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((((((((((((((((((((((((((“Colorectal Neoplasms”[Mesh]) AND “Colorectal Neoplasms/prevention and control”[Mesh])) OR (“Colorectal Tumor*”[Title/Abstract] OR “Colorectal Carcinoma*”[Title/Abstract] OR “Colorectal Cancer”[Title/Abstract] OR “Colon Cancer*”[Title/Abstract] OR “Colon Neoplasm”[Title/Abstract] OR “Cancer of Colon”[Title/Abstract] OR “Colonic Cancer”[Title/Abstract])))]))) AND (((((((“Neoplasm Metastasis”[Mesh]) OR “Recurrence”[Mesh])) OR (“neoplasm metastasis”[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR “stage 4”[Title/Abstract] OR “stage IV”[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR

Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR ("Drug Therapy/administration and dosage"[Mesh])) OR (Mvasi[Title/Abstract] OR "Bevacizumab-awwb"[Title/Abstract] OR "Bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract] OR fluoropyrimidine[Title/Abstract] OR "Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))

Records: 9430

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj
 #2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'metastasis'/exp/mj
 #5 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 #3 AND #6
 #8 'bevacizumab'/exp/mj
 #9 'bevacizumab' OR avastin:ti,ab
 #10 fluoropyrimidine:ti,ab
 #11 #8 OR #9 OR #10
 #12 'chemotherapy'/exp/mj
 #13 #11 OR #12
 #14 #7 AND #13
 #15 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
 #16 #14 AND #15

Records: 4402

Selezionati 7 records

Q38_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?

Q39_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?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

(((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh])) OR ("Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh]) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((("KRAS"[Text Word] OR "NRAS"[Text Word])) OR "BRAS"[Text Word]))) AND (((("anti-EGFR"[Text Word]) OR (cetuximab[Title/Abstract] OR Erbitux[Title/Abstract] OR gefitinib[Title/Abstract] OR Iressa[Title/Abstract] OR erlotinib[Title/Abstract] OR Tarceva[Title/Abstract]))) OR (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Mvasi[Title/Abstract] OR "Bevacizumab-awwb"[Title/Abstract] OR "Bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR Avastin[Title/Abstract]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))))))))

Records: 958

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj

#2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'metastasis'/exp/mj

#5 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'kras gene' OR 'nras gene' OR 'braf gene'

#9 #7 AND #8

#10 'anti egfr' OR cetuximab OR erbitux OR gefitinib OR iressa OR erlotinib OR tarceva:ti,ab

#11 'bevacizumab'/exp/mj OR 'bevacizumab' OR avastin:ti,ab

#12 #10 OR #11

#13 #9 AND #12

Records: 395

Selezionati 1 record

Q40_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?

Q41_Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento, dovrebbe essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di BRAF?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((((((((((((((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh])) OR ("Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract])))])))))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh])) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND (((("KRAS"[Text Word] OR "NRAS"[Text Word]))) OR "BRAS"[Text Word])) AND (((("mutation"[Text Word] OR "gene mutation"[Text Word] OR "gene screening"[Text Word]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))))))))

Records: 856**Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)**

#1 'metastasis'/exp/mj

#2 'neoplasm metastasis' OR metasta* OR 'stage 4' OR 'stage iv' OR advanced OR recurrence* OR relapse*:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'colorectal cancer'/exp/mj

#5 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 ('kras gene' OR 'nras gene' OR 'braf gene') NEAR/9 ('gene mutation' OR 'gene screening')

#9 #7 AND #8

Records: 146

Q42a_Nel paziente fit con tumore del colon-retto avanzato/metastatico la polichemioterapia in associazione a farmaco biologico rappresenta l' opzione preferibile in prima linea?

Q42b_Nel paziente anziano o unfit con tumore del colon-retto mts la fluoropimidina associata a bevacizumab (anti.VEGF) rappresenta l' opzione preferibile in prima linea? – torna a Fig. 3b

Q43_In monoterapia la capecitabina puo' essere considerata equivalente al 5FU infusione nel trattamento dei pazienti con tumore del colon-retto metastatico?

Q44a_In associazione ad oxaliplatino la capecitabina può sostituire il 5FU infusione nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Q44b_In associazione a irinotecano la capecitabina può sostituire il 5-Fluorouracile infusione nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

Q45_Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico? – torna a Fig. 3b

Q46_Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico?

Q47_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? torna a Fig. 3c – Fig. 3d

Q48_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?

Q49a_In pazienti con tumore RAS non mutato (wt), cetuximab (anti-EGFR) puo' essere associato a regimi contenenti irinotecan, indipendentemente dalla linea di trattamento?

Q49b_In pazienti RAS wt pretrattati cetuximab puo' essere utilizzato in monoterapia?

Q49c_Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia e anti-EGFR è possibile depotenziare il trattamento?

Q50_In pazienti RAS wt, cetuximab puo' essere associato a FOLFOX in regimi di I linea contenenti oxaliplatino?

Q51_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?

Q52_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?

Q53_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?

Q54_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?

Q55_In pazienti con malattia indolente e non aggressiva, una strategia "stop and go", al fine di ridurre le tossicità, puo'essere considerata?

Q56_In pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati regorafenib puo' essere considerato una opzione di trattamento?

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) AND "Colorectal Neoplasms/prevention and control"[Mesh])) OR ("Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Cancer"[Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Colon"[Title/Abstract] OR "Colonic Cancer"[Title/Abstract]) AND (((((((((((("Oxaliplatin"[Mesh] OR "Fluorouracil"[Mesh] OR "Leucovorin"[Mesh]))) OR ((("5-FU/LV" [Text Word] OR "5-fluorouracil (5-FU)"[Text Word] OR leucovorin[Text Word] OR "Folinic Acid"[Text Word] OR "LV5FU2"[Text Word] OR Capecitabine[Text Word] OR FLOX[Text Word] OR "5-FU/LV+oxaliplatin" [Text Word] OR "mFOLFOX6"[Text Word] OR "FOLFOX4" [Text Word] OR oxaliplatin [Text Word] OR Eloxatin[Text Word] OR Adrucil[Text Word] OR Carac[Text Word] OR Efud*[Text Word]))) OR (((("Irinotecan"[Mesh] OR "Capecitabine"[Mesh])) OR (Camptosar[Text Word] OR xeloda[Text Word]))) OR (FOLFOX[Text Word] OR XELOX[Text Word] OR FOLFIRI[Text Word] OR FOLFOXIRI[Text Word]))) OR (((("Bevacizumab"[Mesh] OR "Cetuximab"[Mesh] OR "Panitumumab"[Mesh]) OR (Avastin[Text Word] OR Eributux[Text Word] OR Vectibix[Text Word]))) OR (((("anti-EGFR"[Text Word] OR "anti-VEGF"[Text Word])) OR "regorafenib" [Supplementary Concept]) OR "Trifluridine"[Mesh] OR (Bevacizumab[Text Word] OR Cetuximab[Text Word] OR panitumumab[Text Word] OR Regorafenib[Text Word] OR Stivarga[Text Word] OR Lonsurf[Text Word] OR Fluorine[Text Word] OR Thymidine[Text Word] OR "trifluridina/tipiracil"[Text Word] OR "TAS-102")))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh])

Records: 13032

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'colorectal cancer'/exp/mj

#2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'colon cancer*' OR 'colon neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'colonic cancer':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'oxaliplatin'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj OR 'folinic acid'/exp/mj OR 'irinotecan'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'bevacizumab'/exp/mj OR 'cetuximab'/exp/mj OR 'panitumumab'/exp/mj OR 'regorafenib'/exp/mj OR 'trifluridine'/exp/mj

#5 '5-fu/lv' OR '5-fluorouracil (5-fu)' OR leucovorin OR 'folinic acid' OR 'lv5fu2' OR capecitabine OR flox OR '5-fu/lv+oxaliplatin' OR 'mfolfox6' OR 'folfox4' OR oxaliplatin OR eloxatin OR adrucil OR carac OR efud*:de,ti,ab

#6 camptosar OR xeloda OR folfox OR xelox OR folfiri OR folfoxiri:de,ti,ab

#7 avastin OR erbitux OR vectibix OR 'anti-egfr' OR 'anti-vegfr':de,ti,ab

#8 bevacizumab OR cetuximab OR panitumumab OR regorafenib OR stivarga OR lonsurf OR fluorine OR thymidine OR 'trifluridina/tipiracil' OR 'tas-102':de,ti,ab

#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

#10 #3 AND #9

#11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#12 #10 AND #11

#13 #10 AND #11 AND [embase]/lim

Records: 8730

Q57_La resezione epatica R0 è potenzialmente curativa?

*Opinione del panel

Q58_La chirurgia epatica laparoscopica rappresenta una valida alternativa a quella open?

*Opinione del panel

Q59_E' indicata la resezione di metastasi polmonari?

*Opinione del panel

Q60_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 con radiofrequenza o la Radioterapia Stereotassica?

Q61_Pazienti con malattia epatica non suscettibili di chirurgia nè di altre terapie focali possono essere sottoposti a radioembolizzazione intraepatica e chemioterapia sistemica rispetto a sola chemioterapia sistemica?

Q62_Pazienti con malattia metastatica epatica da carcinoma del colon-retto non suscettibili di altre terapie focali possono essere sottoposte a chemioterapia intrarteriosa o chemoembolizzazione con DEBIRI rispetto a sola chemioterapia sistemica?

Q63_ Sono indicate delle strategie locoregionali per la gestione di metastasi non “epatiche”?
MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2019)

((((((((((("liver neoplasms"[Text Word]) OR "Liver Neoplasms"[Mesh])) AND (((("liver metastas*" [Text Word] OR "metastatic colorectal cancer"[Text Word] OR "colorectal liver metastases"[Text Word])))))))))))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR "Drug Therapy"[Mesh])) OR ((radiotherapy[Text Word] OR chemotherapy[Text Word] OR "drug therapy"[Text Word] OR "Radiofrequency ablation"[Text Word] OR "systemic treatment"[Text Word] OR "Stereotactic body radiotherapy"[Text Word] OR "systemic chemotherapy"[Text Word])))) AND (((((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))))))))))

Records: 1495

((((((("Colorectal Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms/surgery"[Mesh]))) OR ((("Colorectal Tumor*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer" [Title/Abstract] OR "Colon Cancer*" [Title/Abstract] OR "Colon Neoplasm" [Title/Abstract] OR "Cancer of Colon" [Title/Abstract] OR "Colonic Cancer" [Title/Abstract]))) AND (((((((("Neoplasm Metastasis"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh]) OR ("neoplasm metastasis" [Title/Abstract] OR metasta* [Title/Abstract] OR "stage 4" [Title/Abstract] OR "stage IV" [Title/Abstract] OR advanced [Title/Abstract] OR Recurrence* [Title/Abstract] OR relapse* [Title/Abstract])))))))))) AND (((cytoreduction [Text Word] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" [Text Word] OR "hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC)" OR))) AND (((((((((((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))))))))))))

Records: 193

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2019)

#1 'liver tumor' NEAR/9 ('liver metastas*' OR 'metastatic colorectal cancer' OR 'colorectal liver metastases')

#2 radiotherapy OR chemotherapy OR 'drug therapy' OR 'radiofrequency ablation' OR 'systemic treatment' OR 'stereotactic body radiotherapy' OR 'systemic chemotherapy':de,ti,ab

#3 #1 AND #2

Records: 781

#1 'metastas*' NEAR/9 (colorectal OR liver)

#2 cytoreduction OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy" OR "hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC)"

#3 #1 AND #2

Records: 654



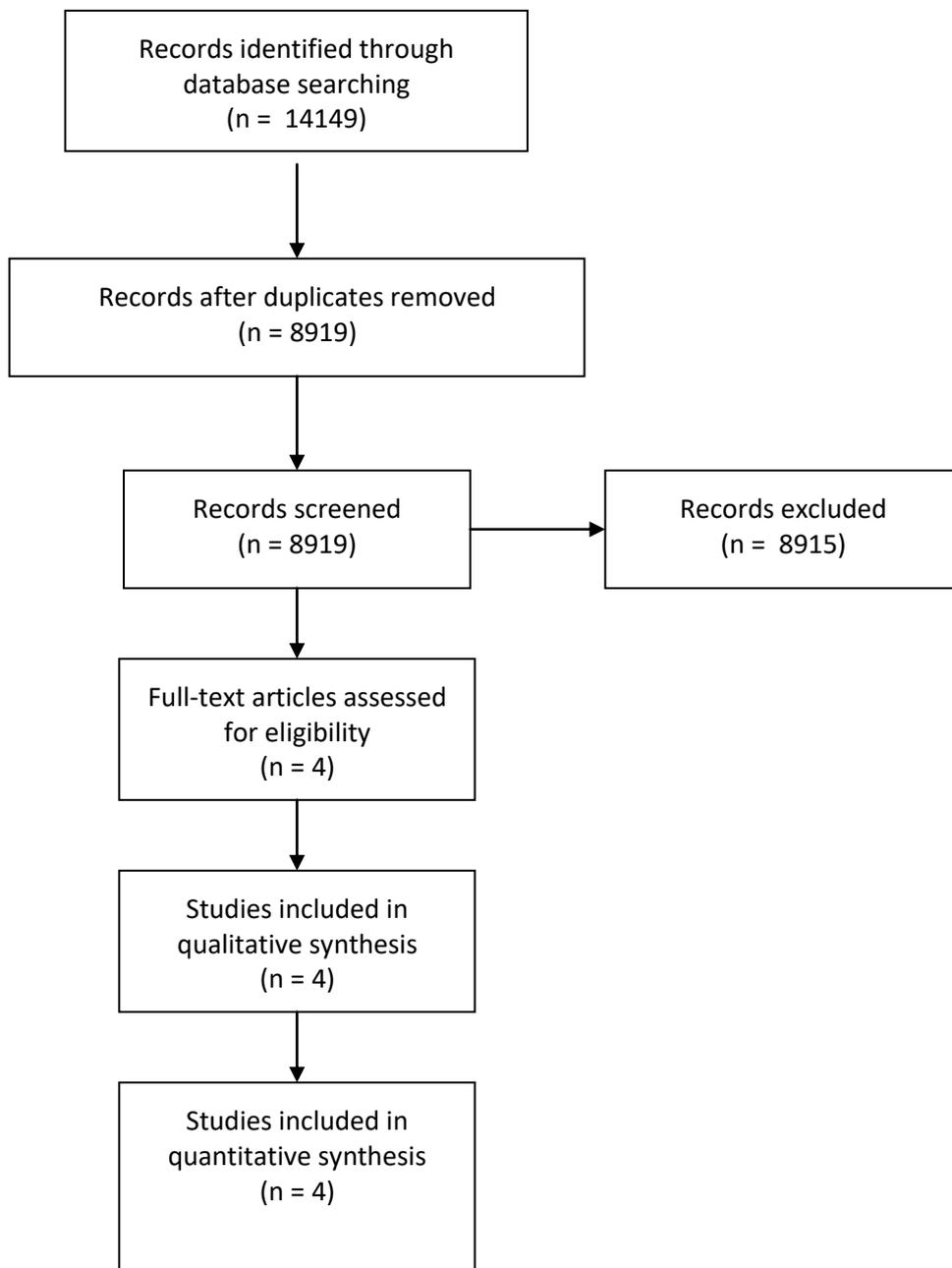
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 &2

Identification

Screening

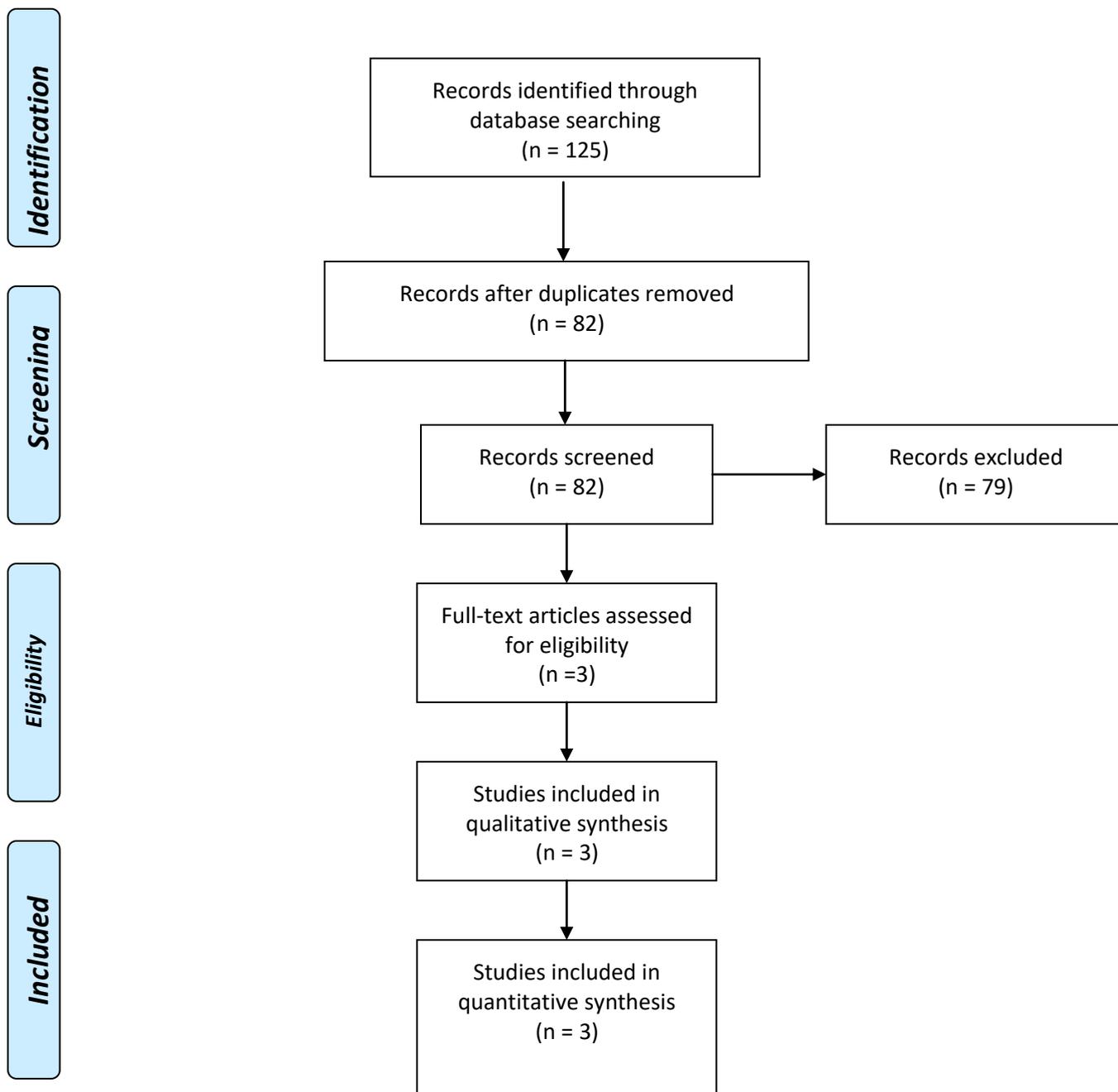
Eligibility

Included



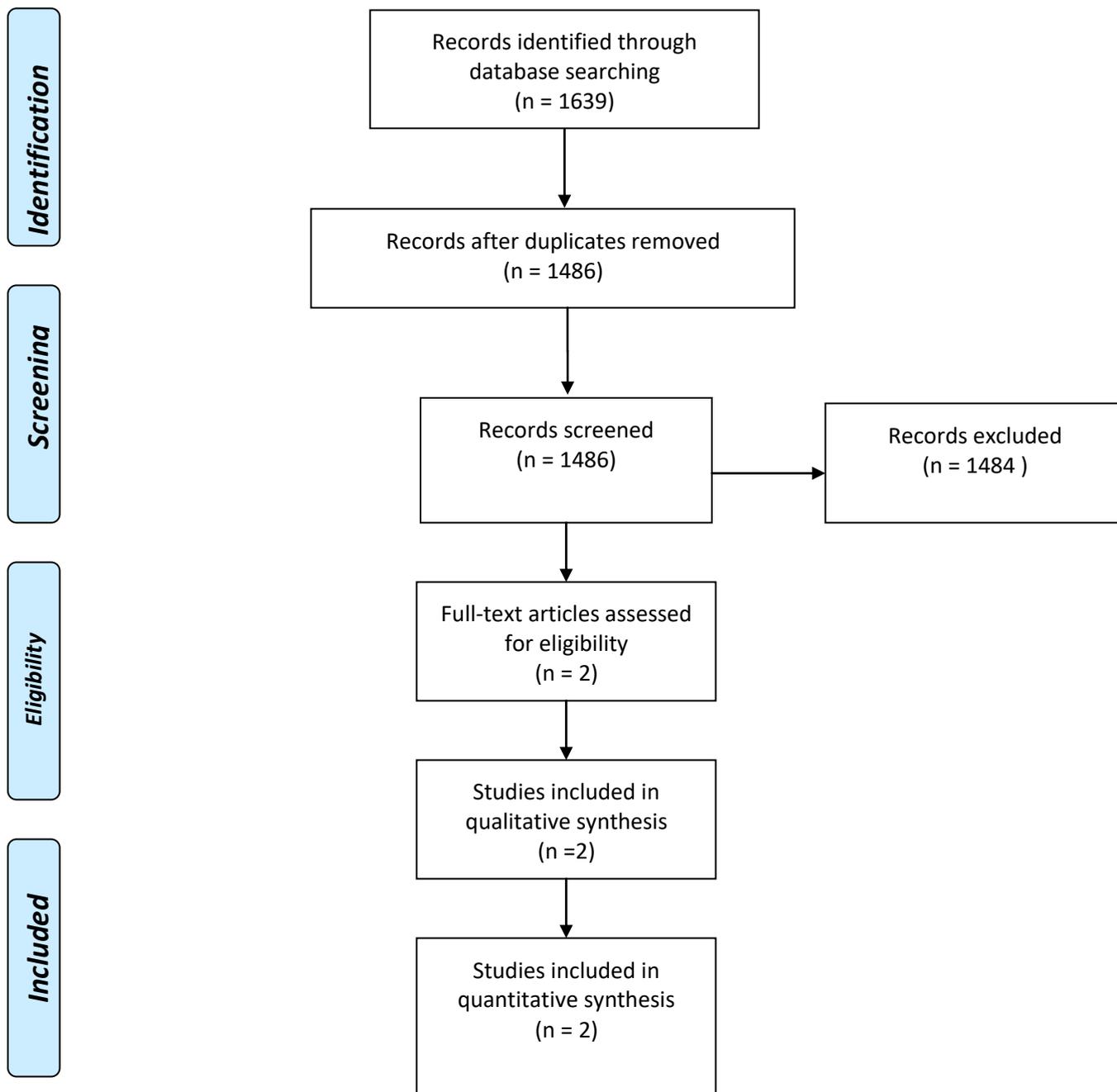


PRISMA 2009 Flow Diagram: Cap 4: Gruppo multidisciplinare



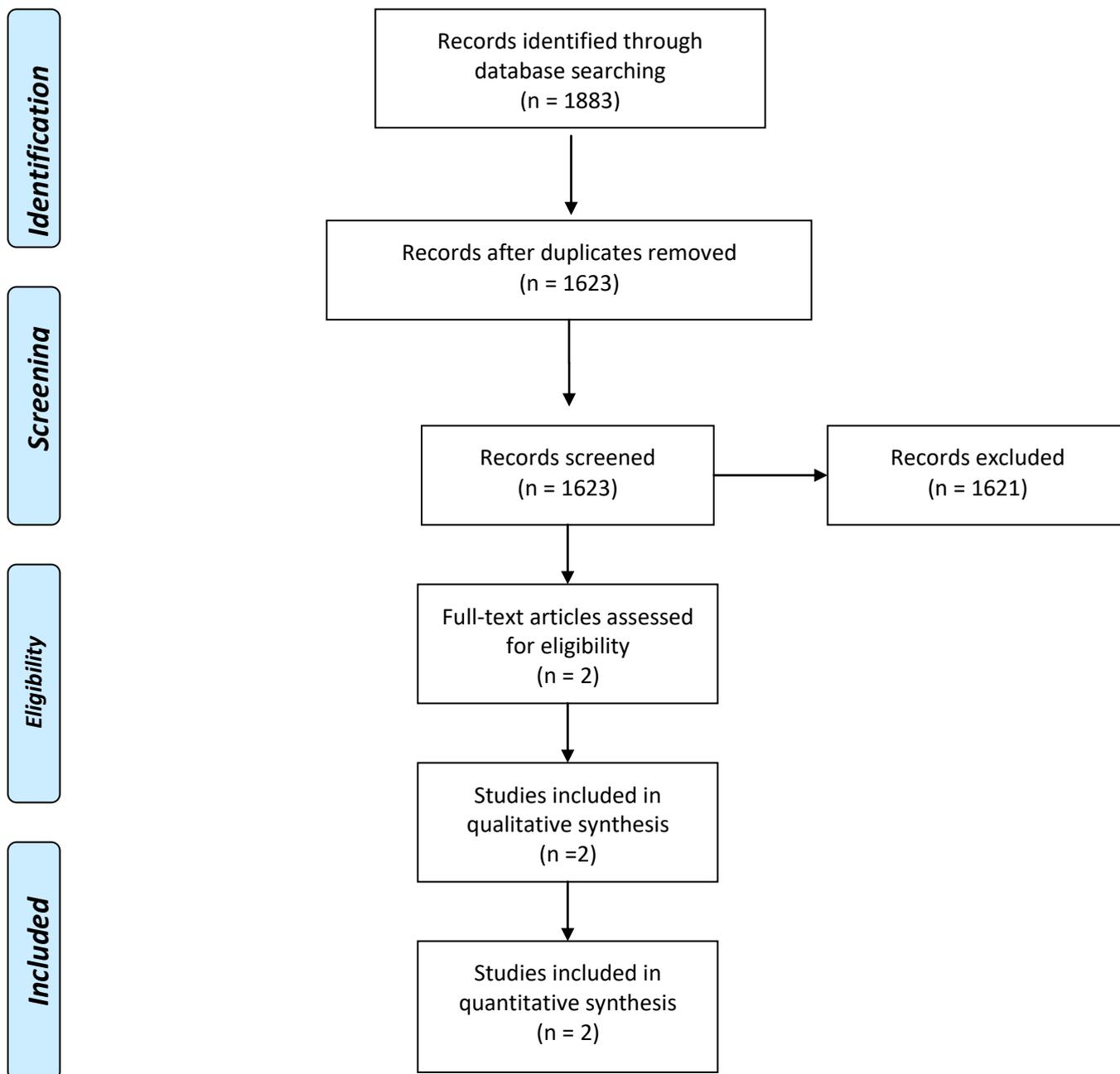


PRISMA 2009 Flow Diagram: Cap 5: Diagnosi clinica



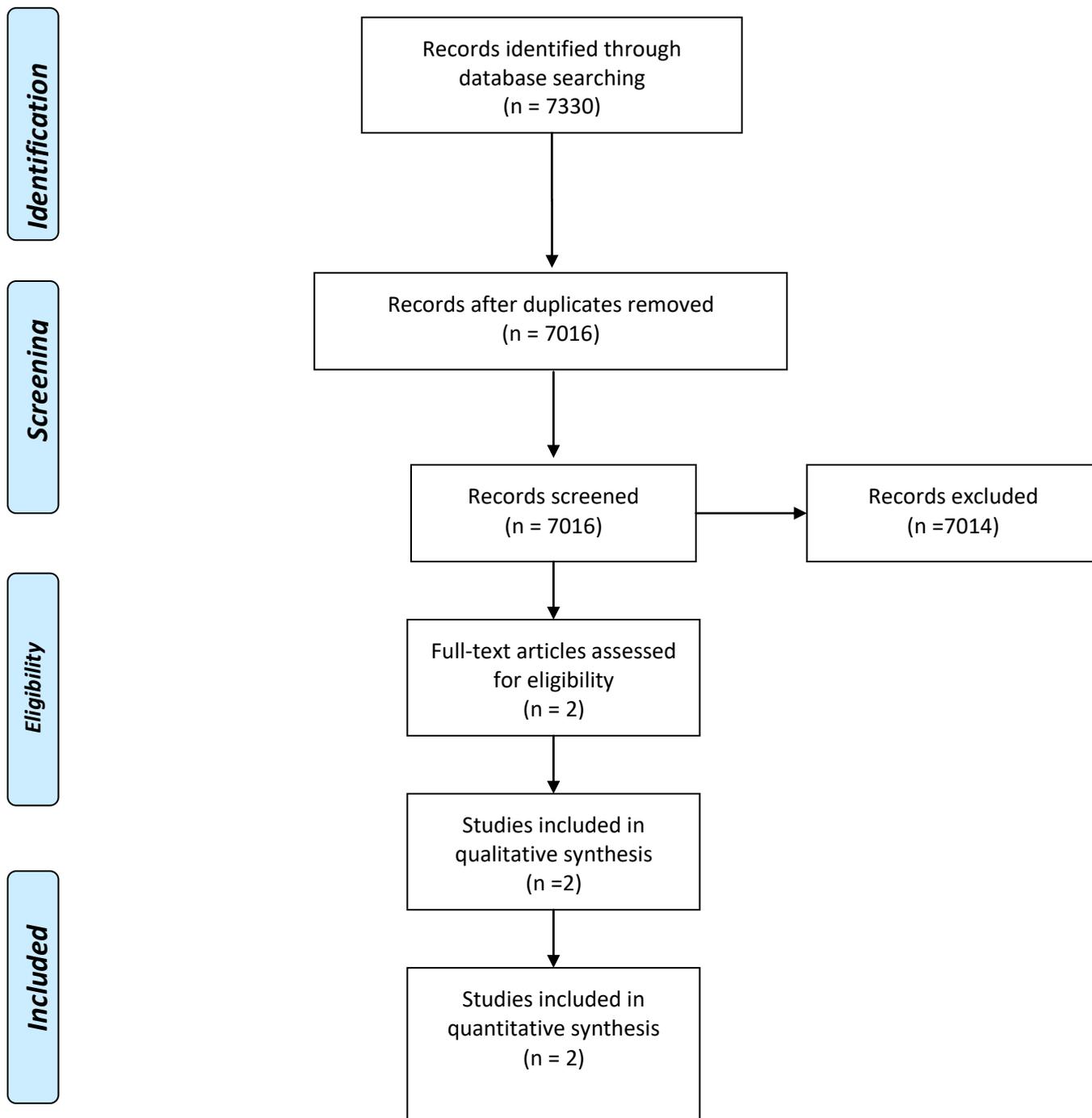


PRISMA 2009 Flow Diagram: Cap 6: Valutazione pretrattamento



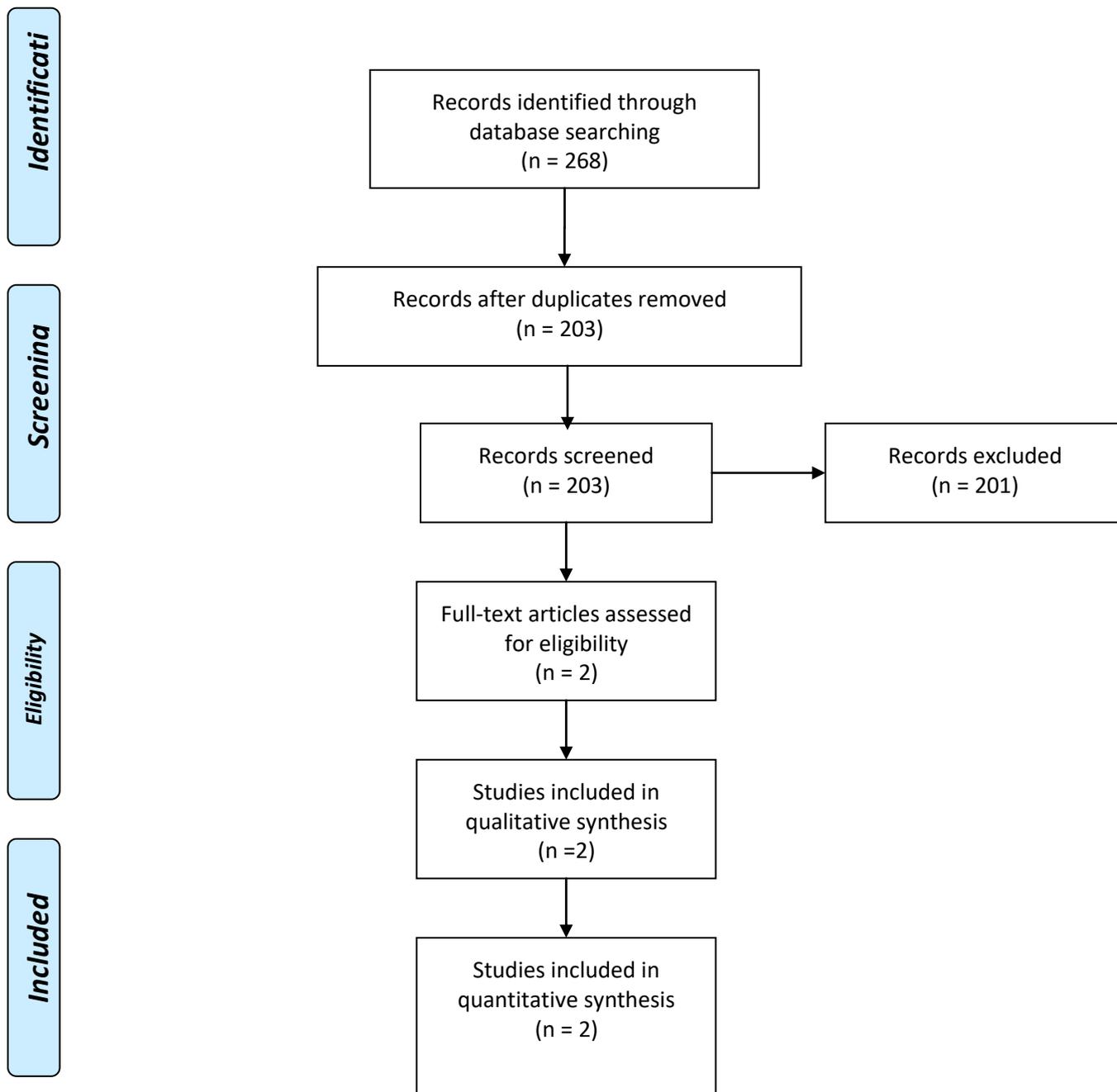


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: E' indicata una preparazione intestinale all'intervento chirurgico?



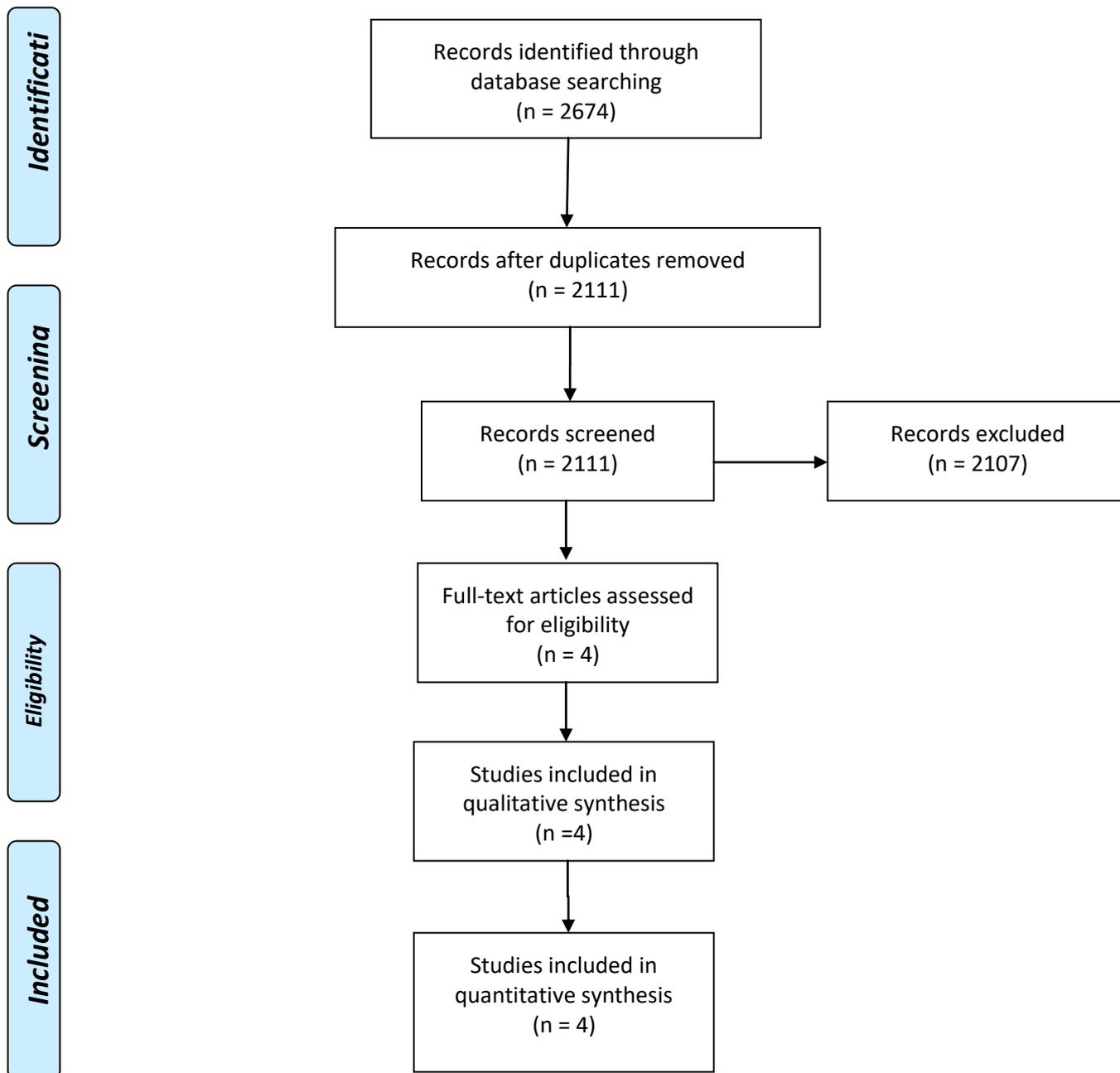


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: E' indicata la profilassi per TVP ed embolia polmonare nei pazienti operati per neoplasia coloretale?



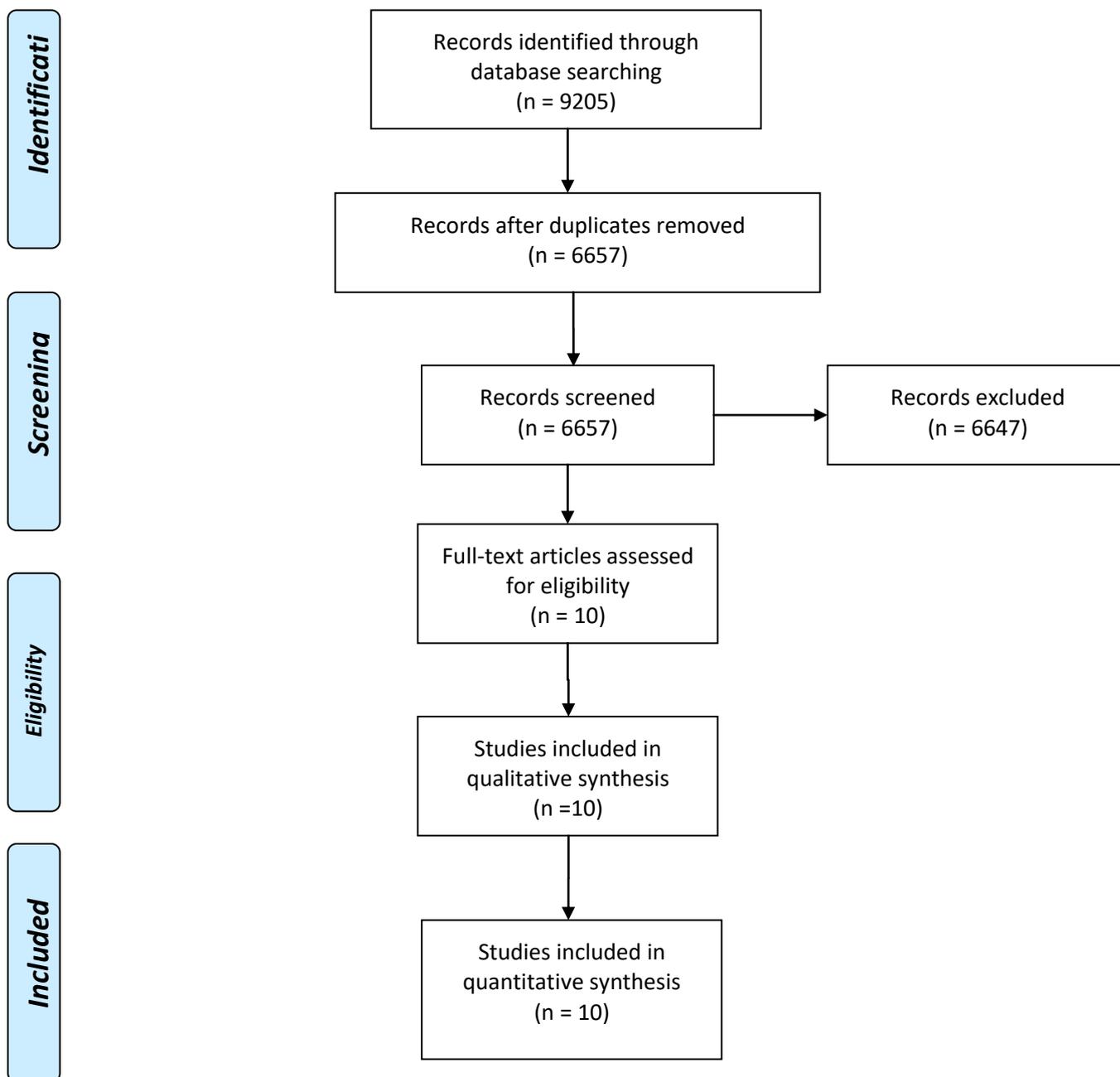


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13: E' indicata una profilassi antibiotica di breve durata nei pazienti operati per neoplasia coloretale?



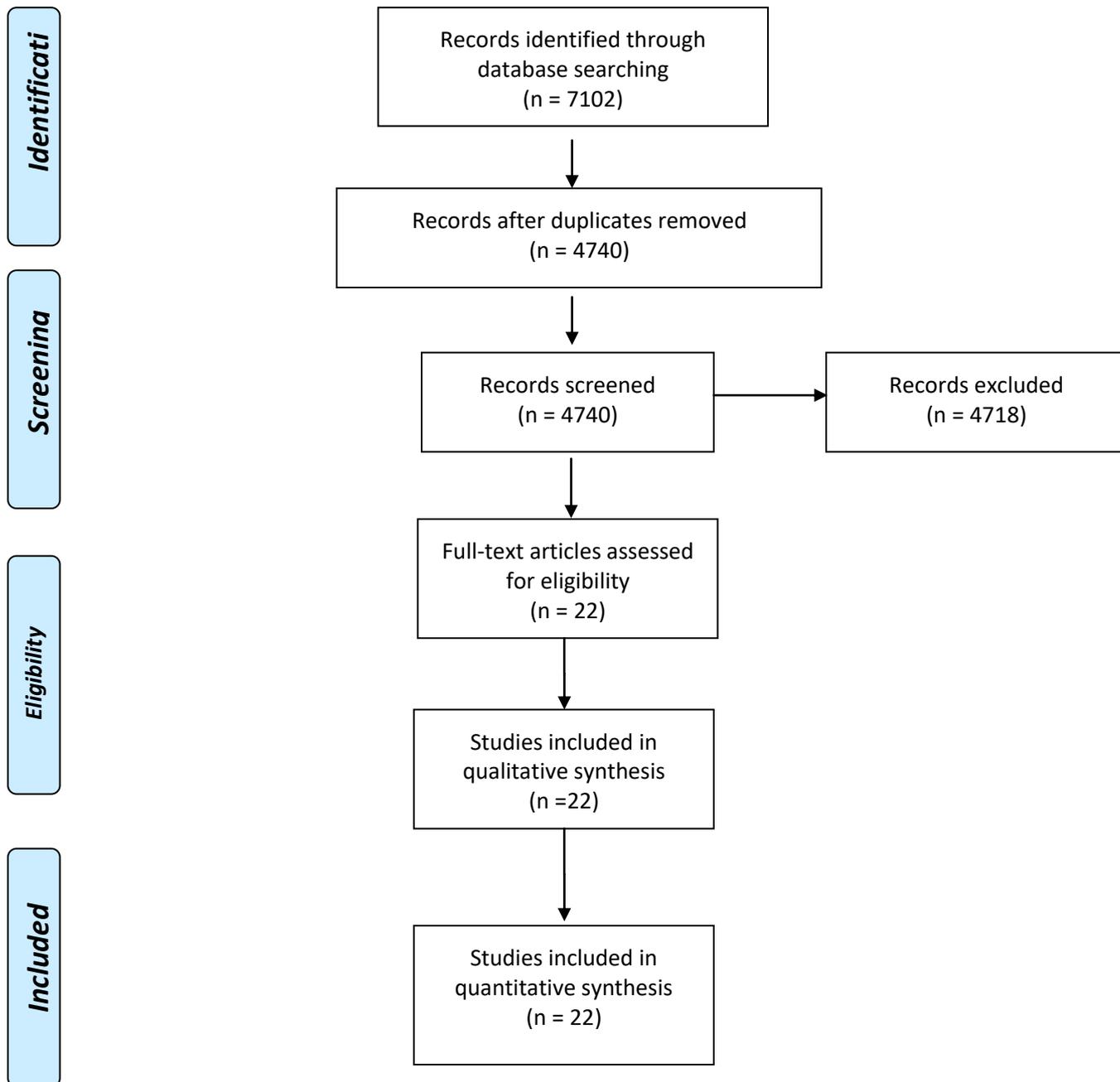


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14-Q18



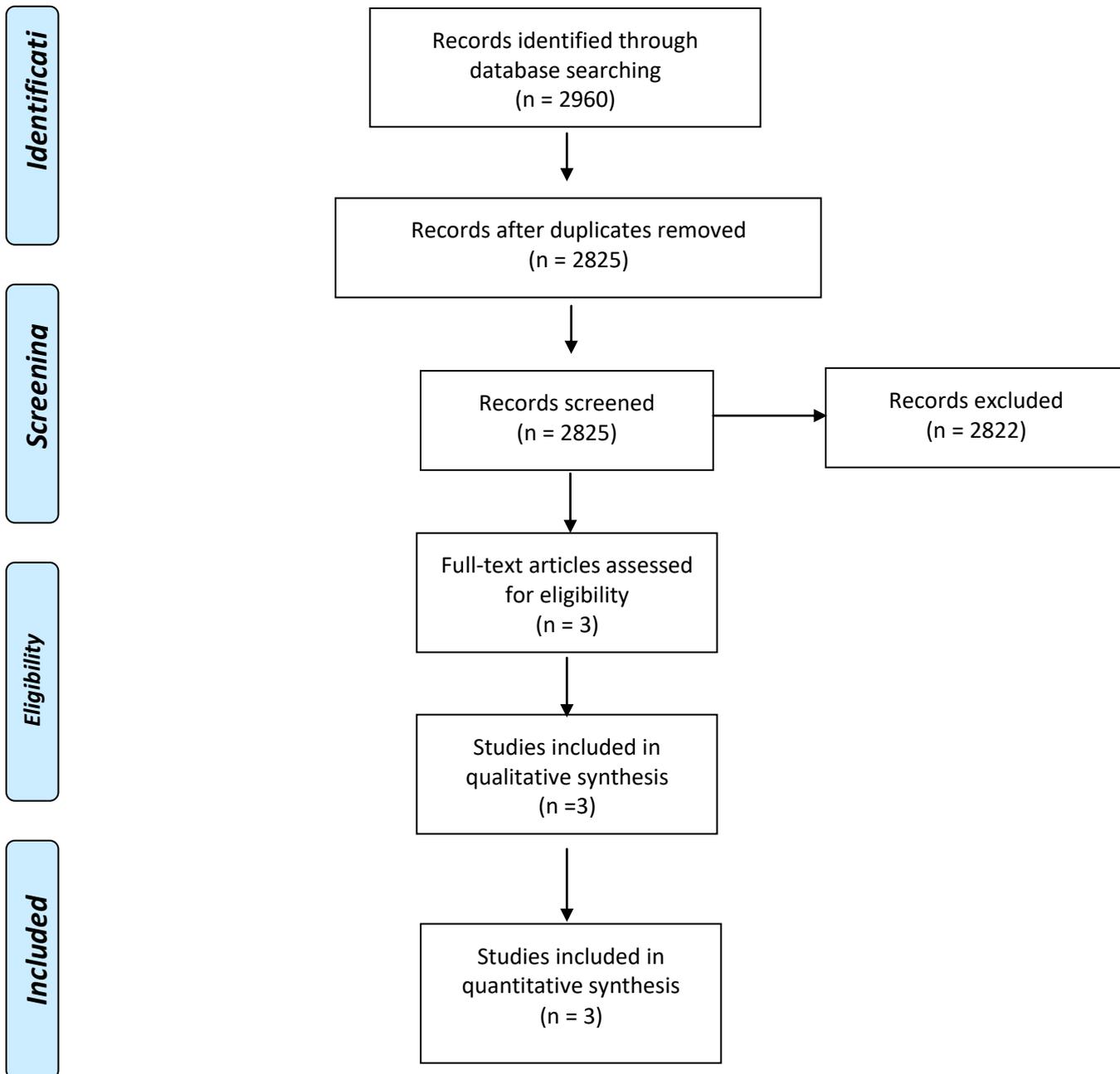


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20-Q26



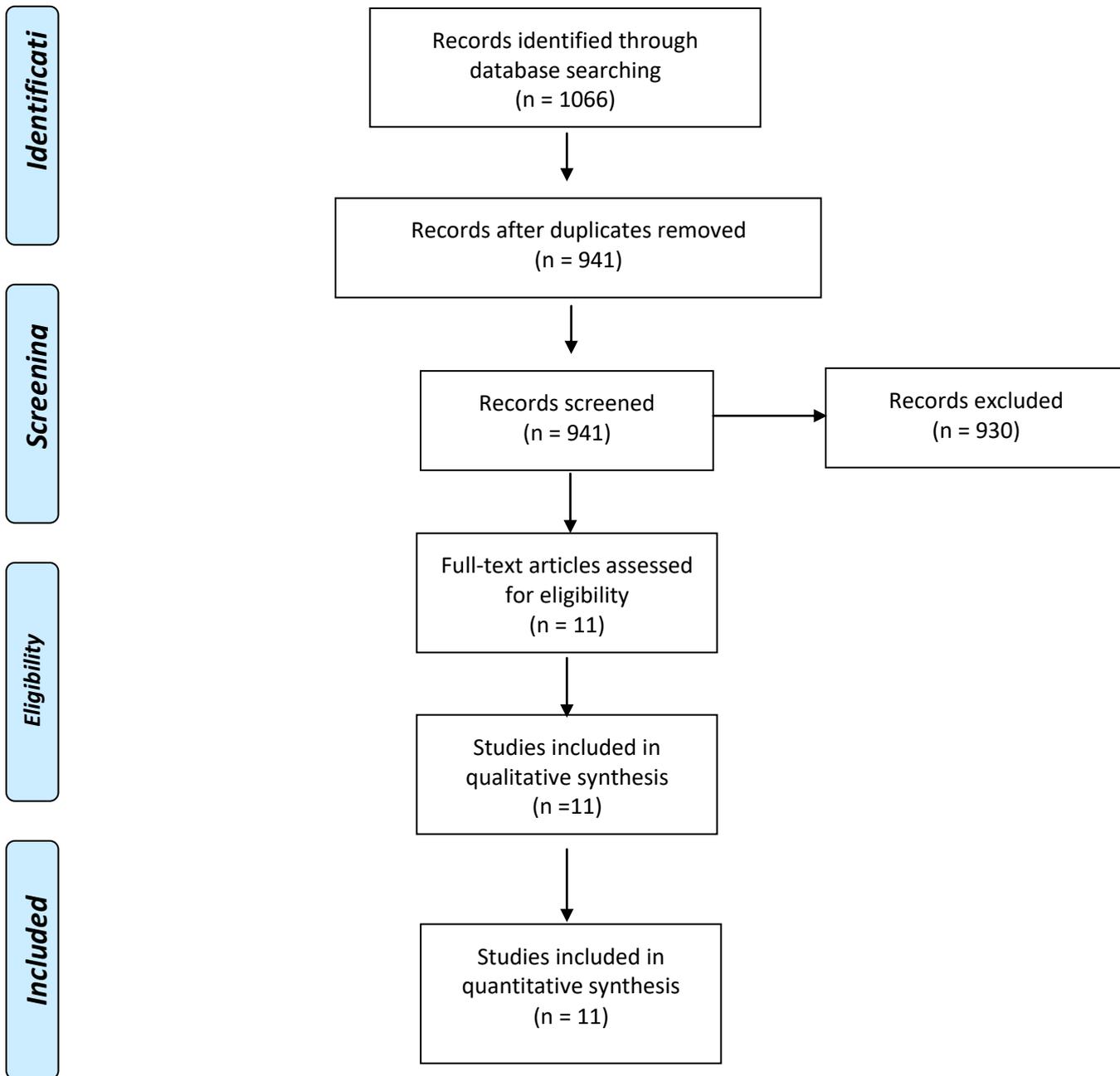


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q28-29b



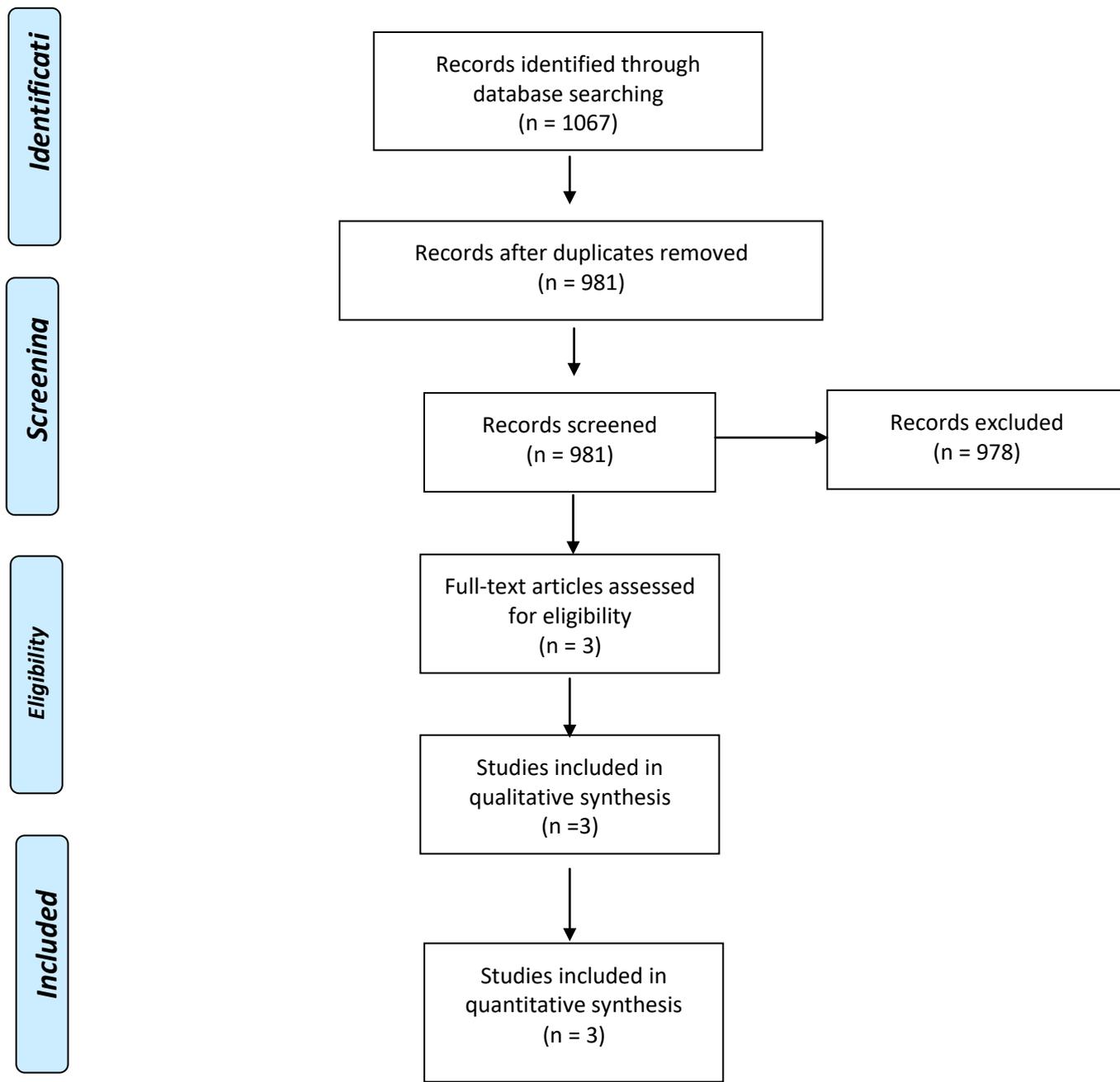


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q30-31



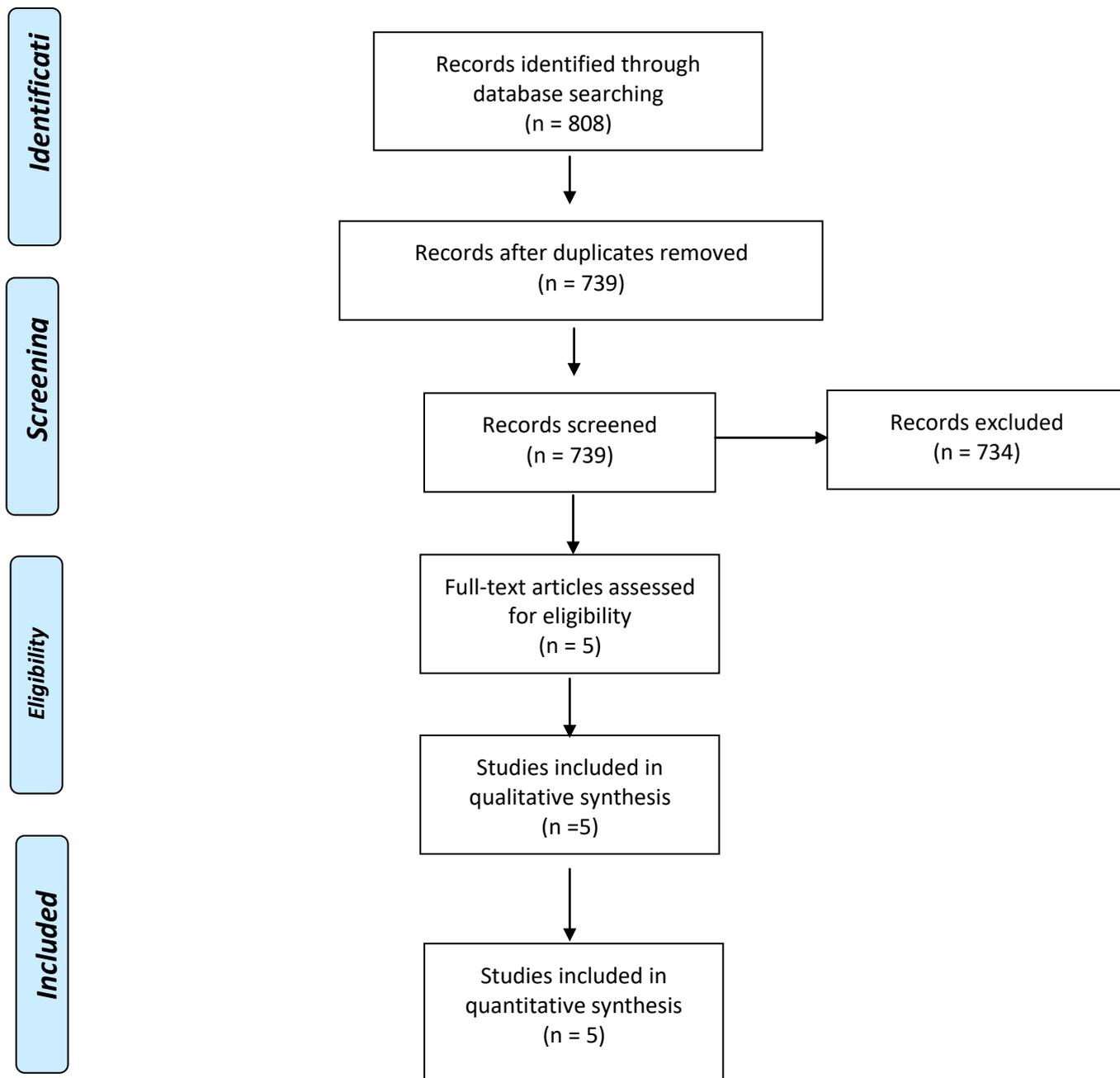


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32



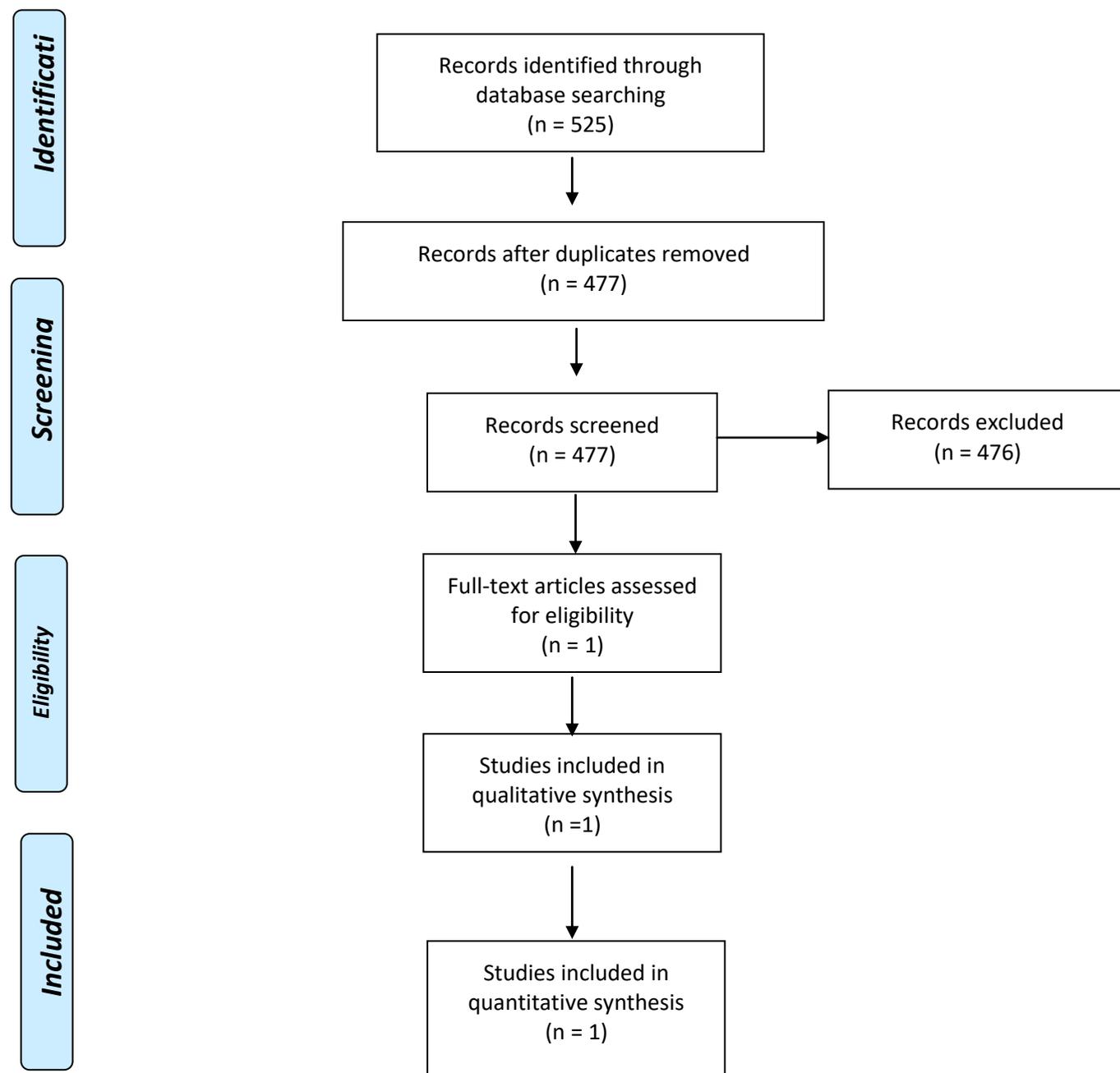


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q33



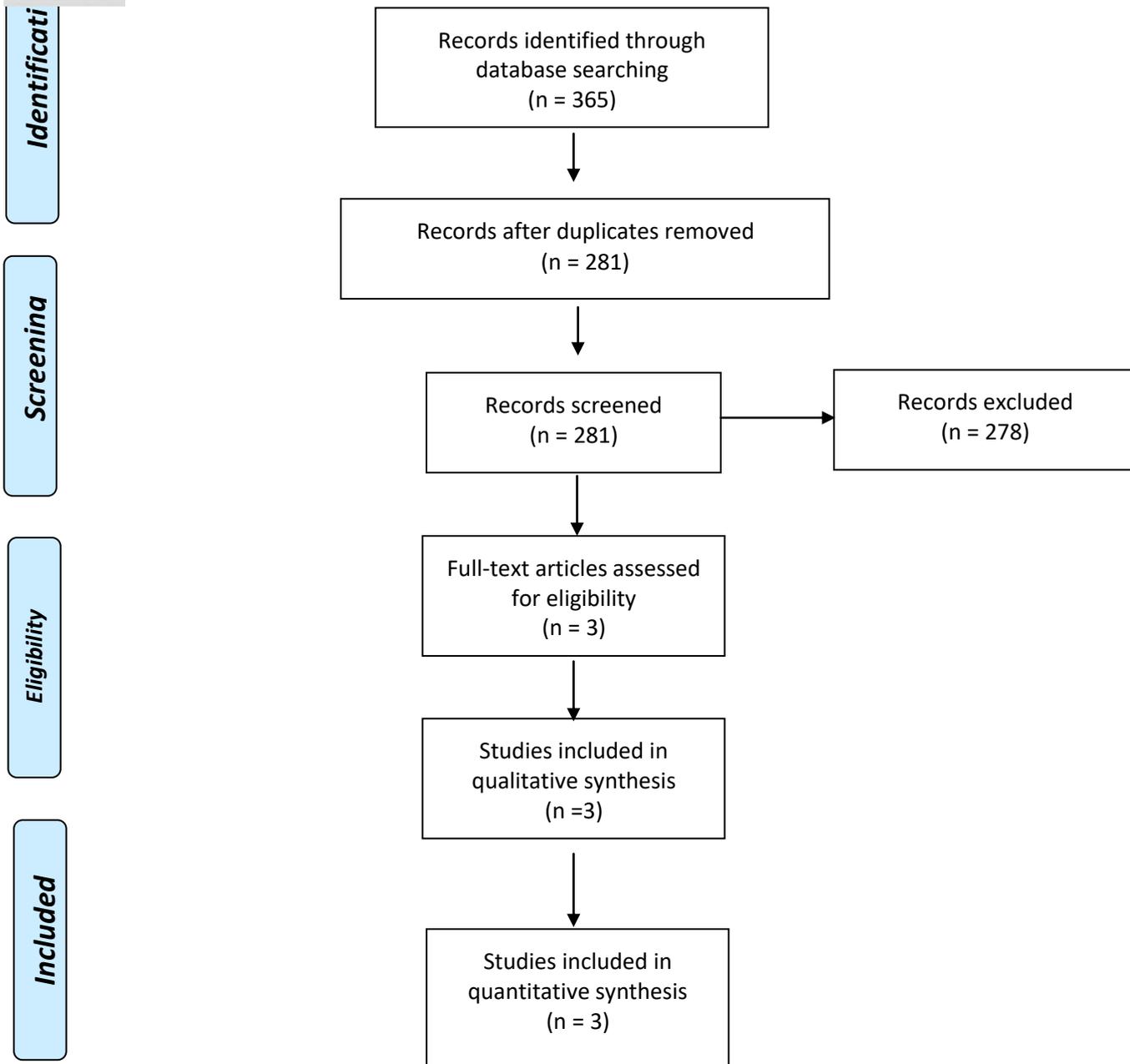


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34:



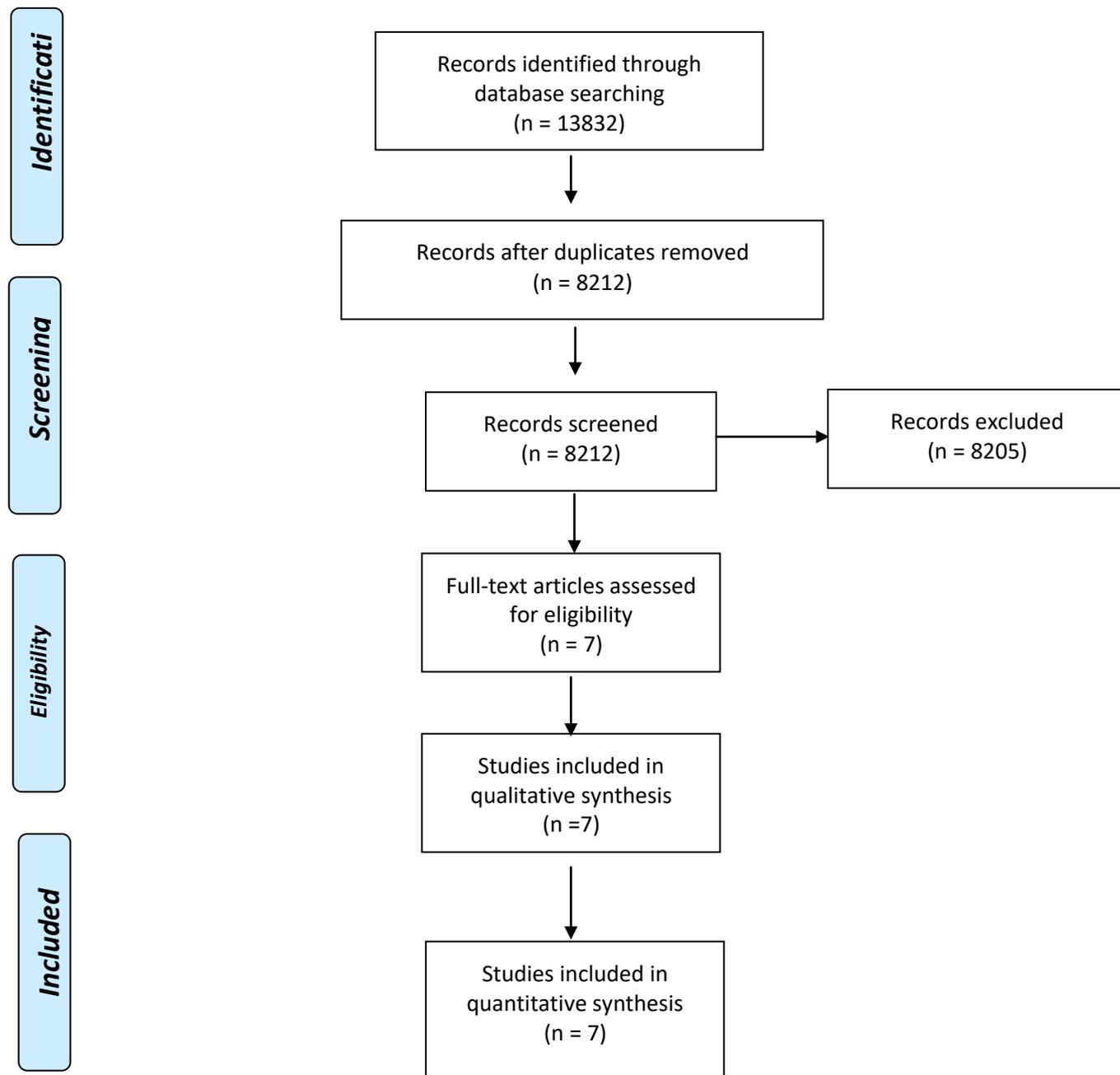


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35



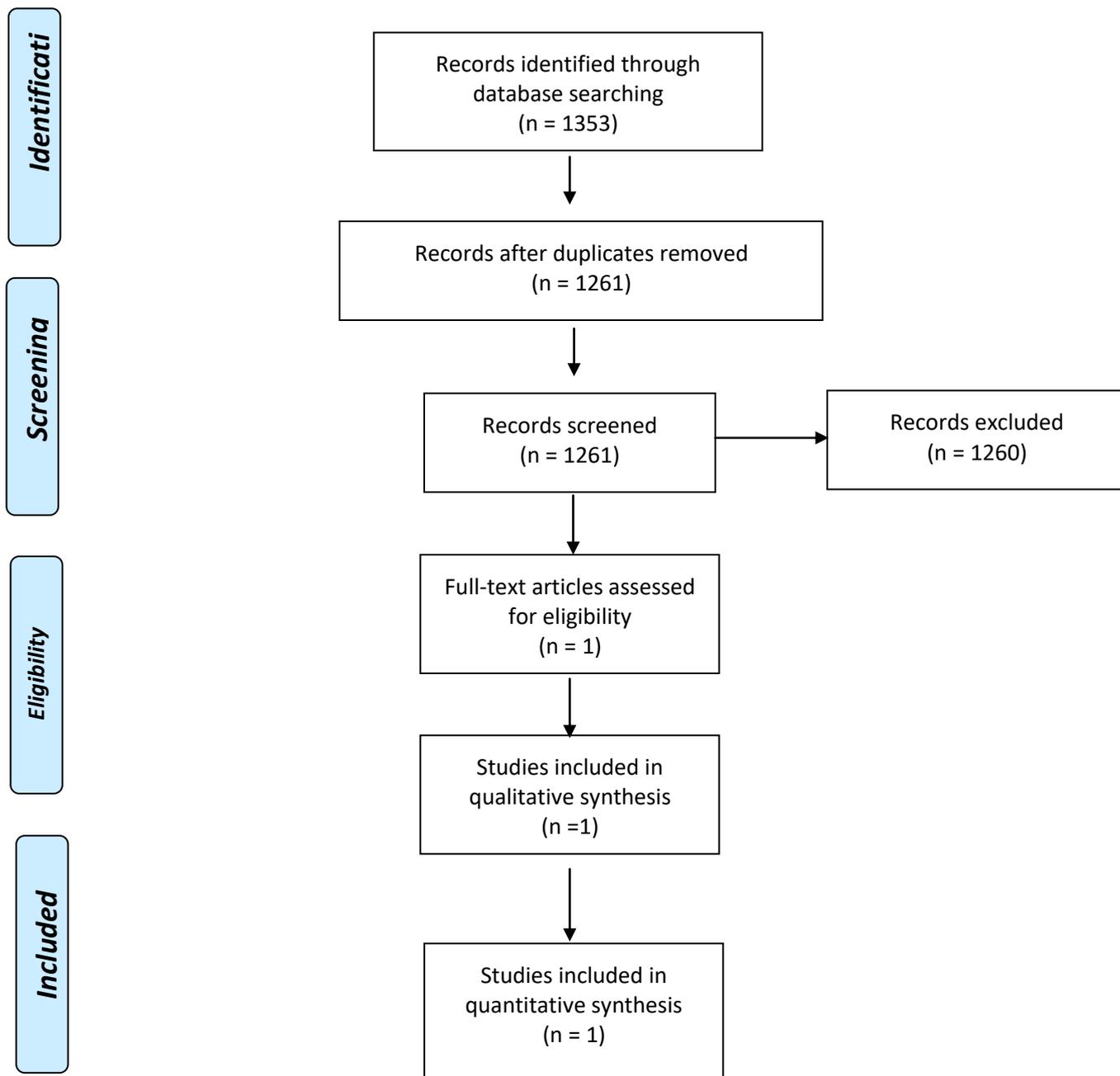


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q36-37b



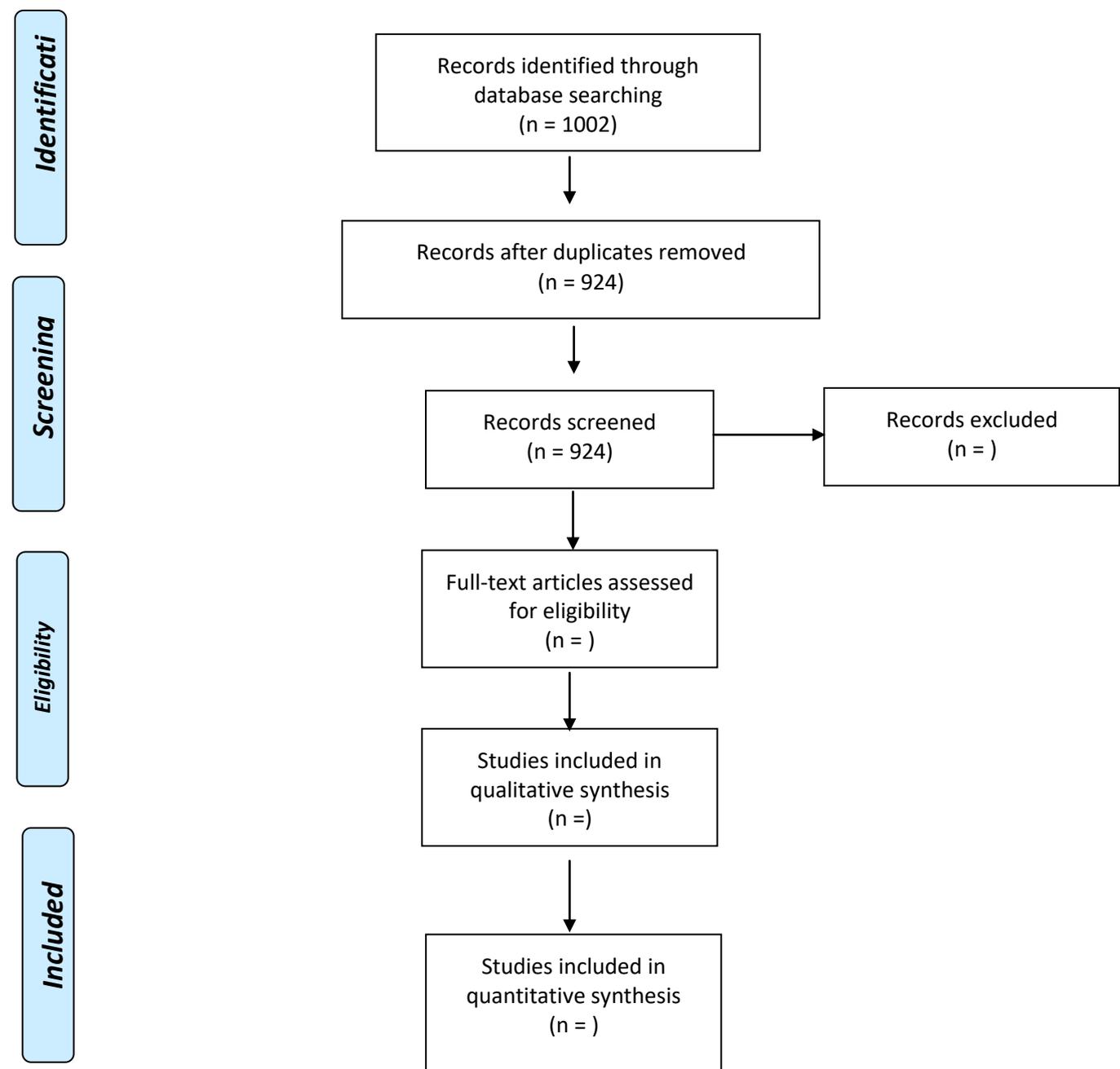


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q38-39



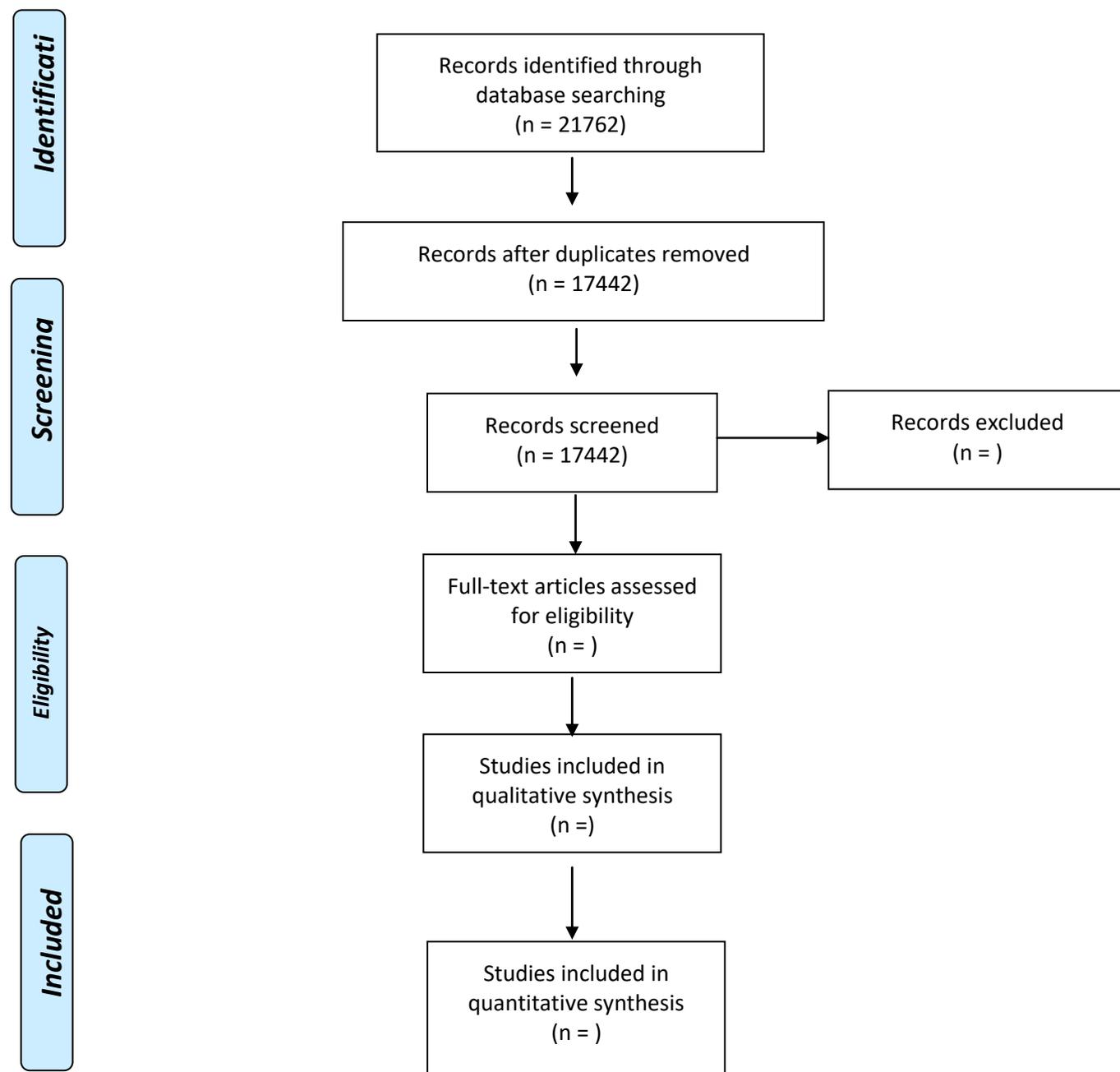


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q40-41



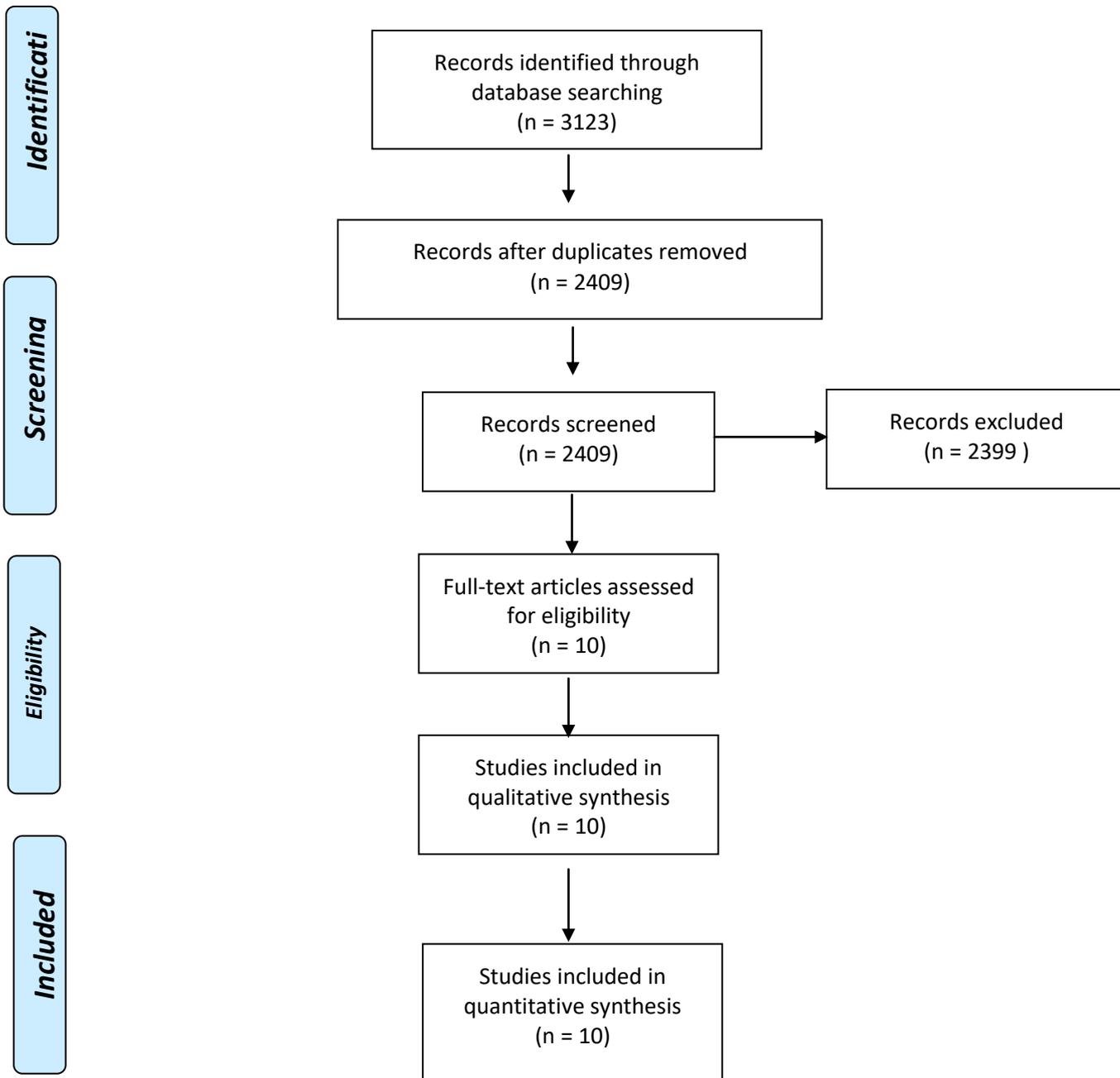


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42a-56





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q60-63





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	292
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	292
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	292
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	292
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	293
C. METODOLOGIA	293
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	296
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	296
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	296
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM.....	296
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	296
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	297
4. BIBLIOGRAFIA.....	299
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	300
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	300
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	300
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	300
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	301
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche..	302
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	302
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	303
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	304
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)	306
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni.....	309
3. Raccomandazioni cliniche	310
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	311
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno.....	313
4. CRITICAL APPRAISAL.....	314
5. Voci bibliografiche.....	317

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.

- Il **panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- Il **gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basa su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: “* giudizio espresso dal panel” e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 (<i>criteri di selezione</i>) 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)

Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) 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 (<i>criteri di selezione</i>) 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)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM
Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√

5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√*	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE;⁸ solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst.* 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ* 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno) (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "criticiper poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con il **metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

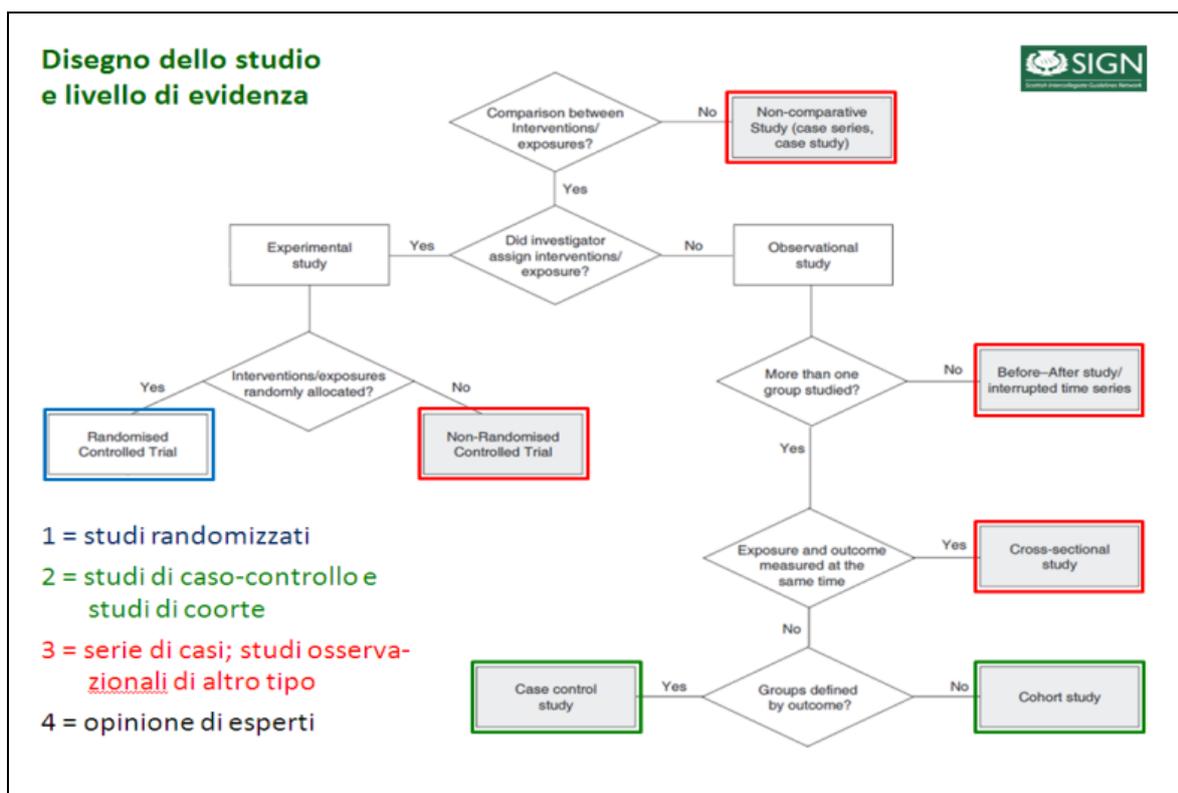


Fig.1

Tab.2: 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.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

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+

2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - .i. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - .i. altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - 2. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
-
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
-
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove

disponibili; infatti la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere

- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - a. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 ($<0,5$), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 ($<0,2$) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro

prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni “forti” (a favore o contro l’uso dell’intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell’intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell’ EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell’EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l’importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all’importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di</i>	l’intervento in esame non dovrebbe essere

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	<i>selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	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 (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione "forte" si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione "forte" dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione "debole".
 - le raccomandazioni "deboli" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione "debole" può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Positiva debole
----------	--	------------------------

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

1

QUESTO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa.**

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus):

Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus.

Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

☐

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

<p>E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.</p>
<p>CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?</p>	
<p>Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.</p>
<p>FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.</p>	
<p>Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.</p>	<p>Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.</p>
<p>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?</p>	
<p>Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.</p>	<p>Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.</p>
<p>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</p>	
<p>QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?</p>	
<p>Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.</p>
<p>SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?</p>	
<p>Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure</p>

analisi)	
ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: *per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati*. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol*. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIUSEPPE
Cognome..... APOLLE
Qualifica..... DIPLOMATE DEL PAZIEMTO ONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... AZIENDA ULSS8 BERICA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... ADVANTAGE BOARD, JEN EU LILLY, BAYER, AMGEN,
..... MENCK GEMOND, BMS, GENIEN, FANOFI
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....

[Signature]

5-12-19



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CARLO.....
Cognome.....ASCHELE.....
Qualifica.....Direttore S.C. ONCOLOGIA Ospedale Sant'Andrea.....
Ente di appartenenza.....ASL5 LIGURIA La Spezia.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

IAP member.....ELSAI/ADLAI/NORTHE.....
Speaker.....Roche/Novartis/BMS/Genentech.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Carlo A. ...* Data... *4/12/18*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ERMENEGILDO
Cognome.....ARNOLDI
Qualifica.....ONCOLOGIA -
Ente di appartenenza.....ASST - MPG23 - BECCARO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....NO
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....NO
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....
.....NO
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....
.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

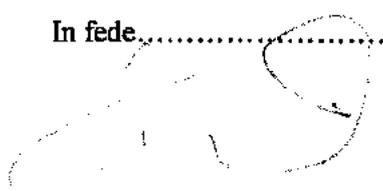
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data.....

2/11/2018





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIORGANO
Cognome..... BERETTA
Qualifica..... DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA
Ente di appartenenza..... HUMANITAS SPAZZANI BERGAMO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... ADVISORY BOARD ROCHÉ, LILLY, SERVIER

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- SPALLE PER INVITO A CONVEGNI ROCHE, SERVIER, CERGÈNE, IPSEN, SANOFI, MERCK SECONDO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

- FINANZIAMENTO ALL'ISTITUZIONE PER PROTOCOLLI RICERCA CLINICA ROCHE, MSD

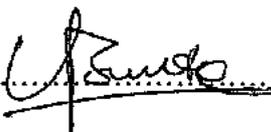
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data. 28/06/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... RENATO
Cognome..... CAMMIZZAN
Qualifica..... MEDICO GASTROENTEROLOGO
Ente di appartenenza..... CENTRO RIFERIMENTO ONCOLOGICO
IRCCS AVIANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

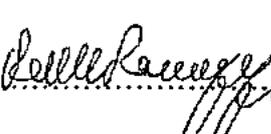
...NORGINE, ERREKA.PPA.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 25/6/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARLO
Cognome..... CARNAGHI
Qualifica..... MEDICO RESPONSABILE ONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... OSPEDALE BOLZANO
PROVINCIALE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... **NO**
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

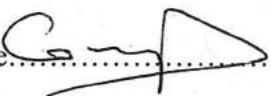
..... **NO**
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... **NO**
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... **03.02.2020**



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... Francesca

Cognome Coppola

Qualifica Medico Radiologo

Ente di appartenenza S Orsola, Bologna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Consulenza IT Software Diagnostici Guerbet prevista per il 2020

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

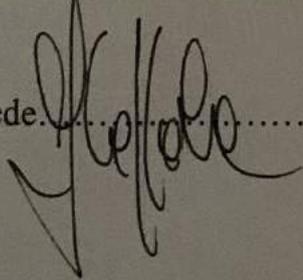
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 

Data. Bologna, 7/12/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....STEFANO.....

Cognome CORDIO

Qualifica...ONCOLOGO MEDICO

Ente di appartenenza.....ARNAS GARIBALDI DIVISIONE DI ONCOLOGIA MEDICA
CATANIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

RESEARCH GRANTS

ADVISORY BOARDS

RELAZIONI A CONVEGNI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

- AMGEN
- ROCHE
- MERK SERONO
- SERVIER
- SANOFI GEMZYME
- LILLY
- BAYER
- NOVARTIS
- IPSEN

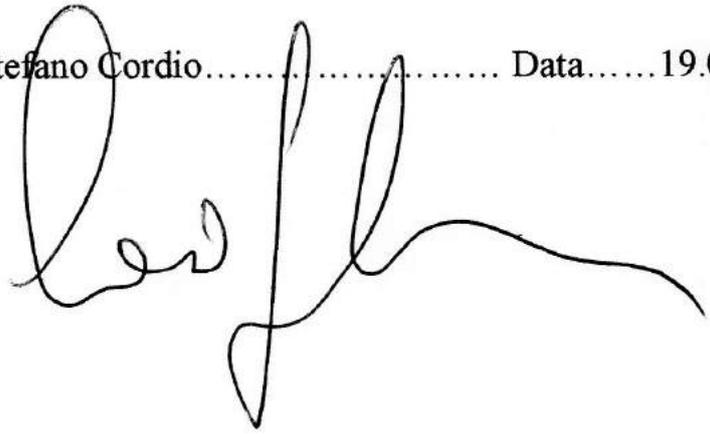
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Dr Stefano Cordio..... Data.....19.09.2019...





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MAURIZIO
Cognome..... COSIMELLI
Qualifica..... DIR. MEDICO
Ente di appartenenza..... IST. NAZ. TUMORI REGINA ELENA - ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria.

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Raffaele Cimino* Data..... *25.6.15*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Clivio
Cognome..... Cremaschi
Qualifica..... Oncologo
Ente di appartenenza..... Università di Pze

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *Alvaredi* Data..... *3/10/18*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....FRANCESCO.....
Cognome.....DI COSTANZO.....
Qualifica.....MEDICO ONCOLOGO.....
Ente di appartenenza.....VILLA DONATELLO - Sesto FIORENTINO (FI).....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NESSUNO.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NESSUNO.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....MESSANA.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....MESSANA.....
.....
.....

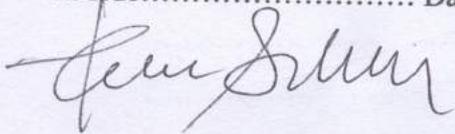
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....MESSANO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 13.12.2019





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ALFREDO
Cognome..... FALCONE
Qualifica..... PROF. UNIVERSITARIO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA DI PISA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

PARTECIPAZIONE AD ADVISORY BOARDS; AMGEN, BAYER, ROCHE, LILLY, SERVIER, BRISTOL, MERCK

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: NO
Tipo di azione: Numero di azioni:
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.. FOND. DI RICERCA A MIA ISTITUZIONE : AMGEN,
.. BAYER, MSD, ROCHE, SERVIER
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede [Signature] Data 18/4/19

07/09/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **Michela**

Cognome **Francoletti**

Qualifica **Coordinatore Infermiere**

Ente di appartenenza **Azienda Ospedali Riuniti Ancona**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *Michele Fauci*

Data 20/09/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **MAURIZIO**

Cognome **GENUARDI**

Qualifica **MEDICO UNIVERSITARIO**

Ente di appartenenza **UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

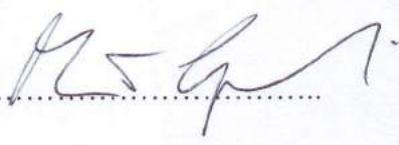
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 6/5/2019 Data 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Marco
Cognome..... IMBRIANO M.
Qualifica..... Medico Oncologo
Ente di appartenenza..... OSPEDALE SAN CARLO di
ROVERETO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO, NESSUNA PARTECIPAZIONE
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO, NESSUNA APPARTENENZA
A DITTE FARMACEUTICHE
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NESSUNA
CONSULENZA
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: _____

NESSUN CAPITALE FARMACEUTICO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

- SPONSOR UCLAY e NOBUE
per partecipazione ai convegni

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO NESSUN INTERESSE

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *[Signature]* Data... 25/6/19



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Roberto
 Cognome..... LABIANCA
 Qualifica..... Direttore D.I.P.O. (DIPARTIMENTO PROVINCIALE di EVOLUZIONE)
 Ente di appartenenza..... ASST. P.M.A. LUNIGLIANO, XXII, BERGAMO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
 Advisory Boards (nervon / Roche / Lilly / Genzyme)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 13/5/2019 Data. *R. Bianca*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIOVANNI

Cognome LANZA

Qualifica Professore Ordinario di Anatomia Patologica – Direttore UOC di Anatomia Patologica
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI FERRARA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede GIOVANNI LANZA

Data 9 MAGGIO 2019





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....**EVARISTO**.....
Cognome.....**MAIELLO**.....
Qualifica.....**DIRETTORE UOC ONCOLOGIA**.....
Ente di appartenenza...**FONDAZIONE IRCCS CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA**.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....**NO**.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....**NO**.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....**NO**.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....///.....

Tipo di azione:.....///.....Numero di azioni:.....///.....

...NO.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

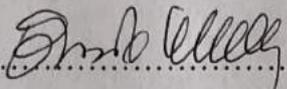
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
..... **Borsa di studio:** MSD, BMS.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
...**Studi clinici (supporto a gruppo collaborativo):** Roche, Sanofi Genzyme, Teva, Merck...
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Advisory Board (ultimi 5 anni): Astra Zeneca, Sanofi Genzyme, Servier, Celgene, Merck, Lilly, Roche, Teva, Amgen.....
Viaggi: Merck, Roche.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data...2 ottobre 2019.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Erika.....

Cognome.....Martinelli.....

Qualifica.....Professore Associato in Oncologia Medica.....

Ente di appartenenza...Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Advisor e expert opinion per Bayer, Roche, Sanofi, Merck, Servier, ESMO, Exemed, Amgen, Symphogen,

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
MFGAIRC in qualità di PI
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

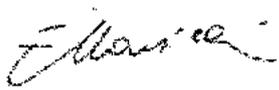
.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede 

Data.....20.12.2018



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABIO
Cognome..... MONICA
Qualifica..... DIRETTORE SC GASTROENTEROLOGIA
Ente di appartenenza..... AZIENDA SANITARIA UNIVERSITA INTEGRATA DI TRIESTE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... NO
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... NO
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... NO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... *M. Russo* Data..... *30/09/2019*





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... DAVIDE LA MUSIO
Cognome... MUSIO
Qualifica... Dirigente Medico I livello... RADIOTERAPIA
Ente di appartenenza... Azienda Universitaria Policlinico Umberto I Rom

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
.....
.....
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

S.p.a. n. g. a. r. l. 27.1.1982 a. Com. ass. da: KYOWA Kirin
Merck

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... *D. P. ...* Data... 25.10.2015...



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... NICOLA
Cognome..... NORDANO
Qualifica..... Direttore Tecnico
Ente di appartenenza..... INT-Fondazione Pascale-IRCCS-NAPOLI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

MSD, QIAGEN, BIOCARIS, INCYTE, ROCHE,
BMS, MERCK Serono, THERMOFISHER, BOEHRINGER
Ingelheim, Astorvence, SANOFI, ELI LILLY, ABBVIE

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. (FINANZIAMENTI X PROGETTI DI RICERCA)

MERCK, Syntex, Theraflon, Qiyu, Koch,
A.S. Ferrara, Biocart, Illumino

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 25/06/2019 Data. M. Vanni



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... LISA
Cognome..... SALVATORE
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO - ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... UOC ONCOLOGIA MEDICA - FONDAZIONE POLICLINICO
GENOVA ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

- AVANA: studio in PhoPet parzialmente finanziato da Merck

- partecipazione e conferenze: Roche, Merck, Bayer, Servier, Janssen, Amgen, Celgene

- advisory board: partecipazione e conferenze come relatore Roche, Merck, Bayer, Servier, Janssen, Amgen

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... OP Salvatore Data 25/6/19.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANDREA
Cognome..... SCALISI
Qualifica..... MEDICO CHIRURGO
Ente di appartenenza..... ASP 6, PALERMO - SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA GENERALE (SIMG)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data... 23/04/2019



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... M. STEFANIA SCIAUENO

Cognome.....

Qualifica..... DIR. MEDICO I LIVELLO

Ente di appartenenza..... IRCCS OSP. POLICLINICO S. MARTINO - GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

PARTICIPAZIONE ADVISORY BOARD : ASTRA ZENECA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

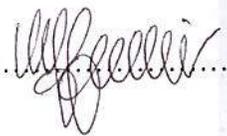
PARTICIPAZIONE A CONGRESSI COME RELATTORE;
MENCK, AMGEN
RIMBORSO SPESE PER PARTICIPAZIONE A CONGRESSI;
IPSEN, CEUGENE, NOVARTIS, SANDOZ

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

PARTICIPAZIONE.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data..... 25-6-19.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SARRO
Cognome..... SINCO
Qualifica..... MODULO ASSISTENZA PRIMARIA - SPECIALISTA ONCOLOGIA
Ente di appartenenza..... /

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

MAI

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

MAI

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

MAI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

MAI

Nome dell'industria:

Numero di azioni:

Tipo di azione:

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

MAI

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

MAI

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

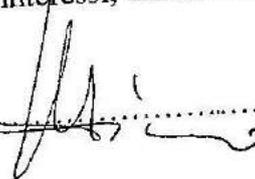
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

25/11/19

Dr. Sergio S. Data
Medico Chirurgo
Cod. Reg. 05123





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **FRANCESCO**
Cognome..... **TONELLI**
Qualifica..... **prof. Emerito Chirurgia Generale**
Ente di appartenenza..... **Università di Firenze**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 27/11/2019 Data..... Ferruccio Tullio



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Vincenzo

Cognome Valentini

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università Cattolica del Sacro Cuore e Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

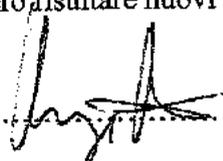
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(1a) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data... 8/10/19.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **ALBERTO**
 Cognome..... **ZANIBONI**
 Qualifica..... **Odologo Medico**
 Ente di appartenenza..... **LIBERO PROFESSIONISTA**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

A

Nome dell'industria:
Tipo di azione: Numero di azioni:
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

SPEAKER BUREAU } BAYER, SERVIER, SANOFI, Amgen,
or BOARD } Merck Serono, Lilly, BMS

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. Adel Benini Data 20/5/2019

AE



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....
.....
.....

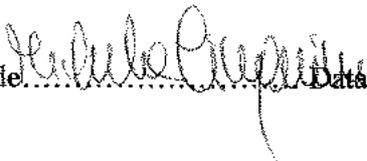
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

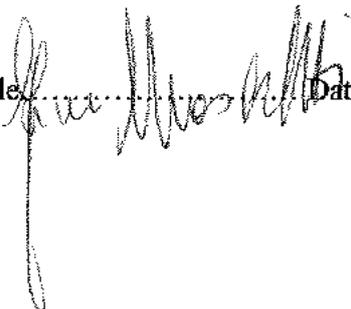
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

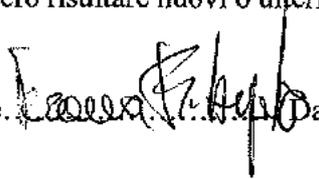
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM