



Linee guida TUMORI DEL COLON

Edizione 2024

Aggiornata a gennaio 2024

In collaborazione con



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



**Società Italiana
di Chirurgia**
Ente Morale - Fondata nel 1882



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 5 marzo 2020

Aggiornamento 17 novembre 2021

Aggiornamento 26 agosto 2024

Coordinatore	Lisa Salvatore Oncologo Medico		Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Center Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
Segretario	Marco Imperatori Oncologo Medico		Oncologia Medica, AOR San Carlo, Potenza
Membri del panel di esperti	Giuseppe Aprile Oncologo Medico		Oncologia, Ospedale San Bortolo, ULSS8 Berica e Polo Oncologico Provinciale, Vicenza
	Carlo Carnaghi Oncologo Medico		UO Oncologia, Humanitas Istituto Clinico Catanese, Catania
	Stefano Cordio Oncologo Medico		UOC Oncologia Medica, ASP 7, Ragusa
	Maurizio Cosimelli Chirurgo		Chirurgia Colon Retto, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Chiara Cremolini Oncologo Medico		UO Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero- Universitaria Pisana, Pisa
	Erika Martinelli Oncologo Medico		Oncologia, Seconda Università degli Studi di Napoli
	Stefania Mosconi Oncologo Medico		Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo
	Nicola Normanno Oncologo Medico		Biologia Cellulare e Bioterapie, Istituto Nazionale dei Tumori - Fondazione “G. Pascale” IRCCS, Napoli
	Stefania Sciallero Oncologo Medico		Oncologia Medica 1, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Renato Cannizzaro Gastroenterologo	AIGO	Gastroenterologia Oncologica, CRO – IRCCS, Aviano (PN)
Daniela Musio Radioterapista	AIRO	Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma	
Maurizio Degiuli * Chirurgo	SICO	Chirurgia Generale 1, Azienda Ospedaliera-Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)	
Gianluca Di Mauro Chirurgo	SIC	UOC Chirurgia Generale, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico “G. Rodolico - San Marco”, Catania	
Luigi Ricciardiello Gastroenterologo	SIGE	UO Gastroenterologia, IRCCS Azienda Ospedaliero- Universitaria di Bologna, Bologna	
Ignazio Grattagliano MMG	SIMG	Medico di Medicina Generale	
Rappresentante dei pazienti	Ermenegildo Arnoldi		Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

* Si ringrazia il prof. M. Degiuli, venuto a mancare a giugno 2023, per il lavoro svolto negli ultimi 2 anni nella stesura di queste linee guida.

Revisori	Giordano Beretta	AIOM	Dipartimento Onco-ematologico, UO Oncologia Medica, ASL Pescara, Presidio Ospedaliero di Pescara
	Carlo Aschele	AIOM	Oncologia Medica, ASL 5 Liguria – La Spezia
	Andrea Scalisi	SIMG	Medico di medicina generale, Palermo
	Fabio Monica	AIGO	Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, Ospedale Universitario di Cattinara, Trieste
	Francesco Di Costanzo	AIOM	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze (in pensione)
	Alfredo Falcone	AIOM	Oncologia Medica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa (in pensione)
	Roberto Labianca	AIOM	Oncologia, Azienda Ospedaliera Giovanni XXIII, Bergamo (in pensione)
	Evaristo Maiello	AIOM	Oncologia, Ospedale Casa Sollievo Sofferenza IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)
	Giovanni Lanza	SIAPEC	Anatomia Patologica, Arcispedale Sant'Anna - Azienda Ospedaliero Universitaria, Ferrara
	Alberto Zaniboni	AIOM	Oncologia, Fondazione Poliambulanza, Brescia
	Paolo Delrio	SICO	SC Chirurgia Oncologica Colon-rettale, Istituto Nazionale dei Tumori - Fondazione "G. Pascale" IRCCS, Napoli
	Raffaele De Luca	SICO	Chirurgia Oncologica, IRCCS Giovanni Paolo II, Bari
	Pierfrancesco Franco	AIRO	Dipartimento di Medicina Traslazionale (DIMET), Università del Piemonte Orientale, Novara
	Giampaolo Montesi	AIRO	Radioterapia Oncologica, AULSS5 Polesana, Rovigo
	Alessandro Repici	SIGE	UO Endoscopia, IRCCS Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI)
	Maurizio Genuardi	SIGU	Sezione di Medicina Genomica, Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università del Cattolica Sacro Cuore, Roma
	Francesca Coppola	SIRM	UOC Radiologia addomino-pelvica diagnostica e interventistica, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico di Sant'Orsola
	Michela Francoletti		Infermiere, AOU - Ospedale Riuniti, Ancona

Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove

Indice

Come leggere le raccomandazioni	7
Scopo e obiettivi della Linea guida	10
Algoritmi	12
1. Fasi dell'assistenza	17
1.1 Comunicazione col paziente	17
1.2 Consenso informato	17
2. Accesso al servizio	19
2.1 Tempestività della diagnosi	19
2.2 Competenze del medico di medicina generale	19
2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici	19
2.4 Prospettive di screening (Algoritmo 1)	20
2.4.1 Prove di efficacia dei diversi programmi di screening	21
2.4.2 Ricerca del sangue occulto fecale (RSOF)	22
2.4.3 Rettosigmoidoscopia (RSS)	22
2.4.4 Colonscopia	23
2.4.5 Marcatori fecali	23
2.4.6 TC colon (colonscopia virtuale)	23
2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale	25
2.5.1 Aspetti generali	26
2.6 Criteri di sospetto per inviare in consulenza genetica il paziente con CRC	27
2.6.1 Criteri di invio per la s. di Lynch	27
2.6.2 Screening universale per la s. di Lynch	28
2.6.3 Criteri di invio in consulenza genetica per tutte le SPE-CRC	30
2.6.4 Timing per la richiesta di consulenza genetica nei sospetti di SPE-CRC	33
<i>Indicazioni di buona pratica clinica</i>	36
3. Gruppo multidisciplinare	40
4. Diagnosi (Algoritmo 1)	41
4.1 Diagnosi clinica	41
4.2 Esame istologico	42
5. Valutazione pre-trattamento (Algoritmo 1)	43
5.1 Stadiazione: parametri "T" e "N"	43
5.1.1 Tumori del colon	43
5.2 Stadiazione: parametro "M"	43
5.2.1 Tumori del colon	43
5.3 Marcatori tumorali	43
5.4 Valutazione generale pre-trattamento	44
6. Chirurgia (Algoritmo 2)	45
6.1 Aspetti generali	45
7. Anatomia patologica	52
7.1 Stadiazione	52
7.2 Biologia molecolare	54
7.2.1 La caratterizzazione molecolare nella malattia resecabile	54
7.2.2 La caratterizzazione molecolare nella malattia metastatica	55

7.2.3 Il test RAS su tessuto tumorale	56
7.2.4 Il test RAS su biopsia liquida.....	56
7.2.5 Ulteriori biomarcatori predittivi per la malattia metastatica	57
7.3 Farmacogenomica	62
8. Terapia adiuvante (Algoritmo 2).....	64
8.1 Aspetti generali	64
9. Follow-up e survivorship (Algoritmo 2).....	78
10. Trattamento della malattia avanzata (Algoritmi 3a/3b/3c).....	94
10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici) (Algoritmo 3b).....	95
10.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano	141
10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata (Algoritmo 3a).....	144
10.2.1 Aspetti generali	144
10.3 Terapie locoregionali	147
10.3.1 Terapie locoregionali epatiche in pazienti che presentino metastasi epatiche isolate non candidabili a chirurgia (metastasi non resecabili e/o paziente non operabile).....	147
10.3.2 Opzioni di trattamento locale anche nei pazienti che presentino metastasi epatiche estese non candidabili a chirurgia	149
10.3.3 Terapie locoregionali “non epatiche”	153
11. Cure palliative	160
12. Ruolo della nutrizione.....	161
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l’approccio GRADE)</i>	<i>165</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>381</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>430</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>459</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>462</i>

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 **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Certezza delle prove SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa eziologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali	Condizionata a favore

(1) Certezza delle prove 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 di confondimento, elevata probabilità di relazione causale tra intervento ed effetto.
2+	Rischio di bias basso, bassa probabilità della presenza di fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento ed 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 all'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 metanalisi o revisione sistematica o RCT valutati 1++ e direttamente applicabili 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 cinque principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della qualità 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 clinica	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)	Forte a favore

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura/strumento. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“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)
Condizionata a favore	“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)
Condizionata a sfavore	“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)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’“intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, 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	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	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it e alla fine di ogni LG.

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 qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

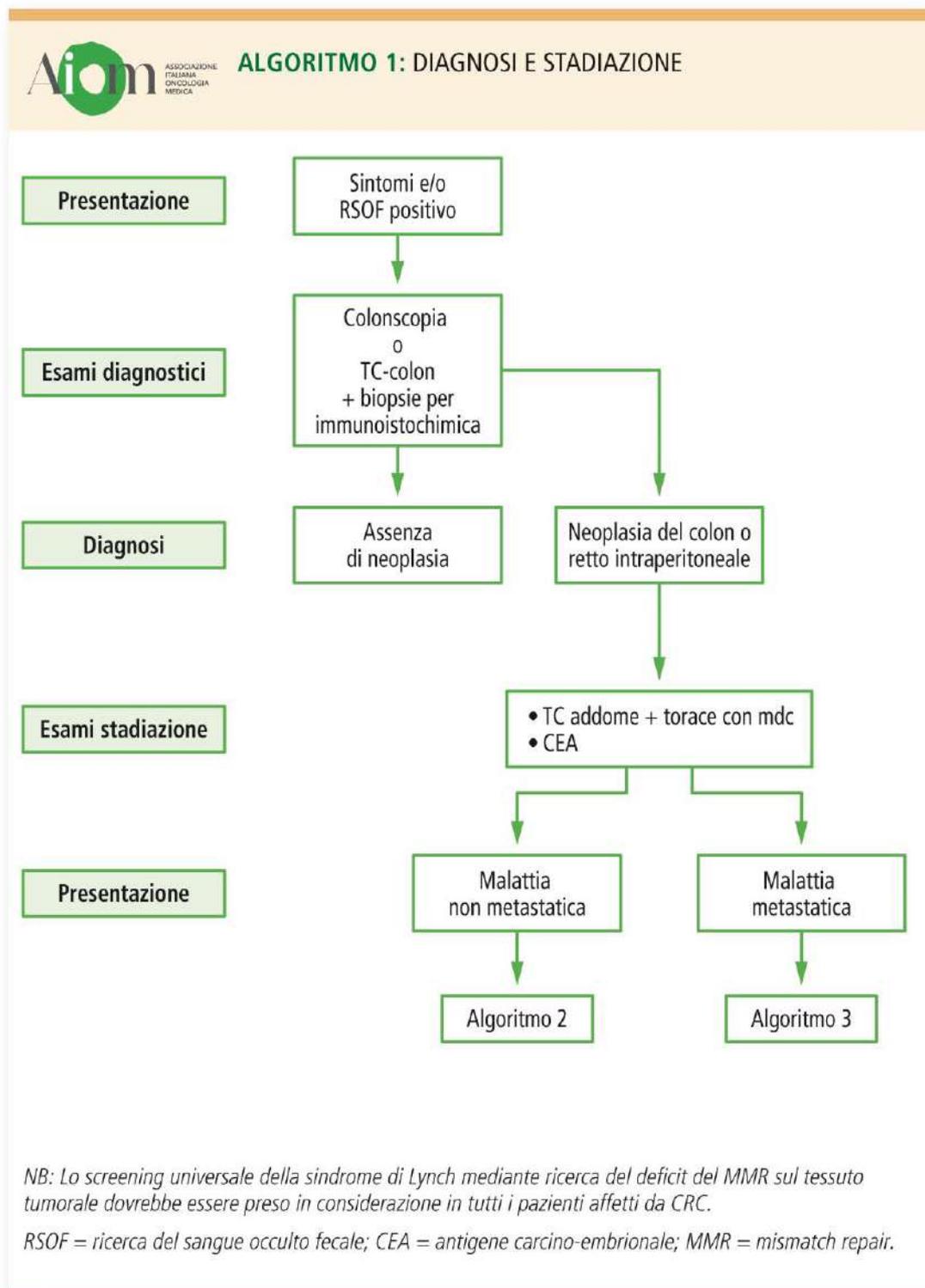
Nella presente edizione delle Linee guida, il panel ha stabilito di affrontare quesiti clinici relativi al trattamento del tumore del colon, mentre per le fasi assistenziali, l’accesso al servizio, la valutazione multidisciplinare e i percorsi diagnostici si è deciso di far riferimento ad altre Linee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

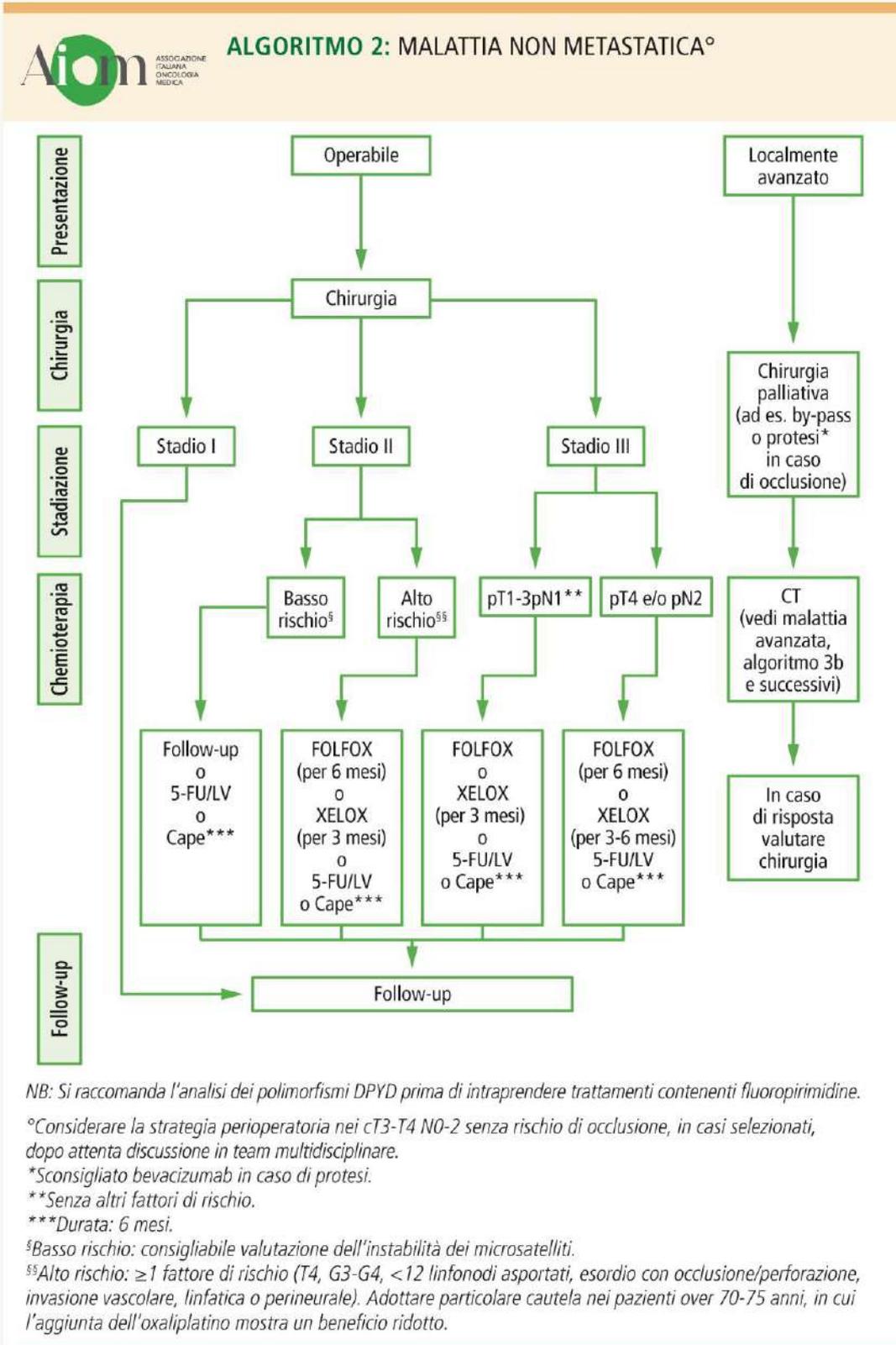
Il panel ha quindi valutato mediante lo strumento AGREE-II (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II) le Linee guida internazionali già pubblicate e ha stabilito di effettuare un endorsement delle Linee guida, reperite mediante ricerca bibliografica, citate nel testo e a supporto delle singole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

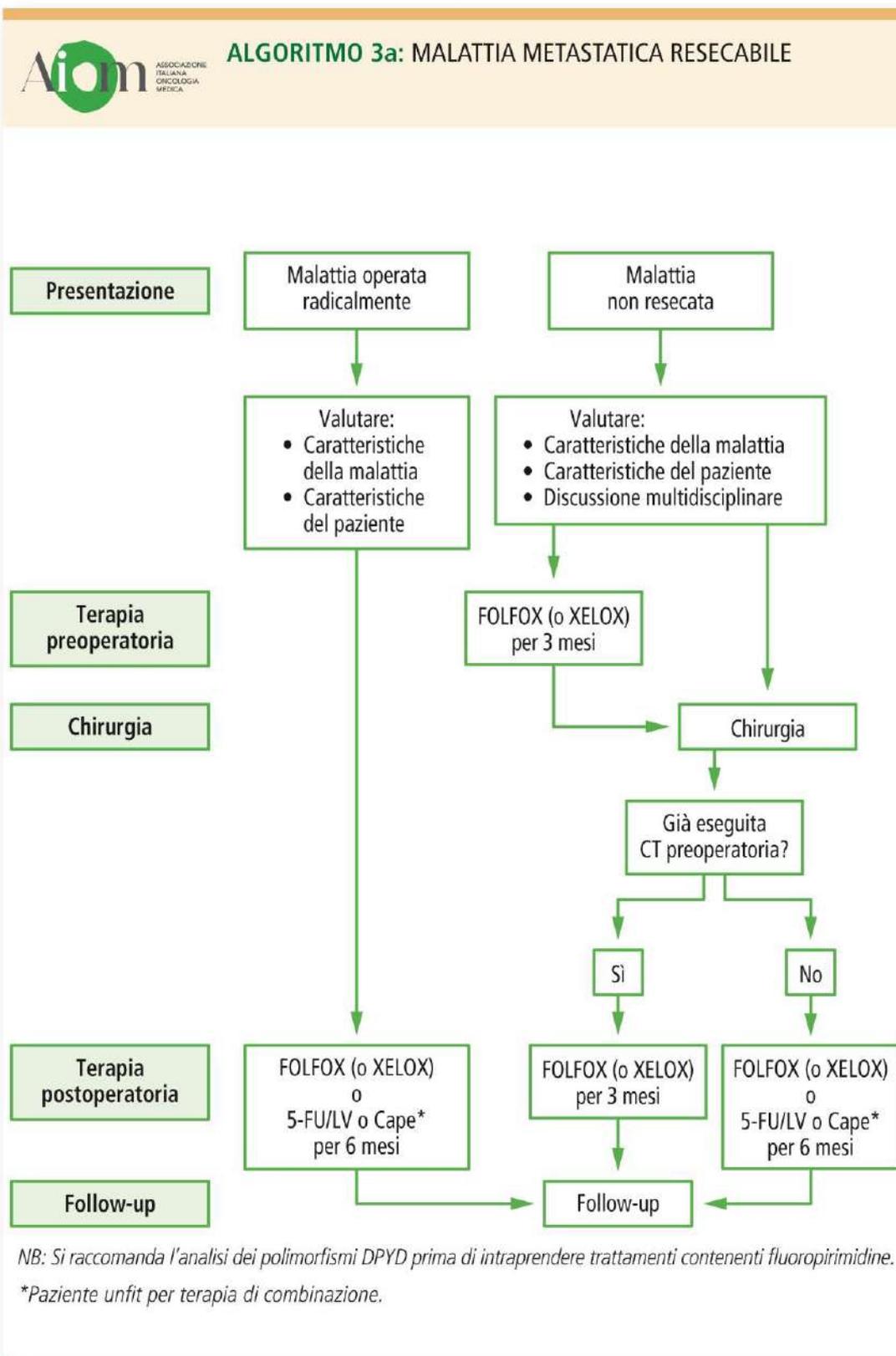
Alla fine del documento sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione.

Le Linee guida AIOM Tumori del colon hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione del tumore del colon-retto (capitolo 2); la diagnosi del tumore del colon-retto (capitolo 4); il trattamento sia chirurgico (capitolo 6) che adiuvante (capitolo 8) della malattia iniziale; il trattamento della malattia avanzata o con evidenza di recidiva (capitolo 10); la stadiazione e il follow-up (capitoli 5 e 9). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolgono 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 (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

ALGORITMI

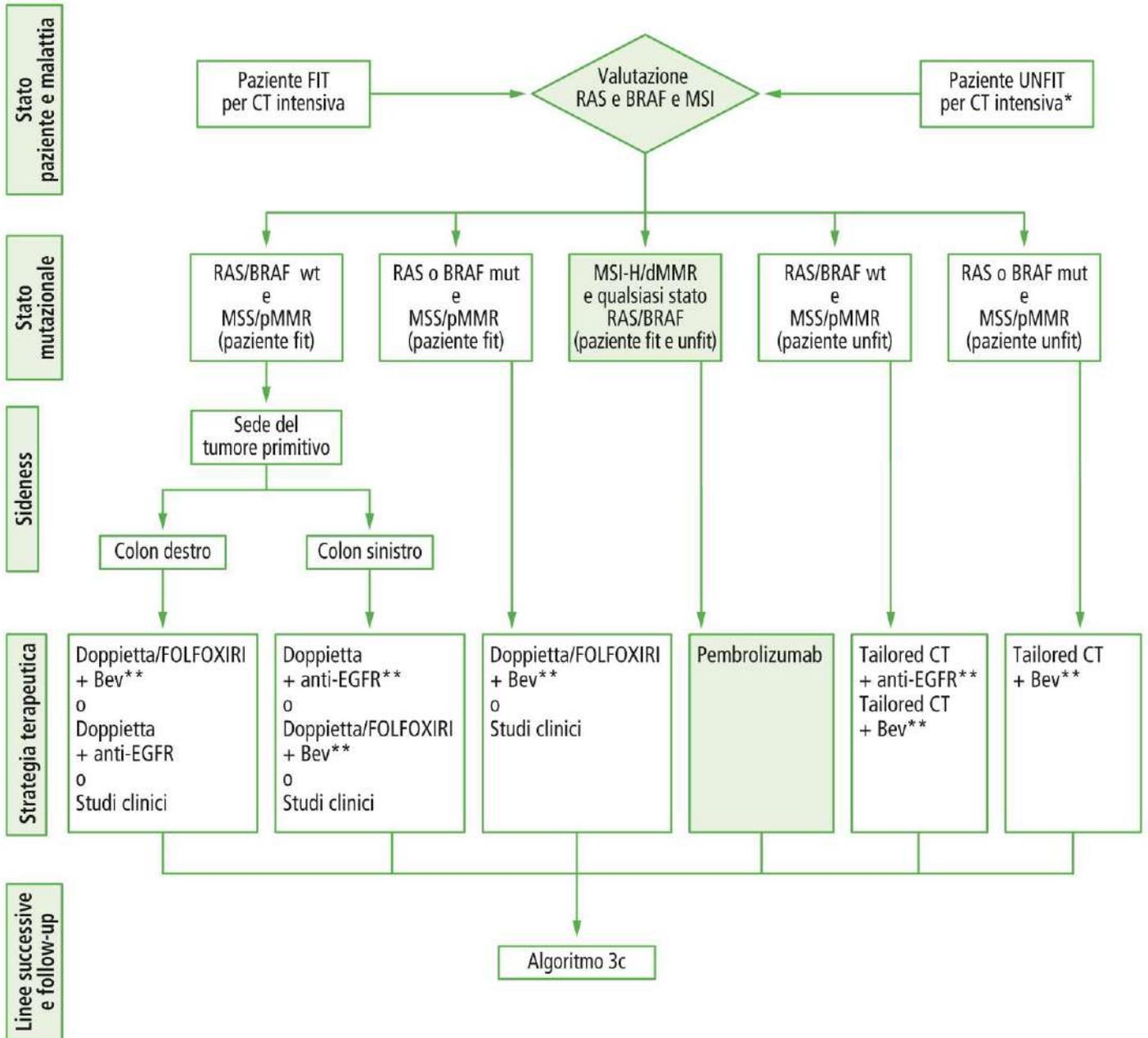








ALGORITMO 3b: MALATTIA METASTATICA



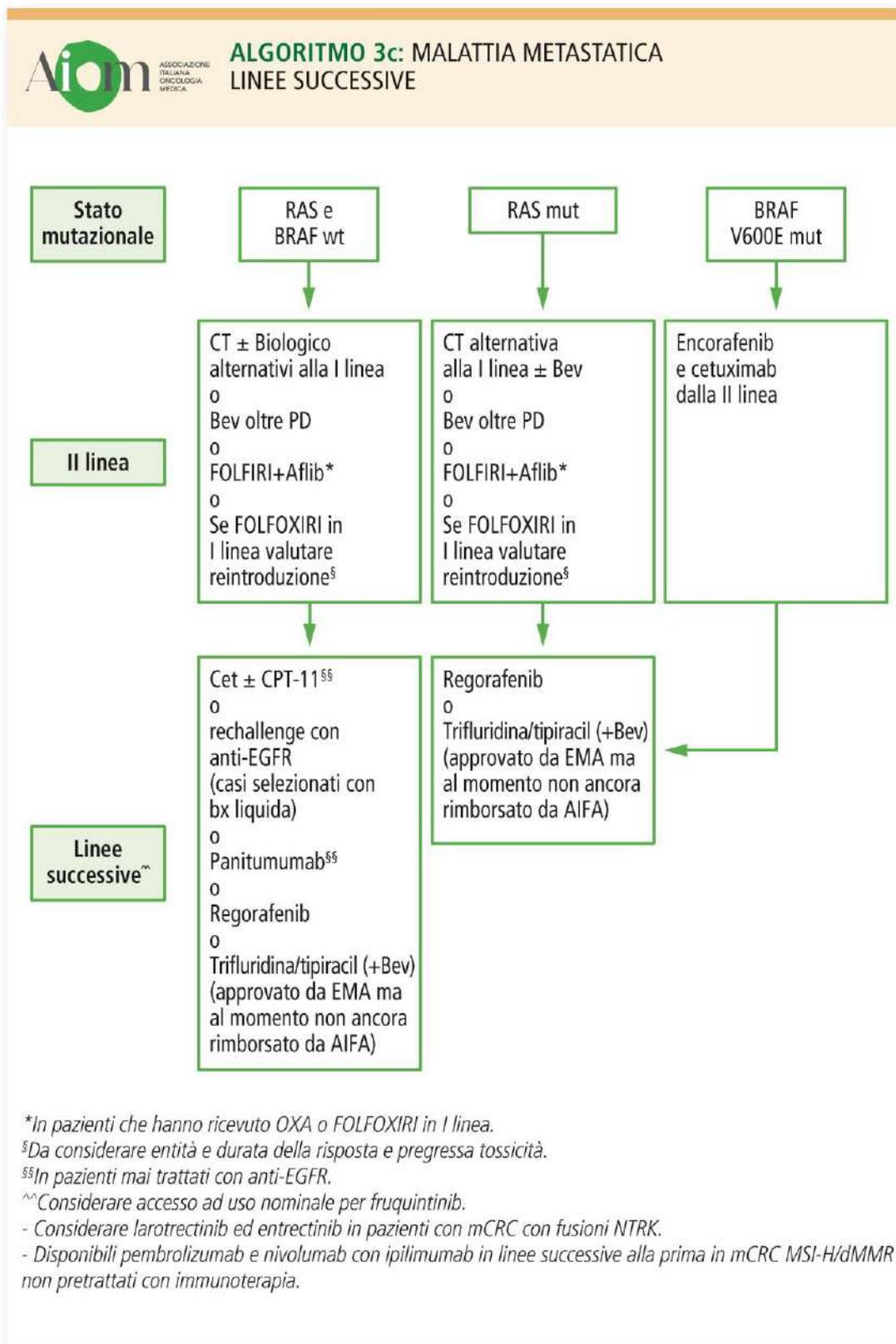
NB: Si raccomanda l'analisi dei polimorfismi DPYD prima di intraprendere trattamenti contenenti fluoropirimidinee e di considerare anche l'analisi farmacogenetica UGT1A1 prima di iniziare terapie con irinotecan o in caso di tossicità inattese.

*Paziente anziano, PS 1-2, comorbidità.

**Considerare: mantenimento (fluoropirimidine con Bev o con anti-EGFR) e pause terapeutiche.

- Valutare utilizzo RT stereotassica come terapia diretta della metastasi.

- In pazienti potenzialmente suscettibili di chirurgia, valutare ogni 8-12 settimane la risposta di malattia per eventuale chirurgia e/o trattamento locoregionale e a seguire eventuale CT postoperatoria.



1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

Indicazioni di buona pratica clinica

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 ricevute e se possibile deve essergli fornita la possibilità di un supporto psicologico, che è in grado di migliorare la qualità della vita. Sono opportuni corsi educazionali per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione (1-2).

Bibliografia

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(Suppl 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.

1.2 Consenso informato

Indicazioni di buona pratica clinica

Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato. Il medico deve essere in grado di rispondere ad ogni domanda posta dal paziente.

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).

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 (1).

Bibliografia

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(Suppl 3):S164-85.

2. Accesso al servizio

2.1 Tempestività della diagnosi

Indicazioni di buona pratica clinica

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo diagnostico e peggioramento della prognosi (1). È 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 del pronto soccorso possa avere a disposizione percorsi diagnostici privilegiati nell’ambito aziendale, al fine di giungere rapidamente ad una diagnosi.

2.2 Competenze del medico di medicina generale

Indicazioni di buona pratica clinica

Si può stimare che ad un MMG con 1500 assistiti si presentino, in media, 1 caso all’anno di neoplasia e 15 casi sospetti per patologia neoplastica del colon-retto (1). Devono pertanto essere incentivati percorsi di formazione aziendale volti a migliorare le competenze dei MMG in tale ambito (vedi capitoli 2, 4, 5) e chiarire le modalità di accesso dei pazienti alle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche operanti sul proprio territorio.

Bibliografia

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

2.3 Criteri per l’invio ad accertamenti specialistici

Indicazioni di buona pratica clinica

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 e ricorso 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 (1-3).

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).

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. Nel sospetto di patologia neoplastica, i successivi accertamenti diagnostici strumentali (vedi capitoli 2, 4, 5) devono essere prescritti con timing B (eseguibili al massimo entro 4 settimane) (2-3).

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 avviati ad accertamenti strumentali con tempistica D (entro 8 settimane) (2-3).

Bibliografia

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.

2.4 Prospettive di screening (Algoritmo 1)

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 coloretale?

Lo screening organizzato per il cancro coloretale (CRC) è un programma di intervento di Salute pubblica (1) sulla popolazione a rischio medio per età, che riduce l'incidenza e la mortalità per CRC attraverso l'esecuzione di test mirati all'individuazione e alla rimozione di polipi (adenomatosi e serrati) o alla diagnosi precoce di CRC. In Italia gran parte del territorio è coperta da programmi di screening prevalentemente con la ricerca del sangue occulto fecale (RSOF) eseguita ogni 2 anni tra i 50 ed i 69 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 (2-3). L'organizzazione del programma, in quanto intervento di Sanità pubblica, prevede la collaborazione di diversi specialisti al fine di concordare specifici protocolli di diagnosi, cura e sorveglianza, sottoposti a periodici controlli di qualità (2-3). Comunque, è dovere dell'Oncologo, del Gastroenterologo e del MMG promuovere attivamente e consigliare l'adesione ai programmi di screening in atto in ciascuna Regione e ASL. A quest'ultima spetta pubblicizzare la tipologia di screening fornendo al cittadino le indicazioni corrette su come eseguirlo nella maniera più semplice. Il coinvolgimento attivo delle figure sanitarie più vicine alla popolazione stessa (MMG, infermiere, farmacista, ecc.) è molto spesso vincente per l'adesione dei cittadini. Il programma di screening si deve concludere con l'invio dei risultati direttamente a chi ha il compito di aggiornare la cartella clinica del paziente ovvero il suo fascicolo sanitario, cioè il MMG.

L'adozione della RSOF ha portato in Italia a una progressiva riduzione dell'incidenza e mortalità, quest'ultima attraverso l'individuazione di tumori in stadio precoce. Infatti i dati dei 48 registri oncologici di 17 Regioni italiane hanno riportato una riduzione dei tassi di incidenza da 104,3 (nel 2003) a $89,9 \times 100.000$ (nel 2014) negli uomini e da 64,3 a $58,4 \times 100.000$ nelle donne. Inoltre, i tassi di mortalità sono diminuiti da 41,1 a $39,2 \times 100.000$ negli uomini e da 24,6 a $23,1 \times 100.000$, sempre nel periodo 2003-2014. Dato rilevante è che i tassi di incidenza e mortalità sono diminuiti significativamente in tutte le aree tranne nel Sud e nelle isole, dove l'incidenza è aumentata e la mortalità è rimasta stabile (4). 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 22% ed il 28% rispettivamente (5-15), 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 (16).

Pertanto, lo screening del CRC è efficace nel ridurre sia l'incidenza che la mortalità per CRC nella popolazione a rischio medio per età, e dovrebbe essere raccomandata la RSOF ogni 2 anni tra i 50 ed i 69 anni o (se in Piemonte) la RSS una sola volta nella vita tra i 59 ed i 69 anni (2-3, 14).

2.4.1 Prove di efficacia dei diversi programmi di screening

La scelta del miglior programma di screening non è univoca (3, 13-14, 16-18). 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 negli Stati Uniti rispetto all'Europa (15, 19).

2.4.2 Ricerca del sangue occulto fecale (RSOF)

La RSOF è il test più accettabile, ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuta almeno ogni 2 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 (20). Quattro studi di fase III 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), vs nessun intervento, hanno dimostrato che la RSOF riduce la mortalità per CRC di circa il 15-33% (5-8). Tale beneficio è stato stimato al 14-16% in 2 revisioni Cochrane, che illustrano anche le diverse metodologie di studio e i possibili bias dei 4 trial randomizzati sopra citati (13, 21). L'aggiornamento dei dati dello studio americano su circa 46.000 soggetti tra i 50 e gli 80 anni (22) 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).

Un dato rilevante proveniente da uno studio italiano dimostra che lo screening con RSOF riduce l'incidenza dei tumori metastatici di circa il 70% dopo il primo round di screening (23). Altri studi italiani hanno mostrato un calo della mortalità e anche degli interventi chirurgici (14).

2.4.3 Rettosigmoidoscopia (RSS)

La RSS 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 (24). Quattro studi di fase III con più di 400.000 soggetti randomizzati ad eseguire RSS (una sola volta

nella vita tra i 55 ed i 64 anni in 3 studi, 2 volte tra i 55 ed i 74 anni in 1 studio) vs nessun intervento hanno dimostrato che la RSS riduce la mortalità per CRC dal 22% al 31%, rispetto a chi non esegua il test (9-12). Dati recenti dimostrano un possibile bias di selezione della popolazione partecipante ad uno di questi studi (25). Le diverse metodologie di studio sono riassunte nella metanalisi di Elmunzer et al. 2012 (26). 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 (27).

2.4.4 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 (16).

2.4.5 Marcatori fecali

I marcatori fecali attualmente in commercio sono 2. Il Cologuard®, una combinazione di analisi di mutazioni e metilazione di geni specifici e analisi del sangue occulto, approvato e venduto negli Stati Uniti per lo screening del CRC. Il Coloalert®, prodotto e venduto sul territorio europeo, che rileva mutazioni di *KRAS* e *BRAF* nelle feci, oltre a fornire un'analisi quantitativa del DNA e del SOF. Quest'ultimo, pur essendo disponibile, non sostituisce i test di screening attualmente approvati. Lo sviluppo ed utilizzo dei marcatori fecali è tuttora target di ricerca (28-29).

2.4.6 TC colon (colonscopia virtuale)

L'indicazione principale per la TC colon (30) è una colonscopia incompleta. Nello studio di Regge et al. la TC colon ha un livello di partecipazione del 30%, superiore al 27,4% per la RSS (31). Tuttavia non può ancora essere considerata una metodica di screening standard.

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) (17).

Indicazioni di buona pratica clinica

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 i contro delle diverse metodiche, mantenendosi aggiornato su nuove tecniche endoscopiche (32) e LG di sorveglianza per patologie benigne (33-35), e revisioni della letteratura (36), alle quali si rimanda.

Lo screening del CRC è efficace nel ridurre la mortalità per CRC nella popolazione a rischio medio per età (1, 5-12). Dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione la RSOF ogni 2 anni tra i 50 ed i 69 anni o la RSS 1 sola volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni, come proposto dal programma organizzato in ogni Regione italiana (2-3).

Bibliografia

1. Schuz J, Espina C, Villain P, et al. European Code against Cancer 4th Edition: 12 ways to reduce your cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39(1):S1-10.
2. Osservatorio nazionale screening: www.osservatorionazionale screening.it
3. Gruppo Italiano Screening Colorettale: www.giscor.it
4. Zorzi M, Dal Maso L, Francisci S, et al. Trends of colorectal cancer incidence and mortality rates from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori.* 2019; 105:417-26.
5. 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.
6. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996; 348(9040):1472-7.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Bretthauer M, Kaminski MF, Hassan C, et al. America, we are confused: the updated US PSTF recommendation on colorectal cancer screening. *Ann Intern Med.* 2017; 166(2):139-40.
20. 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.

21. 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.
22. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(12):1106-14.
23. Vicentini M, Zorzi M, Bovo E, et al. Colorectal cancer screening IMPATTO study working group. Impact of screening programme using the faecal immunochemical test on stage of colorectal cancer: results from the IMPATTO study. *Int J Cancer.* 2019; 145(1):110-21.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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; 389:1299-311.
28. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014; 370(14):1287-97.
29. Dollinger MM, Behl S, Fleig WE. Early detection of colorectal cancer: a multi-center pre-clinical case cohort study for validation of a combined DNA stool test. *Clin Lab.* 2018; 64(10):1719-30.
30. Kumar M, Cash BD. Screening and surveillance of colorectal cancer using CT colonography. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017; 15(1):168-83.
31. Regge D, Iussich G, Segnan N. Comparing CT colonography and flexible sigmoidoscopy: a randomised trial within a population-based screening programme. *Gut.* 2017; 66(8):1434-40.
32. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, et al. Endoscopic removal of colorectal lesions-recommendations by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020; 158(4):1095-129.
33. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020; 158(4):1131-53.
34. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Update 2020. *Endoscopy.* 2020; 52(8):687-700.
35. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114:384-413.
36. Rabeneck L. Surveillance colonoscopy: time to dial it back? *Gastroenterology.* 2020; 158(4):816-7.

2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale

Scopo di queste Linee guida (LG) è stabilire il percorso pratico che l'oncologo dovrebbe seguire per identificare i pazienti sospetti portatori di varianti patogenetiche associate a sindromi note e quindi inviarli in consulenza genetica. I benefici che derivano dall'invio di tali pazienti alla consulenza genetica sono:

- il genetista potrà proporre test diagnostici al paziente e, nel caso venga identificata una variante patogenetica, offrire ed estendere il test genetico ai familiari, in modo da individuare i parenti ad alto rischio ed invitarli a seguire protocolli di sorveglianza efficaci per ridurre la loro mortalità e morbilità per cancro (1);
- l'oncologo potrà proporre misure di riduzione del rischio di secondi tumori nei pazienti sopravvissuti al primo cancro; tali misure saranno diverse da quelle proposte ai pazienti affetti da CRC non ereditario e dipenderanno dalla sindrome ereditaria diagnosticata (2).

Non è scopo di queste LG affrontare in dettaglio tutte le sindromi di predisposizione ereditaria al CRC (SPE-CRC), per le quali si rimanda a più approfondite LG specialistiche e multidisciplinari, sia europee che americane (3-7), e review (8-12). Inoltre saranno disponibili le Linee guida AIOM 2024 “Tumori eredo-familiari” cui fare specifico riferimento (<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom>).

2.5.1 Aspetti generali

Tra i pazienti con CRC, 1 su 20 circa è affetto da una SPE-CRC (3). La più frequente forma di SPE-CRC è la sindrome di Lynch (10), responsabile di circa il 3% di tutti i CRC. Seguono le poliposi del colon, che nel loro complesso causano circa l'1% dei CRC (3).

Sindrome di Lynch

È una sindrome ereditaria autosomica dominante, causata da una variante patogenetica in uno dei geni che fanno parte del sistema di riparo del DNA, o DNA Mismatch Repair (MMR): *MLH1*, *MHS2*, *MSH6* e *PMS2*. La sindrome predispone allo sviluppo, mediamente in età precoce rispetto alla popolazione generale, di CRC e cancro dell'endometrio e, con incidenza minore, anche di diversi altri tumori (5) (tabella 2.1).

L'incidenza nell'arco della vita e l'età media di insorgenza delle neoplasie variano a seconda di quale dei geni del MMR sia coinvolto (5). Lo sviluppo dei tumori può essere sincrono e/o metacrono. Con il miglioramento delle conoscenze, altri tipi di neoplasie potranno verosimilmente aggiungersi a quelle riportate nella tabella 2.1.

Tabella 2.1: Rischio di neoplasie associate alla sindrome di Lynch rispetto alla popolazione generale

Organo	Rischio nell'arco della vita (%) in soggetti con sindrome di Lynch	Rischio nell'arco della vita (%) nella popolazione generale
Colon-retto	9-61	9,2
Endometrio	13-57	7,1
Ovaio	1-38	1,3
Pelvi renale-uretere	1-5	- *
Pancreas – vie biliari	1-6	0,2-1,6
Stomaco	1-9	0,9
Tumori cerebrali	0,6-8	0,6
Piccolo intestino	0,1-11	0,3
Prostata	2,5-24	11,6
Cute (neoplasie sebacee)	Aumentato #	- #
*Non disponibile da dati SEER. # Aumentato ma non specificato rispetto alla popolazione generale. Tabella adattata da: NCCN guidelines (5).		

Poliposi del colon

Le forme più comuni sono le poliposi adenomatose che, in base al gene coinvolto, vengono classificate come poliposi adenomatosa associata al gene *APC* (FAP), poliposi associata al gene *MUTYH* (MAP) ed altre più rare. Nel complesso, queste rappresentano circa l'1% di tutti i casi di CRC. Inoltre, sulla base del numero dei polipi, le poliposi adenomatose possono essere ulteriormente distinte in forma classica, con numero di polipi >100, e in forma attenuata, con numero di polipi compreso tra 10 e 99. Anche in queste sindromi il CRC può essere associato a tumori in altre sedi, con maggiore incidenza in particolare per i tumori del duodeno, i tumori desmoidi (addominali ed extra-addominali) e le neoplasie tiroidee (3-5) nelle forme legate al gene *APC*, le quali sono anche associate ad un aumento del rischio di medulloblastoma in età pediatrica. Più rare sono le poliposi amartomatose e le forme miste.

2.6 Criteri di sospetto per inviare in consulenza genetica il paziente con CRC

I criteri generali di sospetto clinico di SPE-CRC sono basati sulle caratteristiche del paziente, della sua storia familiare e del suo tumore (tabella 2.2).

Tabella 2.2: Criteri di sospetto clinico per SPE-CRC

Paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Età giovane (<50 anni) • Cancri multipli (sincroni o metacroni) • Polipi multipli 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 di cancro in età giovane (<50 anni) tra parenti di I e/o II grado • Sindrome già nota in famiglia
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> • Solo per la sindrome di Lynch: <ul style="list-style-type: none"> • tessuto tumorale con deficit del MMR (dMMR) definito come mancata espressione delle proteine codificate dai geni del MMR all'immunoistochimica, <i>oppure</i> • instabilità dei microsatelliti (MSI, MSI-H, MSI high) alla PCR. <p>Gli adenocarcinomi con dMMR/MSI spesso sono del colon dx, mucinosi /a cellule con castone, G3, con infiltrato linfocitario e reazione tipo Crohn.</p>

2.6.1 Criteri di invio per la sindrome di Lynch

I criteri clinici sopra presentati riprendono quelli noti come “Criteri di Bethesda” (13), a cui si aggiunge l'identificazione del dMMR/MSI sul tessuto tumorale. I casi di tumore associati alla s. di Lynch sono dovuti ad una variante patogenetica dei geni del MMR, che porta ad un accumulo di errori durante la replicazione del

DNA, con conseguente instabilità dei microsatelliti e mancata espressione delle proteine codificate dai geni del MMR sul tessuto tumorale (4). Tuttavia, solo il 20% dei casi di CRC con dMMR/MSI è dovuto alla s. di Lynch; i restanti casi sono da considerare non ereditari e prevalentemente dovuti all'ipermetilazione del promotore di MLH1 limitata alle cellule tumorali.

2.6.2 Screening universale per la sindrome di Lynch

Dati i benefici della diagnosi di s. di Lynch ed i limiti dei soli criteri di sospetto, è stato approvato a livello internazionale (14-15) lo screening universale per la s. di Lynch, che prevede l'analisi del tessuto tumorale di tutti i casi di CRC da parte del patologo per la ricerca del dMMR.

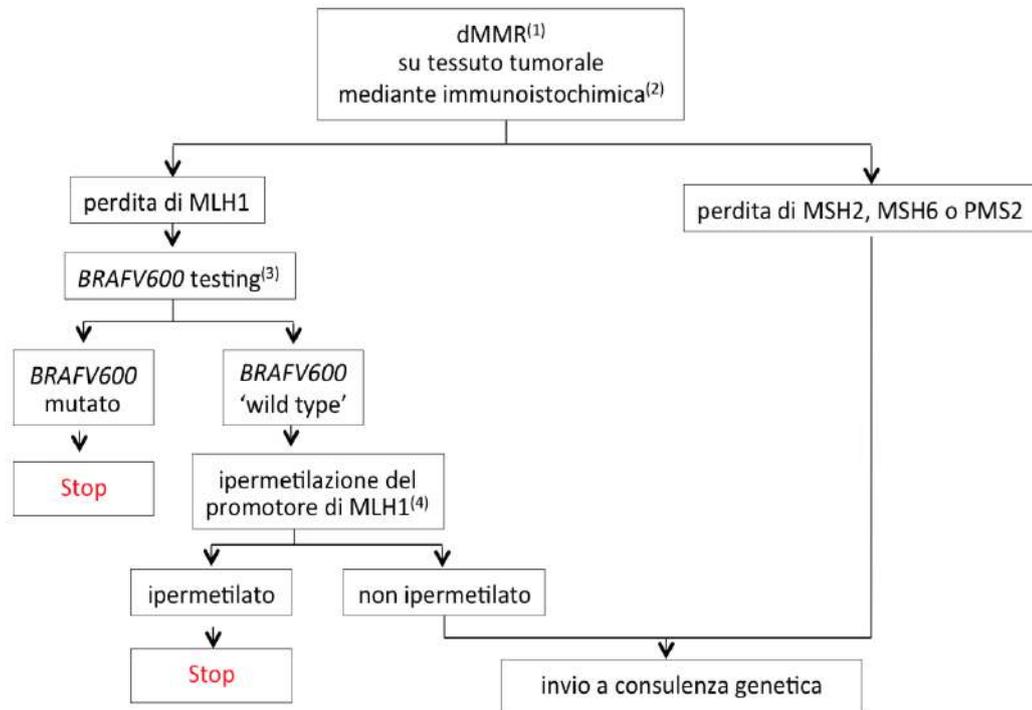
Il dMMR può essere identificato mediante PCR, per fare diagnosi di instabilità dei microsatelliti (MSI, MSI-H o MSI high), oppure mediante immunohistochimica (IHC) per fare diagnosi di mancata espressione delle proteine codificate da uno dei 4 geni del MMR implicati nella diagnosi di s. di Lynch (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

Il test mediante IHC è preferibile poiché, data la concordanza molto alta fra PCR ed IHC, consente di identificare contestualmente anche il gene più probabilmente implicato.

I criteri di invio in consulenza genetica da parte dell'oncologo, partendo dallo screening universale per la s. di Lynch, sono riassunti nell'algoritmo della figura 1.

Fig.1 Algoritmo per lo screening universale

adattato da ASCO, ASCP, CAP, AMP e NICE (14-15)



⁽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 di *BRAF-V600* (solo per i tumori del colon) e/o l'ipermetilazione del promotore di *MLH1* escludono la sindrome di Lynch. Pertanto questi casi, in assenza di criteri di sospetto clinico di s. ereditaria, sono considerati sporadici e i pazienti non dovrebbero essere inviati a consulenza genetica.

In presenza di mancata espressione di *MLH1*, è consigliabile eseguire l'analisi della mutazione di *BRAF-V600E* e/o dello stato di metilazione del promotore di *MLH1* sul campione tumorale; la presenza di mutazione in *BRAF-V600E* e/o ipermetilazione del promotore di *MLH1* esclude ragionevolmente la diagnosi di s. di Lynch.

Il paziente in questi casi non va inviato in consulenza genetica, a meno che non siano presenti altre caratteristiche della sua storia personale e/o familiare sospette per sindrome ereditaria (11, 14-15). Ove non sia disponibile il test di metilazione del promotore di *MLH1*, il test di *BRAF-V600* è considerato sufficiente.

Tutti gli altri casi di dMMR (mancata espressione delle proteine codificate da *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*) dovrebbero essere inviati in consulenza genetica senza ulteriore selezione.

La fattibilità di questo approccio è stata dimostrata in un recente studio su 352 pazienti consecutivi di Varese, affetti da CRC, dopo l'approvazione dello screening universale nella Regione Lombardia. L'avvio dei test necessari per la selezione riportata nella figura 1 può essere condotto in automatico dal patologo (cosiddetto

“reflex testing”) in collaborazione con gli esperti in diagnostica molecolare, senza necessità di richieste da parte dell’oncologo (16). Lo screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR/MSI sul tessuto tumorale dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i pazienti con CRC (vedi **quesito 2 GRADE**).

2.6.3 Criteri di invio in consulenza genetica per tutte le SPE-CRC

Oltre ai pazienti identificati dallo screening universale per la s. di Lynch, dovrebbero essere inviati in consulenza genetica tutti i pazienti diagnosticati in età <50 anni, con cancri multipli (sincroni e/o metacroni), polipi multipli o familiarità positiva (come definita nella tabella 2.2).

Questi criteri consentono di identificare anche sindromi diverse dalla s. di Lynch, come le poliposi, o casi in cui non sia identificabile una variante costitutiva, come la “Familial CRC Syndrome X” o la “Lynch-Like Syndrome”, ma siano comunque indicati protocolli di sorveglianza specifici (4). In particolare, tutti i pazienti affetti da CRC in età giovane (inferiore ai 50 anni) dovrebbero essere inviati in consulenza genetica poiché il rischio di essere affetti da una sindrome ereditaria di predisposizione al cancro è del 16-25%, di cui il 50% circa sono s. di Lynch (17).

Indicazioni alla raccolta dell’anamnesi familiare oncologica

L’ultimo “ASCO Expert Statement” sulla raccolta e l’uso della storia oncologica familiare da parte degli oncologi (18) stabilisce i criteri minimi della familiarità da richiedere (tabella 2.3).

Tabella 2.3: Criteri minimi di familiarità oncologica da riportare nella cartella clinica

- Presenza di casi di tumore fra:
 - parenti di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli)
 - parenti di secondo grado (nonni, zii, nipoti)
- Ramo di appartenenza dei parenti con tumore (paterno o materno)
- Tipo di cancro ed età alla diagnosi dei parenti con tumore

Esempio: zia materna con cancro del colon a 50 anni

Adattata da Lu et al. 2014 (18)

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.

È consigliabile aggiornare periodicamente la storia familiare durante il follow-up dei pazienti sopravvissuti al primo cancro al fine di:

- identificare nuovi casi in famiglia;
- rivalutare la storia familiare del paziente alla luce di nuove informazioni mediche o nuove metodologie di diagnosi (3).

Il rapido recente sviluppo di nuove tecnologie di analisi completa o parziale del genoma a basso costo potrà cambiare le modalità di identificazione delle SPE. Tuttavia ad oggi sono ancora oggetto di studi clinici.

Quesito 2 GRADE. Lo screening universale della sindrome di Lynch dovrebbe essere eseguito per tutti i casi di CRC?

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

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata individuata un'unica revisione sistematica della letteratura disponibile, Barrow et al. 2013 (17), che ha misurato gli outcome ritenuti critici dal panel (incidenza di CRC e mortalità correlata a CRC nei soggetti affetti da s. di Lynch). 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 s. di Lynch 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 (18). In uno studio condotto su 1108 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 (19). Per questo motivo è auspicabile l'applicazione del programma di screening universale sul territorio nazionale (come da figura 1), implementando la collaborazione tra oncologi, patologi molecolari e genetisti per la diagnosi della sindrome. È atteso che la successiva sorveglianza, concordata tra specialisti d'organo ed oncologi (per i pazienti sopravvissuti) e genetisti (per i parenti a rischio) porti ad un favorevole bilancio costi/ benefici anche in Italia.

Implicazioni per le ricerche future: Necessari studi di fattibilità dello screening universale della s. di Lynch in ambito nazionale.

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

- gli studi presi in considerazione nella suddetta revisione erano studi osservazionali con serio rischio di bias di selezione perché basati sull'analisi retrospettiva dei dati di registro;
- vi è un serio rischio di indirectness poiché in alcuni studi venivano inclusi pazienti che già avevano ricevuto diagnosi di s. di 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 della raccomandazione vedi Appendice 1.

*Indicazioni alla consulenza genetica nei pazienti affetti da CRC e sospetti portatori di SPE-CRC**Test genetici diagnostici*

- Sindrome di Lynch

I pazienti identificati come sospetti per s. di Lynch in base ai criteri clinici (tabella 2.2) o ai risultati dello screening universale dovrebbero essere inviati dall'oncologo a consulenza genetica per la ricerca di varianti patogenetiche costituzionali (germinali) (generalmente su campione di sangue). La diagnosi di s. di Lynch è confermata quando viene identificata una variante patogenetica in uno dei 4 principali geni del MMR implicati: *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (15). Inoltre, raramente è coinvolto il gene non MMR *EPCAM*, delezioni del quale determinano alterazioni epigenetiche secondarie di *MSH2*.

- Poliposi

A differenza della s. di Lynch, per le poliposi viene generalmente eseguito un test di prescreening somatico sul tessuto tumorale. I pazienti identificati come sospetti per poliposi in base alla storia personale (numero e istologia dei polipi) e/o familiare (tabella 2.2) dovrebbero essere inviati dall'oncologo a consulenza genetica per valutare l'opportunità di eseguire la ricerca (generalmente su campione di sangue) di varianti patogenetiche costituzionali (germinali) nei geni coinvolti (22). È comunque preferibile usare la metodologia NGS, che consente di analizzare contestualmente più geni (le SPE-CRC hanno sovrapposizione fenotipica) e di individuare casi di mosaicismo, in particolare per il gene APC.

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 (test "a cascata" sui familiari), i quali saranno invitati a percorsi specifici di prevenzione, che comportano una riduzione di mortalità per CRC fino a circa il 70% (23-24).

Nel 2012 un gruppo multidisciplinare di esperti ha stimato che, anche in base a questi dati, individuando tutte le s. 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 6540 casi di CRC (25). Infine, lo studio osservazionale PLSD (Prospective Lynch Syndrome Database) (26), condotto su 6350 portatori di varianti patogenetiche, ha dimostrato un rischio di CRC, di carcinoma dell'endometrio, dell'ovaio ed altri tumori

diverso 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 sono già stati implementati in alcune LG (4-7), ma sono necessari dati sul loro esito da studi multicentrici in corso, come il PLSD stesso (26).

- Poliposi

I soggetti portatori di varianti patogenetiche associate a FAP o MAP devono essere inseriti in specifici protocolli di sorveglianza, definendo la tempistica dell’eventuale intervento di colectomia profilattica in base ai reperti della colonscopia (3-5). La colectomia totale profilattica nella FAP forma classica è pratica clinica corrente da molti anni, dato il rischio di sviluppare CRC nel 90% dei casi nell’arco della vita.

I protocolli specifici di sorveglianza consigliati per i soggetti portatori di una variante patogenetica predisponente a sindrome di Lynch e poliposi sono riportati dalle LG congiunte ASCO-ESMO (3), dall’ESMO (4) e più recentemente dall’ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) (27-28) e dall’ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) (29). 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.

2.6.4 Timing per la richiesta di consulenza genetica nei sospetti di SPE-CRC

Il paziente si rivolge all’oncologo per curare il proprio cancro e, in fase di accertamenti diagnostici e di inizio dei trattamenti, può non essere interessato o in grado di comprendere o affrontare altre implicazioni correlate all’eventuale diagnosi di sindrome ereditaria.

Pertanto è ragionevole trattare l’argomento quando l’oncologo lo ritenga più opportuno e non necessariamente alla prima visita; in particolare:

- al termine della chemioterapia adiuvante in pazienti in stadio II-III (18, 30);
- alla prima rivalutazione in pazienti in stadio IV (18, 30);
- quando direttamente richiesto dal paziente.

In particolare, l’invio in consulenza genetica dei soggetti con sospetta SPE-CRC è consigliabile, oltre che per individuare i parenti a rischio, anche per impostare un appropriato follow-up (2). Dopo adeguata spiegazione dei possibili benefici, per i pazienti sopravvissuti al primo cancro e affetti da s. di Lynch o poliposi

adenomatosa sono consigliabili misure di sorveglianza diverse rispetto ai casi non ereditari (tabella 2.4).

Queste sono basate sull'opinione di esperti (3, 6) e si fondano sull'ipotesi di:

- accelerata cancerogenesi a livello del colon con un aumentato rischio di CRC metacrono (31);
- rischio di nuovi tumori in altri organi più alto rispetto alla popolazione generale (32);
- rischio di cancro aumentato oltre i 5 anni di follow-up previsti per i casi non ereditari (32);
- beneficio atteso analogo a quello ottenuto in soggetti a rischio portatori di SL, senza precedente CRC (25-26), poiché il rischio di cancro in diverse sedi è simile tra coloro che abbiano avuto un precedente cancro rispetto a coloro che non lo abbiano avuto (26).

Tabella 2.4: Misure di follow-up/prevenzione per i pazienti con SPE-CRC sopravvissuti al primo cancro

Sindrome di Lynch	Colonscopia ogni 2 anni. Visita ginecologica con ecografia transvaginale e biopsia endometriale annuale. La chirurgia ginecologica profilattica può essere un'opzione nelle pazienti >35 anni e/o che abbiano completato il desiderio di maternità.
Poliposi adenomatosa	Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi, in base al carico di polipi. Gastroduodenoscopia ogni 6 mesi-5 anni in base ai criteri di Spigelman (33). Ecografia addominale ogni 6-12 mesi dopo interventi chirurgici addominali per valutare l'insorgenza di desmoidi della parete addominale e/o mesenterici e retroperitoneali. Ecografia tiroidea ogni 2 anni per possibili neoplasie tiroidee (solo nella forma APC-relata).
Adattata da Stoffel et al. 2015 (3) e van Leerdam et al. 2019 (28).	

Inoltre l'oncologo può, durante il follow-up dei pazienti sopravvissuti al primo cancro, 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, ecc., in accordo ad uno specifico "ASCO Policy Statement" (28) ed alle LG ESMO sui pazienti sopravvissuti al cancro (2); alcuni studi osservazionali hanno dimostrato il beneficio di tali indicazioni anche nella s. di Lynch (34);
- discutere il beneficio dell'aspirina come chemioprevenzione;
- identificare SPE-CRC anche partendo da pazienti con tumori con CRC.

Burn et al. hanno pubblicato i dati aggiornati dello studio CAPP2 dopo 10 anni di follow-up, dimostrando su 861 pazienti randomizzati ad assumere aspirina (600 mg/die) vs placebo una riduzione del rischio di CRC di circa il 50% nel braccio trattato con aspirina per almeno 2 anni (35). Dato l'alto dosaggio di aspirina dimostrato

efficace, si rimane in attesa dei risultati dello studio CAPP3 che confronta dosi inferiori (100 e 300 mg) vs 600 mg in questo setting.

Per la s. di Lynch, si può avere prevalentemente partendo da pazienti con cancro dell'endometrio, per il quale è approvato lo screening universale come per il CRC (4), ma anche da altri tumori più rari (36) (vedi tabella 2.1).

Indicazioni alla consulenza genetica nei pazienti con CRC dMMR/MSI

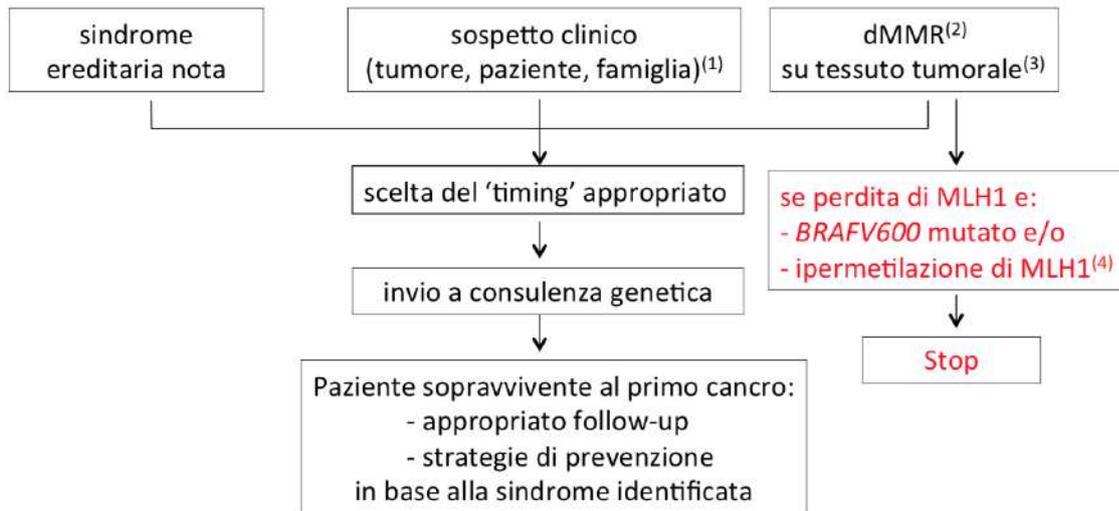
A scopo terapeutico l'identificazione del dMMR/MSI viene eseguita per proporre la migliore terapia adiuvante nello stadio II (vedi capitolo 8 "Terapia adiuvante"). Inoltre, il fenotipo dMMR/MSI è stato identificato come fattore predittivo di risposta all'immunoterapia in fase avanzata (vedi capitolo 10: "Trattamento della malattia avanzata"). Per tale motivo, il dMMR/MSI è attualmente diagnosticato per modificare la terapia nei pazienti il cui tumore presenti tale fenotipo (circa il 5% dei casi metastatici).

È stato anche confermato che il dMMR/MSI è predittivo di risposta alla terapia immunologica non solo per il CRC (37-38), ma anche per tumori diversi dal CRC (39-40), tutti presenti nello spettro della s. di Lynch. Si dovrebbero quindi inviare a consulenza genetica tutti i pazienti con dMMR/MSI, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo, come recentemente proposto da Latham et al. 2019 (36). Nel loro studio, su circa 15.000 pazienti affetti da 50 tipi di tumori, la s. 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 s. 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 (una popolazione non-ispanica afferente ad un centro di riferimento è possibile che non rappresenti la popolazione generale), questo studio dimostra come la presenza di dMMR/MSI in qualunque tipo di tumore sia predittivo di s. di Lynch. Ad oggi solo per il tumore dell'endometrio vengono consigliati lo screening universale e una selezione dei pazienti con dMMR/MSI simile a quella utilizzata per il CRC, inviando in consulenza genetica solo i casi che non dimostrino ipermetilazione del promotore di *MLH1*, senza valutazione di *BRAF*, che non è generalmente mutato in questa neoplasia (4). Per i pazienti affetti da altri tumori con dMMR/MSI non è indicata, al momento, alcuna selezione prima dell'invio in consulenza genetica. I criteri per l'identificazione dei pazienti affetti da

CRC e SPE-CRC da parte dell'oncologo, e le successive implicazioni per la pratica clinica, sono semplificati nell'algoritmo della figura 2.

Figura 2

Algoritmo operativo per l'oncologo



(1) vedi Tabella 2.

(2) dMMR = deficit del 'mismatch repair', definito come mancata espressione delle proteine codificate dai geni del 'mismatch repair' in immunocistochimica, o come instabilità dei microsattelliti (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

Indicazioni di buona pratica clinica:

1. L'oncologo dovrebbe inviare i pazienti con CRC a consulenza genetica per sospetto di sindrome di predisposizione ereditaria al CRC in caso di: età <50 anni, cancro multipli, polipi multipli, familiarità oncologica positiva e, solo per la s. di Lynch, dMMR/MSI sul tessuto tumorale (tabella 2.2 e figura 1) (4).
2. L'oncologo dovrebbe raccogliere la storia familiare oncologica utilizzando i criteri minimi proposti dall'ASCO "Expert Statement" (tabella 2.3) (18).
3. L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta sindrome di predisposizione ereditaria al CRC per fare diagnosi e ridurre la mortalità dei loro familiari affetti (3, 18, 30).
4. Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita) (1, 18).
5. 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 non ereditario (tabella 2.4) (2-3, 6).
6. In caso di dMMR/MSI, identificato a scopo predittivo di risposta terapeutica, l'oncologo dovrebbe comunque inviare il paziente in consulenza genetica indipendentemente dal tipo di tumore (1, 36). Per i casi di cancro diverso dal CRC e dell'endometrio, non è al momento indicata ulteriore selezione.

Quesito 3. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon è opportuno che al momento della diagnosi con colonscopia vengano effettuati i prelievi biotipici anche per l'immunoistochimica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

I test MMR/MSI universali nel CRC sono diventati molto diffusi nei laboratori di patologia, per le informazioni riguardanti la prognosi, la possibile diagnosi di sindrome di Lynch e le scelte terapeutiche. La terapia neoadiuvante con ICI nel cancro del colon e del retto prevede che i test vengano eseguiti sul tessuto biotipico, prima dell'intervento chirurgico. Un numero adeguato di campioni biotipici neoplastici è la base dei test MMR e almeno 5 campioni su tessuto neoplastico e 1 su tessuto normale sono probabilmente sufficienti per il test (analogamente ai numeri di biopsie suggeriti per i test HER2 e PD-L1 nel cancro gastrico). La valutazione dello stato MMR sulle biopsie del CRC è fattibile e la correlazione tra la biopsia e il pezzo operatorio sono eccellenti (41-44). Protocolli di colorazione appropriati, interni ad ogni laboratorio IHC, sono fondamentali per l'alta qualità della diagnosi.

Limiti: Nessuno.

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del bilancio beneficio/danno è stata considerata a favore dei prelievi biotipici anche per l'immunoistochimica, poiché evita la ripetizione dell'esame endoscopico, influenza la prognosi, permette la possibile diagnosi di sindrome di Lynch e influenza fortemente le scelte terapeutiche successive.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma del colon, al momento della diagnosi con colonscopia i prelievi biotipici dovrebbero essere inviati anche per immunoistochimica MSI (41-44)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *J Clin Oncol.* 2022; 40(11):1231-58.
2. Vaz-Luis I, Masiero M, Cavaletti G, et al. ESMO expert consensus statements on cancer survivorship: promoting high-quality survivorship care and research in Europe. *Ann Oncol.* 2022; 33(11):1119-33.

3. 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.
4. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(10):1558-71.
5. NCCN guidelines. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal, V 1.2022; June 8 2022. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
6. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, et al. European Guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg.* 2021; 108:484-98.
7. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* 2020; 69:411-44.
8. National Cancer Institute (NIH) [Internet]. Genetics of colorectal cancer, PDQ – health professional version [updated Apr 12, 2022]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>
9. Peltomäki P, Nystrom M, Meklin JP, et al. Lynch syndrome genetics and clinical implications. *Gastroenterology.* 2023; 164:783-99.
10. Sinicrope FA. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(8):764-73.
11. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of family history and genetic testing to determine risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2020; 158(2):389-403.
12. Seppälä TT, Dominguez-Valentin M, Sampson JR, et al. Prospective observational data informs understanding and future management of Lynch syndrome: insights from the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD). *Fam Cancer.* 2021; 20(1):35-9.
13. 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.
14. 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.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Molecular testing strategies for Lynch syndrome in people with colorectal cancer, 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/DG27>
16. Chiaravalli AM, Carnevali I, Sahnane N, et al. Universal screening to identify Lynch syndrome: two years of experience in a Northern Italian Center. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(4):281-8.
17. Sinicrope FA. Increasing incidence of early-onset colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2022; 386:1547-58.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Heald B, Plessec T, Liu X, et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing Lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol.* 2013; 31:1336-40.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020; 22(1):15-25.
27. Van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019; (9):877-95.
28. Van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2019; (11):1082-93.
29. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc.* 2020; 91:963-82.
30. 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.

31. 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.
32. Ko Win A, Lindor NM, Young JP, et al. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(18):1363-7.
33. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989; 2:783-5.
34. 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.
35. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020; 395(10240):1855-63.
36. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37:286-95.
37. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2207-18.
38. Zhaohui J, Sinicrope F. Mismatch repair-deficient colorectal cancer: building on checkpoint blockade. *J Clin Oncol.* 2022; 40(24):2735-50.
39. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(1):1-10.
40. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, et al. Nivolumab is effective in mismatch repair-deficient noncolorectal cancers: results from arm Z1D-A subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) study. *J Clin Oncol.* 2020; 38(3):214-22.
41. Guo C, Zhang S, Wu J. The concordance of DNA mismatch repair protein between endoscopic biopsies and surgical specimens and inter-observers variations in colorectal cancer patients: reflections from endoscope doctors. *Pol J Pathol.* 2020; 71(1):13-9.
42. Kumarasinghe AP, De Boer B, Bateman AC, et al. DNA mismatch repair enzyme immunohistochemistry in colorectal cancer: a comparison of biopsy and resection material. *Pathology.* 2010; 42(5):414-20.
43. O'Brien O. Correlation of immunohistochemical mismatch repair protein status between colorectal carcinoma endoscopic biopsy and resection specimens. *J Clin Pathol.* 2018; 71(7):631-36.
44. Grillo F, Paudice M, Gambella A, et al. Evaluating mismatch repair deficiency in colorectal cancer biopsy specimens. *Histochem Cell Biol.* 2023; 160:113-25.

3. Gruppo multidisciplinare

L'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico nella grande maggioranza dei casi. 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 (1-3).

Indicazioni di buona pratica clinica

- 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.
- Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le Linee guida e qualora si verifici uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.
- 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.

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

Indicazioni di buona pratica clinica

- 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.

Bibliografia

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.

4. Diagnosi (Algoritmo 1)

4.1 Diagnosi clinica

La pancolonscopia è considerata l'esame più importante per la diagnosi delle neoplasie coloretali. 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.

È considerato un esame di qualità ottenere la visualizzazione di tutto il colon nel 90% dei casi. Una revisione della letteratura evidenzia un rischio di perforazioni dello 0,03%, di emorragia di circa lo 0,3% ed una mortalità dello 0,1%. Il paziente deve essere informato di questi rischi. La sensibilità è del 96-97% e la specificità del 98% (1-2).

In alternativa alla pancolonscopia 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 quelle 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**) (3-4).

Indicazioni di buona pratica clinica

- Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale (1-2).
- In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale, questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento.
- Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico una colon TC 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).

- 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.

4.2 Esame istologico

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

Bibliografia

1. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 325:1978-98.
2. Kooyker AI, Toes-Zoutendijk E, Opstal-van Winden AWJ, et al. Colonoscopy-related mortality in a fecal immunochemical test-based colorectal cancer screening program. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021; 19(7):1418-25.
3. 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.
4. 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.
5. 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; 23:2479-516.

5. Valutazione pre-trattamento (Algoritmo 1)

5.1 Stadiazione, parametri “T” e “N”

5.1.1 Tumori del colon

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

5.2 Stadiazione, parametro “M”

5.2.1 Tumori del colon

In linea generale, la presenza di metastasi deve sempre essere ricercata preoperatoriamente. Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC. Le metastasi polmonari vanno escluse con una TC torace.

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

Per la corretta refertazione TC e colon-TC in fase di diagnosi e stadiazione del tumore del colon si rimanda a quanto già raccomandato dalla Società Italiana di Radiologia Medica ed interventistica (SIRM) in merito all’utilizzo del modello del referto strutturato (2-5).

Indicazioni di buona pratica clinica

- Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC (1).
- La presenza di metastasi polmonari va indagata preferenzialmente con una TC torace (1).
- Non vi è indicazione all’uso routinario della scintigrafia ossea e della PET-FDG (1).
- La PET-FDG può essere considerata per la stadiazione in caso di lesioni metastatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica (1).

5.3 Marcatori tumorali

Vi è indicazione ad effettuare la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up. La determinazione del CA19.9, sebbene diffusamente impiegata, non è

sostenuta da evidenze scientifiche (6).

Indicazioni di buona pratica clinica

- La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi.

5.4 Valutazione generale pre-trattamento

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, ecc. 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.

Bibliografia

1. Schmol HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012; 23:2479-516.
2. Dachman AH, Barish MA. Structured reporting and quality control in CT colonography. *Abdom Radiol (NY).* 2018; 43(3):566-73.
3. Faggioni L, Coppola F, Ferrari R, et al. Usage of structured reporting in radiological practice: results from an Italian online survey. *Eur Radiol.* 2017; 27(5):1934-43.
4. European Society of Radiology (ESR). ESR paper on structured reporting in radiology. *Insights Imaging.* 2018; 9(1):1-7.
5. <https://www.sirm.org/documenti/>
6. 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; 19:1865-78.

6. Chirurgia (Algoritmo 2)

6.1 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'équipe in cui lavora è collegato a mortalità chirurgica, complicanze perioperatorie e prognosi (3-6).

Punti chiave della radicalità oncologica nella chirurgia coloretale: indicazioni di buona pratica clinica

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. Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane (7-9).

I punti chiave della radicalità oncologica della chirurgia coloretale sono:

- Margine prossimale e distale di resezione: nel carcinoma del colon, i 5 cm sono il limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia (10-13). Una revisione sistematica ed analisi multivariata condotta nel 2018 su 9302 pazienti ha evidenziato che il margine laterale di resezione istologicamente positivo è un significativo fattore predittivo di recidiva locale (RR 12,51; p=0,04) (14).
- 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 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 sinistra è ritenuta sufficiente per la radicalità.
- Nelle neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileocolici e quelli del ramo destro dei colici medi, mentre in quelle del colon sinistro e del sigma i linfonodi alla radice dell'arteria mesenterica inferiore (15). Il vantaggio oncologico dell'escissione totale del mesocolon con

legatura vascolare centrale di routine nell'emicolectomia destra, che prevede la legatura dei vasi ileocolici all'estrema origine preparando la vena mesenterica superiore, è oggi suggerito da alcune importanti evidenze ma non ancora supportato da rigorose metanalisi (16-17); l'utilizzo di tale approccio è inoltre gravato da complicanze potenzialmente severe (18).

- 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 di recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
- La perforazione della neoplasia si osserva in un numero di casi tra il 7,7% ed il 25%. Numerosi studi retrospettivi ne hanno documentato l'impatto prognostico.
- 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 outcome oncologici sono equivalenti alla tecnica laparotomica (19). La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta un'alternativa preferibile alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura (19-20). La tecnica robotica è ancora da valutare, ma i costi sono elevati.
- Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi è consigliabile eseguire sempre una biopsia.
- La radicalità della resezione deve essere confermata sia dall'assenza di residui evidenti macroscopicamente, sia dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia) (21-23).

Quesito 4. Un eventuale posizionamento di stomia deve essere valutato preoperatoriamente?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento ed eventualmente intervistato anche da uno psicologo clinico (laddove disponibile). La scelta tra colostomia (destra) ed ileostomia rimane in funzione del tipo e della sede di resezione chirurgica, della durata della stomia (se cautelativa) e delle variabili cliniche (età, equilibrio idro-elettrolitico, eventuale trattamento adiuvante,

ecc.) (24-28).

Limiti: Non diretta applicabilità dei risultati (indirectness) in quanto i risultati vengono sempre analizzati come chirurgia coloretale, non differenziando il colon dal retto.

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del bilancio beneficio/danno è stata considerata a favore della valutazione preoperatoria sul confezionamento di stomia, in termini di posizione e tipologia, nella chirurgia coloretale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	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 preoperatoria o postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia (24-28)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Adenomi cancerizzati del colon: indicazioni di buona pratica clinica

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 istopatologica 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 un'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:

- grado di differenziazione del carcinoma (G1-G2 vs G3-G4);
- presenza o assenza di invasione linfovaskolare;
- livello di invasione della sottomucosa (valutato secondo Haggitt negli adenomi peduncolati e secondo Kikuci in quelli sessili);
- stato del margine di resezione endoscopica (cellule carcinomatose presenti o a meno di 1 mm dal margine e/o comprese nella banda di diatermocoagulazione);

- sarebbe consigliabile disporre anche del “budding” tumorale (assente o presente; basso vs alto grado) e della misurazione della profondità di infiltrazione della sottomucosa.

In assenza di parametri sfavorevoli, il rischio di metastasi linfonodali è inferiore all'1%, mentre se esistono uno o più parametri sfavorevoli 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 (29).

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, che deve essere fatta al momento della rimozione dello stesso. L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria, preferenzialmente laparoscopica (30-35).

Criteria anatomici per le resezioni oncologiche del colon: indicazioni di buona pratica clinica

- Per le neoplasie del colon destro e della flessura epatica del colon: emicolectomia destra con legatura all'origine dei peduncoli vascolari ileocolico, colico destro e del ramo destro della colica media; rimane dibattuto il ruolo dell'escissione completa del mesocolon con legatura venosa centrale, che prevede di estendere la dissezione linfonodale arrivando fino al margine laterale destro dell'arteria mesenterica superiore: tale approccio potrebbe essere considerato nei tumori localmente avanzati del cancro del colon destro (36-37).
- Per le neoplasie del colon trasverso: resezione del colon trasverso, con legatura del peduncolo colico medio; può essere considerata l'alternativa dell'emicolectomia destra allargata al trasverso con confezionamento di anastomosi ileo-trasverso distale o ileo-discendente: in questo caso è maggiore il numero di linfonodi recuperati e minore la possibilità di deiscenza anastomotica, ma la sopravvivenza è simile (38-39).
- Per le neoplasie della flessura splenica del colon: è possibile procedere ad emicolectomia destra allargata, emicolectomia sinistra o resezione segmentaria della flessura splenica; non vi sono infatti documentate differenze nel tasso di complicanze, né nella sopravvivenza (40-42).
- Per le neoplasie del colon discendente: emicolectomia sinistra, con legatura dei peduncoli vascolari colico sinistro e sigmoidei ed anastomosi coloretale intraperitoneale.

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

Utilità dell'implementazione di protocolli di “Enhanced Recovery After Surgery” (ERAS) nella chirurgia coloretale: indicazioni di buona pratica clinica

Negli ultimi 10 anni si è assistito alla progressiva introduzione di protocolli di chirurgia “fast track”, di cui il più conosciuto è quello ERAS, per minimizzare il tasso di complicanze e consentire un recupero più rapido dopo chirurgia coloretale. L'ERAS prevede l'implementazione di una serie di accorgimenti (“item”) che hanno l'obiettivo di preservare lo stato metabolico e fisiologico presente prima della procedura chirurgica. Tra gli item principali vanno ricordati:

- la preabilitazione prima dell'intervento chirurgico per un periodo adeguato, con attività fisica quotidiana, cessazione del fumo, immunonutrizione;
- una gestione “conservativa” del bilancio idrico, riducendo eccessive infusioni durante la procedura chirurgica e nel primo decorso postoperatorio;
- un adeguato controllo del dolore, con terapia antalgica libera da oppioidi;
- una tecnica chirurgica preferibilmente mini-invasiva, evitando (per la chirurgia colica) i drenaggi addominali se non strettamente necessari;
- la ripresa precoce dell'alimentazione per os;
- la mobilitazione precoce fin dal primissimo periodo postoperatorio.

Diverse metanalisi, anche su trial clinici randomizzati, hanno ormai documentato definitivamente una riduzione significativa del rischio di complicanze e della degenza postoperatoria (43-45).

Bibliografia

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):S53-6.
4. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, et al. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14:3CD005391.
5. Lenzi J, Lombardi R, Gori D, et al. Impact of procedure volumes and focused practice on short-term outcomes of elective and urgent colon cancer resection in Italy. *PLoS One.* 2013; 8(5):1-7.

6. Burns EM, Bottle A, Almoudaris AM, et al. Hierarchical multilevel analysis of increased caseload volume and postoperative outcome after elective colorectal surgery. *Br J Surg*. 2013; 100(11):1531-8.
7. Topping ML, Murchie P, Hamilton W, et al. Evidence of advanced stage colorectal cancer with longer diagnostic intervals: a pooled analysis of seven primary care cohorts comprising 11.720 patients in five countries. *Br J Cancer*. 2017; 117(6):888-97.
8. Strous MTA, Janssen-Heijnen MLG, Vogelaar FJ. Impact of therapeutic delay in colorectal cancer on overall survival and cancer recurrence. Is there a safe timeframe for prehabilitation? *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(12):2295-301.
9. Redaniel MT, Martin RM, Blazeby JM, et al. The association of time between diagnosis and major resection with poorer colorectal cancer survival: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2014; 14:642.
10. 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; 8:611-5.
11. De Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ, et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg*. 1996; 83:781-5.
12. 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.
13. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet*. 1986; 1:1479-82.
14. 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.
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. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2019; 20(11):1556-65.
17. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010; 28(2):272-8.
18. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg*. 2016; 103(5):581-9.
19. Liang Y, Li G, Chen P, et al. 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.
20. 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.
21. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, et al. Association of radial margin positivity with colon cancer. *JAMA Surg*. 2015; 150(9):890-8.
22. Hermanek P, Wittekind C. The pathologist and the residual tumor (R) classification. *Pathol Res Pract*. 1994; 190(2):115-23.
23. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93(8):583-96.
24. Güenaga KF, Lustosa SA, Saad SS, et al. Ileostomy or colostomy for temporary decompression of colorectal anastomosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD004647.
25. Hughes MJ, Cunningham W, Yalamarathi S. The effect of preoperative stoma training for patients undergoing colorectal surgery in an enhanced recovery programme. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020; 102(3):180-4.
26. Arolfo S, Borgiotto C, Bosio G, et al. Preoperative stoma site marking: a simple practice to reduce stoma-related complications. *Tech Coloproctol*. 2018; 22(9):683-7.
27. Millan M, Tegido M, Biondo S, et al. Preoperative stoma siting and education by stomatherapists of colorectal cancer patients: a descriptive study in twelve Spanish colorectal surgical units. *Colorectal Dis*. 2010; 12(7 Online):e88-92.
28. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, et al. Preoperative intensive, community-based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(3):504-9.
29. 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.
30. 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.
31. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer*. 1979; 43:1847-57.
32. Samuolis N, Samalavicius NE, Dulskas A, et al. Surgical or endoscopic management of malignant colon polyps. *ANZ J Surg*. 2018; 88:824-8.
33. Oh JR, Park B, Lee S, et al. Nomogram development and external validation for predicting the risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2019; 51(4):1275-84.

34. Yeh JH, Tseng CH, Huang RY, et al. Long-term outcomes of primary endoscopic resection vs surgery for T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(12):2813-23.e5.
35. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013; 27(8):2692-703.
36. Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, et al. Pattern of colon cancer lymph node metastases in patients undergoing central mesocolic lymph node excision: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59(12):1209-21.
37. De Simoni O, Barina A, Sommariva A, et al. Complete mesocolic excision versus conventional hemicolectomy in patients with right colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021; 36(5):881-92.
38. Morarasu S, Clancy C, Cronin CT, et al. Segmental versus extended colectomy for tumours of the transverse colon: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2021; 23(3):625-63.
39. Milone M, Manigrasso M, Elmore U, et al. Short- and long-term outcomes after transverse versus extended colectomy for transverse colon cancer. A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34(2):201-7.
40. Martínez-Pérez A, Brunetti F, Vitali GC, et al. Surgical treatment of colon cancer of the splenic flexure: a systematic review and meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2017; 27(5):318-27.
41. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hussain I, et al. Comparison of extended right hemicolectomy, left hemicolectomy and segmental colectomy for splenic flexure colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2020; 22(12):1885-907.
42. Degiuli M, Reddavid R, Ricceri F, et al. Segmental colonic resection is a safe and effective treatment option for colon cancer of the splenic flexure: a nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology-Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Dis Colon Rectum*. 2020; 63(10):1372-82.
43. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, et al. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (2):CD007635.
44. Ni X, Jia D, Chen Y, et al. Is the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program effective and safe in laparoscopic colorectal cancer surgery? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*. 2019; 23(7):1502-12.
45. The iCral3 prospective study patient-reported outcomes and return to intended oncologic therapy after colorectal enhanced recovery pathway. *Ann Surg Open*. 2023; 1:e267.

7. Anatomia patologica

L'esame istologico riguardante la resezione di CRC dovrebbe riportare diverse informazioni clinico-patologiche rilevanti per la stadiazione patologica della malattia e per la conseguente corretta definizione prognostica secondo quanto già evidenziato in documenti di consenso della Società Americana di Anatomia Patologica (1-5) ai quali si rimanda.

Modello di refertazione dell'esame istologico (1-5)

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;
- presenza e numero di depositi tumorali (noduli satelliti).

7.1 Stadiazione

La classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller è ormai desueta. La classificazione attualmente in uso è la TNM-AJCC 2017 (6).

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 $\geq 0,2$ 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
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 da cui dipende il tratto colico resecato (vedi capitolo 6 “Chirurgia”).

* Un tumore che aderisce macroscopicamente a strutture o organi adiacenti è classificato come cT4b; se la successiva analisi istologica non evidenzia l’invasione delle strutture adiacenti, il tumore dovrà essere classificato come pT1-3 a seconda del livello di infiltrazione della parete colica. Il criterio dell’adesione rientra nella classificazione clinica della categoria T4b ma non in quella patologica.

Bibliografia

1. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. College of American Pathologists. Protocol for the examination of resection specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Version 4.2.0.2 (June 2022).
2. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. College of American Pathologists. Protocol for the examination of excisional biopsy specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Version 4.2.0.1 (November 2021).
3. Dawson H, Kirsch R, Messenger D, et al. A review of current challenges in colorectal cancer reporting. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143(7):869-82.
4. Loughrey MB, Webster F, Arends MJ, et al. Dataset for pathology reporting of colorectal cancer: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Ann Surg. 2022; 275(3):e549-61.
5. Jesinghaus M, Schmitt M, Lang C. Morphology matters: a critical reappraisal of the clinical relevance of morphologic criteria from the 2019 WHO Classification in a large colorectal cancer cohort comprising 1004 cases. Am J Surg Pathol. 2021; 45(7):969-78.
6. WHO Classification of tumors: digestive system tumours. WHO Classification of tumours editorial board. 5th Edition. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019.

7.2 Biologia molecolare**7.2.1 La caratterizzazione molecolare nella malattia resecabile**

La determinazione del mismatch repair/instabilità dei microsatelliti è essenziale sia per la diagnosi di s. di Lynch che per una caratterizzazione prognostica, essendo il deficit del MMR/MSI-high associato a miglior prognosi in pazienti con carcinoma del colon-retto resecabile (1-7). Nei pazienti in stadio II la determinazione del dMMR/MSI è di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi estremamente favorevole. A tale riguardo, numerose Regioni hanno avviato la determinazione dello stato di dMMR con indagine immunostochimica in tutti i pazienti operati per carcinoma del colon-retto. La disponibilità di studi e le evidenze sempre più forti sull’utilità dell’immunoterapia in fase neoadiuvante corroborano la necessità di acquisire l’informazione al più presto, analizzando la biopsia diagnostica.

7.2.2 La caratterizzazione molecolare nella malattia metastatica

Nel paziente con tumore del colon-retto metastatico, al momento di intraprendere un trattamento deve essere effettuata la valutazione dell'instabilità dei microsatelliti/mismatch repair e dello stato mutazionale di *KRAS*, *NRAS* e *BRAF*.

Il ruolo predittivo del dMMR/MSI (5% nel setting metastatico) come marcatore di risposta agli inibitori dei checkpoint immunologici nel carcinoma del colon-retto metastatico è ormai comprovato da numerose evidenze (8). In base ai risultati dello studio KEYNOTE-177 (9), pembrolizumab rappresenta il nuovo standard terapeutico di I linea in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con dMMR/MSI. Questo test deve essere pertanto effettuato in tutti i pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, se non già eseguito al momento dell'esame istologico su campione operatorio o su biopsia. Inoltre, in pazienti con dMMR/MSI non trattati in I linea con pembrolizumab vi è la possibilità di chiedere in lgs. 648 la combinazione di nivolumab e ipilimumab sulla base dei dati dello studio CheckMate 142 (10).

In merito al ruolo di RAS, diversi studi hanno dimostrato il vantaggio della somministrazione di farmaci anti-EGFR in associazione alla chemioterapia solo nei casi che non presentano mutazioni nei geni *KRAS* (esoni 2-4) e *NRAS* (esoni 2-4) (11-29). Sulla base di questi risultati, EMA ed AIFA hanno ristretto l'impiego di panitumumab e di cetuximab ai soli pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS wild-type.

Le mutazioni di *BRAF* sono presenti in circa il 10% dei pazienti con carcinoma del colon-retto. Numerosi studi sono concordi nell'indicare la mutazione *BRAF-V600E*, e più in generale le mutazioni di *BRAF* di classe I, quale fattore prognostico sfavorevole in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico (30-37). 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 (38). Analogamente, in pazienti che ricevono un intervento di resezione di metastasi epatiche, la mutazione *BRAF V600E* è correlata con una minore sopravvivenza (38-40). Tuttavia, è stata rilevata una notevole eterogeneità di andamento clinico, 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 (41). Mutazioni non-*V600E* di *BRAF* sono invece rinvenute in circa il 2% dei carcinomi del colon-retto. Le mutazioni di *BRAF* di classe II sembrano avere lo stesso ruolo prognostico negativo delle mutazioni di classe I, mentre le mutazioni di classe III sono associate ad una prognosi favorevole (42-44).

La valutazione dell'eventuale ruolo predittivo della mutazione *BRAF-V600E* rispetto alle terapie anti-EGFR ha riportato risultati contrastanti (45-52) e, pertanto, non è formalmente escluso l'utilizzo dei farmaci anti-EGFR in pazienti con tumore *BRAF-V600E* mutato, sebbene le recenti evidenze sull'utilità della terapia target con encorafenib e cetuximab in questo sottogruppo rendano molto più sensato l'utilizzo dell'anti-EGFR in combinazione con il BRAF inibitore, attualmente a partire dalla II linea di trattamento (53).

7.2.3 Il test RAS su tessuto tumorale

L'analisi mutazionale di *KRAS* e *NRAS* può essere condotta con diverse metodiche e deve riguardare 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 (54-55). Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali e polmonari (56-57).

L'introduzione nella pratica clinica di tecnologie di analisi delle mutazioni sempre più sensibili ha riproposto la problematica della frequenza allelica minima di mutazioni di RAS associata a resistenza ai farmaci anti-EGFR. Dati recenti hanno infatti dimostrato l'esistenza di mutazioni subclonali di RAS in una percentuale tuttavia limitata di casi (58). A tale riguardo, nello studio CRYSTAL 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% (22). Studi recenti hanno confermato che la soglia del 5% discrimina meglio tra pazienti sensibili e resistenti ai farmaci anti-EGFR (59-60). 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 ($\geq 50\%$).

7.2.4 Il test RAS su biopsia liquida

Diversi studi hanno dimostrato la possibilità di eseguire il test RAS su DNA tumorale circolante (ctDNA) isolato da sangue periferico (61-65). Il test RAS su ctDNA sembra discriminare i pazienti che beneficiano del trattamento con farmaci anti-EGFR in maniera analoga al test eseguito su tessuto tumorale. È tuttavia

importante sottolineare la centralità del tessuto per la corretta diagnosi istopatologica e la caratterizzazione molecolare del CRC. Inoltre, una frazione di pazienti non ha sufficienti quantità di ctDNA per il test, che potrebbe quindi fornire risultati falsi negativi. L'analisi del ctDNA 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'utilizzo della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare della malattia è invece un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato a studi clinici. Tuttavia, evidenze crescenti suggeriscono che il rechallenge con farmaci anti-EGFR abbia migliori risultati in pazienti negativi per le mutazioni di *RAS/BRAF* determinate mediante analisi del ctDNA (66-67).

7.2.5 Ulteriori biomarcatori predittivi per la malattia metastatica

Nel carcinoma del colon-retto sono stati descritti riarrangiamenti a carico di *ALK*, *ROS1*, *NTRK* e *RET* che, pur essendo a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici (68-69).

L'attività dei farmaci inibitori di *NTRK* è stata dimostrata in pazienti con fusioni di *NTRK* indipendentemente dal tipo istologico (70) ed oggi è possibile utilizzare entrectinib o larotrectinib in pazienti con fusione di *NTRK* indipendentemente dall'istologia. Nel carcinoma del colon-retto le fusioni di *NTRK* sono presenti ad una frequenza inferiore all'1%, anche se sembrano avere una maggiore prevalenza in tumori con dMMR/MSI. La loro ricerca non sembra comunque giustificata in tutti i casi metastatici in I linea di trattamento, ma andrebbe limitata a casi selezionati. In particolare, la ricerca delle fusioni di *NTRK* dovrebbe essere limitata a pazienti senza mutazioni driver o con dMMR/MSI, possibilmente selezionati nell'ambito dei gruppi oncologici multidisciplinari. La tecnologia di scelta per lo screening delle fusioni di *NTRK* è l'immunoistochimica, seguita dall'eventuale conferma mediante FISH o NGS nei casi positivi all'indagine immunoistochimica.

Alterazioni genetiche di *ERBB2* (*HER2*) sono state individuate in pazienti con carcinoma del colon-retto (71).

In particolare, amplificazioni di *ERBB2* sono state descritte nel 2,8% dei casi, mutazioni nell'1,5% e amplificazione e mutazione nello 0,4% (72). In letteratura ci sono dati contrastanti sul possibile ruolo prognostico delle alterazioni di *ERBB2*, come pure sull'eventuale associazione con la sede di malattia (71).

Alcuni studi hanno descritto un ridotto tasso di risposte ed una ridotta sopravvivenza in pazienti con amplificazione di *ERBB2* trattati con farmaci anti-EGFR (73-77). 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 risultati non consentono di distinguere tra un effetto prognostico o predittivo, che andrebbe esplorato nel contesto di trial randomizzati. Dati preliminari incoraggianti suggeriscono che l'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 (73-83). Infine, i risultati di un basket trial in cui pazienti con mutazioni di ERBB2/ERBB3 sono stati trattati con uno specifico inibitore hanno evidenziato come pazienti con carcinoma del colon-retto non rispondano a questa terapia, a differenza di altri tipi istologici (84).

La tabella seguente riassume i biomarcatori da analizzare nel carcinoma del colon-retto metastatico e la loro classificazione in base alla scala ESMO di possibilità di intervento clinico (ESCAT, ESMO scale for clinical actionability of targets) (85):

Gene	Alterazione	Frequenza	ESCAT
<i>KRAS</i>	Mutazioni (biomarcatori di resistenza)	60%	Non applicabile
<i>NRAS</i>			
<i>BRAF-V600E</i>	Mutazioni	10%	IA
	dMMR/MSI	4%	IA
<i>NTRK1,3*</i>	Fusioni	0,5%	IC
<i>HER2</i>	Amplificazioni	3-5%	IIB

*Da analizzare in casi selezionati come indicato nel testo.

Bibliografia

- 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.
- 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.
- Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:1151-6.
- Sinicropo 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.
- 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.
- 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.
- Dienstmann R, Mason MJ, Sinicropo 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.
- Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16(6):361-75.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2207-18.

10. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study. *J Clin Oncol.* 2022; 40(2):161-70.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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; 28:4697-705.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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; 32:2240-7.
29. 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.
30. 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.
31. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut.* 2009; 58:90-6.
32. 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.
33. 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.
34. 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.

35. 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.
36. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361:98-9.
37. 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; 29:2011-9.
38. Teng HW, Huang YC, Lin JK, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol.* 2012; 106:123-9.
39. 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.
40. 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; 112:1921-8.
41. 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; 28:562-8.
42. 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; 26:2092-7.
43. 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; 35:2624-30.
44. Schirripa M, Bion P, Lonardi S, et al. Class 1, 2, and 3 BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a detailed clinical, pathologic, and molecular characterization. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(13):3954-61.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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 KKK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017; 79:50-60.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in *BRAF* V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17):1632-43.
54. 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; 26:4217-9.
55. 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; 104:1020-6.
56. 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; 16:790-9.
57. 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.
58. 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; 26:1710-4.
59. Santos C, Azuara D, Viéitez JM, et al. Phase II study of high-sensitivity genotyping of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA to ultra-select metastatic colorectal cancer patients for panitumumab plus FOLFIRI: the ULTRA trial. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):796-803.
60. 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; 30(3):439-46.
61. 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.

62. 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; 28:1294-301.
63. 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.
64. 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; 29:112-8.
65. Maurel J, Alonso V, Escudero P, et al. Clinical impact of circulating tumor RAS and BRAF mutation dynamics in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy plus anti-epidermal growth factor receptor therapy. *JCO Precis Oncol.* 2019; 3:1-16.
66. 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: a phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(3):343-50.
67. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical cave trial. *JAMA Oncol.* 2021; 7(10):1529-35.
68. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK rearrangements in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2017; 109(12).
69. 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):1394-401.
70. Cocco E, Scaltriti M, Driilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(12):731-47.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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
75. 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.
76. 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.
77. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2019; 24(10):1395-402.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019; 20(4):518-30.
82. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(6):779-89.
83. Pratap Singh Raghav K, Siena S, Takashima A, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. Abstract 3501, ASCO 2023.
84. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018; 554:189-94.
85. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2020; 31(11):1491-1505.

7.3 Farmacogenomica

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

Numerosi studi hanno evidenziato che varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo delle fluoropirimidine e dell'irinotecan 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), il cui gene codificante DPYD potrebbe presentare varianti alleliche associate a ridotta attività enzimatica, e l'uridina-glucuronosil-transferasi (UGT), coinvolta nel metabolismo epatico del SN-38, metabolita attivo dell'irinotecan (4).

Al fine di prevenire reazioni avverse molto gravi e potenzialmente fatali, l'EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee nella nota del 13/3/2020 (5) raccomanda l'esecuzione del test DPD a tutti i pazienti candidati a trattamento con fluoropirimidine (fluorouracile, capecitabina, tegafur) prima di iniziare il trattamento con tali farmaci. Le raccomandazioni del gruppo di lavoro AIOM-SIF sono state aggiornate nel marzo 2020 e sono disponibili sul sito dell'associazione. Si raccomanda, pertanto, di eseguire l'analisi delle seguenti mutazioni: c.1236G>A (c.1129-5923C>G), c.1679T>G, c.1905+1G>A e c.2846A>T (6).

Nel caso il paziente dovesse comunque mostrare tossicità dopo l'inizio del trattamento può essere utile valutare varianti aggiuntive come c.2194G>A (7-11).

Per quanto riguarda l'UGT, la variante allelica UGT1A1*28 è associata a ridotto metabolismo dell'irinotecan. 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 mg/mq (12-13). 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 irinotecan e questo potrebbe determinare un migliore risultato terapeutico (14).

Bibliografia

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. Agenzia europea per i medicinali (EMA). Nuovi test di laboratorio e raccomandazioni per il trattamento per i medicinali fluorouracile, capecitabina, tegafur e flucitosina. Disponibile online: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847374/5FU>
6. Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, et al. DPYD Genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018; 19:1459-67.
7. Boige V, Vincent M, Alexandre P, et al. DPYD genotyping to predict adverse events following treatment with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy in patients with stage iii colon cancer: a secondary analysis of the PETACC-8 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2:655-62.
8. Del Re M, Cinieri S, Michelucci A, et al. DPYD*6 plays an important role in fluoropyrimidine toxicity in addition to DPYD*2A and c.2846A>T: a comprehensive analysis in 1254 patients. *Pharmacogenomics J*. 2019; 19:556-63.
9. Iachetta F, Bonelli C, Romagnini A, et al. The clinical relevance of multiple DPYD polymorphisms on patients candidate for fluoropyrimidine based-chemotherapy. An Italian case-control study. *Br J Cancer*. 2019; 120:834-9.
10. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics*. 2011; 12:1321-36.
11. 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.
12. 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; 24:3061-8.
13. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99:1290-5.
14. 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.

8. Terapia adiuvante (Algoritmo 2)

8.1 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 8 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.

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.

Quesito 5. La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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

Il trattamento adiuvante (con fluoropirimidine in monochemioterapia) 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 preoperatorio) (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 (6). La questione della durata della terapia adiuvante dopo la resezione del carcinoma del

colon stadio II ad alto rischio è stata valutata in un'analisi dello studio IDEA (7). Sono stati randomizzati 3273 pazienti a terapia di 3 mesi ovvero 6 mesi (62% hanno ricevuto CAPOX e 38% FOLFOX). La DFS a 5 anni è stata dell'80,7% per la terapia di durata 3 mesi vs 83,9% per quella di durata 6 mesi (HR 1,17; IC80% 1,05-1,31; p per non inferiorità 0,39); poiché l'intervallo di confidenza supera il limite di non inferiorità fissato di 1,2 i risultati dello studio non consentono di definire la non inferiorità del trattamento di durata ridotta, nonostante la tossicità overall (e in particolare la neurotossicità sensoriale) fosse ridotta nel trattamento a durata inferiore. In analogia a quanto noto per lo studio IDEA, il vantaggio sembrava dipendere dal regime di chemioterapia testato, sebbene il test di interazione fosse negativo: per lo schema con la fluoropirimidina orale l'HR era 1,02 (IC80% 0,88-1,17), per lo schema con la fluoropirimidina endovenosa l'HR era 1,41 (IC80% 1,18-1,68). 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 dell'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 operata senza deficit del MMR (26% vs 11% nei pazienti con deficit del MMR) con un Risk Ratio (RR) pari a 0,53; IC95% 0,40-0,70; p=0,001 (8). Un'altra analisi condotta su 450 pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia a base di 5-FU vs sola osservazione ha dimostrato come la terapia adiuvante non migliorasse significativamente la DFS nei pazienti con deficit del MMR (HR 1,10; IC95% 0,42-2,91; p=0,85) (9).

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

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del bilancio beneficio/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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei 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) può essere presa in considerazione come prima opzione una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine ± oxaliplatino; nei pazienti con dMMR/MSI, in caso di indicazione a chemioterapia adiuvante sulla base della valutazione beneficio/danno, considerare FOLFOX/XELOX, ma non fluoropirimidine in monoterapia) (6-9)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 6 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con instabilità dei microsatelliti 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 preso in considerazione come prima opzione un esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo (10-11).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere al quesito è stata eseguita una metanalisi di studi osservazionali (10-11) che hanno valutato outcome di efficacia (15 studi per OS e 7 studi per PFS) nella somministrazione di chemioterapia adiuvante 5-FU-based in pazienti con instabilità dei microsatelliti affetti da CRC stadio II-III. La somministrazione della chemioterapia si è dimostrata efficace per la sopravvivenza (HR 0,60; IC95% 0,39-0,94).

Tuttavia, in considerazione della prognosi e degli effetti collaterali legati alla chemioterapia, nonché dell'eterogeneità della popolazione coinvolta nelle analisi, i rischi potrebbero superare il beneficio in sopravvivenza. Se si tiene poi conto anche della natura degli studi e della certezza delle prove molto bassa, il panel considera ragionevole attuare follow-up esclusivo nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II, con MSI e senza altri fattori di rischio.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Si tratta di studi di natura retrospettiva, che non consentono il mascheramento enfatizzando bias di selezione, performance e detection.

Gli studi considerati mostrano un'elevata eterogeneità. Inoltre c'è una mancanza di generalizzabilità dei risultati, poiché gli stessi includevano pazienti sia in stadio II che in stadio III.

Non è stato possibile tabellare lo studio di Shah et al. 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: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 7 GRADE. 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 presa in considerazione come prima opzione una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine (10-11).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Per rispondere a questo quesito è stata eseguita una metanalisi di studi osservazionali (10-11), 14 dei quali hanno valutato la sopravvivenza globale e 7 la sopravvivenza libera da progressione. I risultati hanno mostrato un beneficio a favore della chemioterapia sia in termini di OS (HR 0,64; IC95% 0,54-0,77), sia di PFS (HR 0,64; IC95% 0,57-0,61).

La presenza di MSS senza altri fattori di rischio non è un criterio per scegliere un trattamento chemioterapico adiuvante.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Si tratta di studi di natura retrospettiva, che non consentono il mascheramento enfatizzando bias di selezione, performance e detection.

Gli studi considerati mostrano un'elevata eterogeneità. Inoltre c'è una mancanza di generalizzabilità dei risultati, poiché gli stessi includevano pazienti sia in stadio II che in stadio III.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 8 GRADE. Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio non dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi (7; 12).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 record. Sono stati acquisiti 12 record in full-text, di cui 3 per disegno di studio non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstract.

Sono stati inclusi 2 studi in esteso per l'analisi finale:

1. lo studio giapponese di fase III di non inferiorità di Yamazaki et al. che ha incluso 514 pazienti, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX) (12);
3. la pooled analysis di Iveson et al. basata sui 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 619 pazienti a trattamento con FOLFOX per 3 mesi e 635 pazienti a trattamento con FOLFOX per 6 mesi (7).

È stata considerata la DFS come outcome di beneficio, mentre il rischio di eventi avversi è stato considerato come outcome di danno.

Il rischio di ricaduta calcolato nella popolazione complessiva considerata è stato di 15 su 100 per il trattamento FOLFOX per 6 mesi vs 20 su 100 nel trattamento FOLFOX per 3 mesi, con un HR di 1,41 (IC95% 1,08-1,84); l'impatto in termini di DFS del trattamento FOLFOX per 3 mesi è stato considerato quindi come non significativo, se non addirittura dannoso, rispetto al medesimo trattamento per 6 mesi.

È stato inoltre considerato il rischio di eventi avversi (AE) derivante dai dati dello studio di Yamazaki et al., dove si è evidenziato un rischio di AE del 25% per il trattamento FOLFOX per 3 mesi vs 43% per il trattamento con FOLFOX per 6 mesi (RR 0,58; IC95% 0,30-1,10). L'entità di eventi avversi del trattamento FOLFOX per 3 mesi è stata quindi considerata come non significativa in confronto al rischio derivante dal medesimo trattamento per 6 mesi.

<p>Il panel ha quindi giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del trattamento FOLFOX per 6 mesi.</p> <p>In considerazione della certezza delle prove valutata come BASSA, il panel si è potuto esprimere solo con una raccomandazione condizionata a sfavore (e non fortemente a sfavore) del trattamento FOLFOX per 3 mesi.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: Si attende l'eventuale pubblicazione dei dati definitivi di OS in questa specifica popolazione di pazienti.</p>
<p>Qualità delle prove: La qualità complessiva delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: Alto rischio di performance bias per entrambe le evidenze considerate.</p>
<p>Qualità globale delle prove: BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

Quesito 9 GRADE. Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio dovrebbe essere preso in considerazione come prima intenzione un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi (7, 12).

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 record. Sono stati acquisiti 12 record in full-text, di cui 3 per disegno di studio non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstract.

Sono stati inclusi 2 studi in esteso per l'analisi finale:

1. lo studio giapponese di fase III di non inferiorità di Yamazaki et al. che ha incluso 514 pazienti, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX) (12);
2. la pooled analysis di Iveson et al. basata sui 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano anche pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 1020 pazienti a trattamento con XELOX per 3 mesi e 999 pazienti a trattamento con XELOX per 6 mesi (7).

La DFS è stata considerata come outcome di beneficio, mentre il rischio di eventi avversi è stato considerato come outcome di danno.

Il rischio di ricaduta calcolato nella popolazione complessiva considerata è stato di 16 su 100 nella popolazione trattata con XELOX per 6 mesi vs 17 su 100 nella popolazione trattata con XELOX per 3 mesi con HR 1,02 (IC95% 0,82-1,27), pertanto la differenza assoluta di DFS tra i due trattamenti è stata giudicata come insignificante.

È stato inoltre considerato il rischio di eventi avversi (AE) derivante dai dati dello studio di Yamazaki et al. dove si è evidenziato un rischio di AE del 13% per il trattamento XELOX per 3 mesi vs 18% per il trattamento XELOX per 6 mesi (RR 0,77; IC95% 0,49-1,20). Il rischio di eventi avversi del trattamento XELOX per 3 mesi è stato quindi considerato come insignificante in confronto al rischio derivante dal medesimo trattamento per 6 mesi.

Il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del trattamento XELOX per 3 mesi.

In considerazione delle parità di beneficio tra il trattamento XELOX per 3 mesi rispetto ai 6 mesi con un risparmio in termini di probabilità di eventi avversi, potenziale risparmio in termini di costi ed una maggior accettabilità dello stesso trattamento per 3 mesi, il panel si è espresso con una raccomandazione forte a favore per XELOX per la durata di 3 mesi.

Implicazioni per le ricerche future: Si attende l'eventuale pubblicazione dei dati definitivi di OS in questa specifica popolazione di pazienti.

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:
Alto rischio di performance bias per entrambi gli studi considerati.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 10a. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III e buon PS qual è il regime di prima scelta da utilizzare come chemioterapia adiuvante?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 15 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 (13-17). Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni in pazienti in stadio III (X-ACT) ha dimostrato che il trattamento con capecitabina ha pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto ai regimi con acido folinico e 5-fluorouracile in bolo e che questo farmaco può essere considerato una valida alternativa (18).

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. 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 in 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) (19-22). 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 (23). 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 ($p=0,04$) (24).

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 (25-27).

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

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

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In tutti i pazienti in stadio III (ogni pT, pN1-2, M0) una chemioterapia adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX o lo schema XELOX (13-27)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 10b. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III a basso rischio (IIIa) oppure nei pazienti stadio III con ridotto performance status e/o anziani, una monoterapia con fluoropirimidina può rappresentare una valida opzione?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il trattamento con fluoropirimidine in monochimioterapia, sia per via orale (capecitabina) che endovenosa, è una valida alternativa nei pazienti in stadio IIIa e nei pazienti in stadio III con ridotto performance status e/o con comorbidità significative e/o anziani (>70 anni) (28). 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 di 70 anni (HR per DFS 0,94; IC95% 0,78-1,13; HR per OS 1,04; IC95% 0,85-1,27), sebbene non vi fosse un'interazione tra il braccio di trattamento e l'età del paziente (p di interazione per DFS pari a 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 di 70 anni (29).

Limiti: Sono soprattutto legati al limitato numero di pazienti considerati (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del bilancio beneficio/danno è a favore dei benefici della somministrazione di chemioterapia precauzionale con capecitabina o 5-FU e acido folinico a fronte di un basso rischio di tossicità.

Certeza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia del colon stadio III con migliore prognosi e/o con ridotto performance status e/o anziani (>70 anni) possono essere prese in considerazione le seguenti opzioni come trattamento adiuvante: capecitabina oppure 5-fluorouracile + acido folinico in regime infusionale e bolo (28-29)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 11. È raccomandabile iniziare la chemioterapia adiuvante entro le 8 settimane dall'intervento chirurgico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una metanalisi ha evidenziato come il ritardare l'inizio del trattamento adiuvante oltre le 8 settimane si associ a una riduzione di OS (RR 1,20; IC95% 1,15-1,26) (30). 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% (IC95% 65,7-76,5) nei soggetti trattati entro 8 settimane dall'intervento vs 72,1% (IC95% 67,2-77) in quelli trattati oltre le 8 settimane, senza un impatto significativo in termini di RFS (HR 1,08; p=0,609) (30). Pertanto, in casi selezionati ad elevato rischio, in cui per complicazioni post-chirurgiche si sia superata la tempistica delle 8 settimane, il trattamento precauzionale dovrebbe comunque essere considerato, entro 12 settimane dall'intervento, discutendo con il paziente dei rischi e benefici.

Limiti: Serie di casi.

Bilancio beneficio/danno: Il bilancio beneficio/danno è a favore dei benefici derivanti dall'inizio del trattamento precauzionale entro le 8 settimane, a fronte di basso rischio di tossicità, e poiché si rientra in una delle 5 situazioni pragmatiche (pericolo di vita) per cui è possibile secondo metodo GRADE esprimere una

raccomandazione forte anche a fronte di una certezza delle prove bassa o molto bassa, il panel si esprime con una raccomandazione forte a favore.

Certezza globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La chemioterapia dovrebbe essere iniziata preferibilmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale (30-31)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 12 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon operato pT1-3N1 dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 mesi anziché 6 mesi? (Algoritmo 2)

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon operato pT1-3N1 dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 mesi.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati considerati i risultati della pooled analysis dell'IDEA Collaboration (32) tenendo anche conto dei dati aggiornati di OS recentemente pubblicati (33).

Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS per la popolazione pT1-3N1 a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato per il trattamento della durata di 3 mesi (sia XELOX che FOLFOX) e non inferiore rispetto all'impatto in OS ottenuto dal medesimo trattamento per la durata di 6 mesi (HR 0,95; IC95% 0,84-1,08).

Il panel ha considerato l'impatto in termini di DFS a favore dei 3 mesi di terapia vs 6 mesi come moderato nei pazienti affetti pT1-3N1 e sostanzialmente non diverso rispetto all'impatto in DFS ottenuto dal medesimo trattamento per la durata di 6 mesi (HR 1,04; IC95% 0,94-1,15).

Nonostante formalmente non sia stata provata la non inferiorità dei 3 mesi vs 6 mesi per il primary endpoint dello studio (ovvero la DFS), il panel (tenendo conto dei dati aggiornati di DFS e OS) ha ritenuto ragionevole valutare che un trattamento di 3 mesi, rispetto ai 6 mesi standard, non impatti in modo sfavorevole sulla DFS e sull'OS. Al contrario, il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come largo nei pazienti in stadio III a basso rischio (pT1-3N1).

Nella valutazione della dimensione di accettabilità dell'intervento sono state valutate due ulteriori evidenze, le quali confermano come la terapia adiuvante della durata di 3 mesi (preferibilmente XELOX) venga ormai considerata lo standard per il trattamento dei pazienti affetti da CRC pT1-3N1 dalla gran parte dei clinici oncologi.

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

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

I risultati derivano da una pooled analysis e non da una metanalisi.

Gli studi inclusi nella pooled analysis non hanno raggiunto la "sample size" predefinita.

Alto rischio di performance e detection bias negli studi compresi nella pooled analysis.

Alcuni dubbi nascono dalla mancanza di informazioni sul metodo di generazione della sequenza di randomizzazione e sul suo nascondimento, sui persi al follow-up e co-interventi.

Lo studio SCOT incluso nella pooled analysis non ha raggiunto la "sample size" predefinita.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 13 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio) dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi? (Algoritmo 2)

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante secondo il regime XELOX della durata di 3 mesi può essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati considerati i risultati della pooled analysis dell'IDEA Collaboration (32) tenendo anche conto dei dati aggiornati di OS recentemente pubblicati (33).

Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e DFS del trattamento della durata di 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pazienti pT4 e/o N2 (HR per OS pari a 1,03; IC95% 0,89-1,20; HR per DFS pari a 1,13; IC95 1,03-1,22), considerando quindi la perdita in efficacia come minima.

Invece l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere largo 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 beneficio/danno come probabilmente a favore dei 3 mesi (XELOX) nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

I risultati derivano da una pooled analysis e non da una metanalisi.

I risultati riportati includono anche pazienti non pT4 e/o N2.

Gli studi inclusi nella pooled analysis non hanno raggiunto la "sample size" predefinita.

Alto rischio di performance e detection bias negli studi compresi nella pooled analysis.

Alcuni dubbi nascono dalla mancanza di informazioni sul metodo di generazione della sequenza di randomizzazione e sul suo nascondimento, sui persi al follow-up e co-interventi.

Lo studio SCOT incluso nella pooled analysis non ha raggiunto la "sample size" predefinita.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 14 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio) dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi? (Algoritmo 2)

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante secondo il regime FOLFOX della durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione (32-33).

Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati considerati i risultati della pooled analysis dell'IDEA Collaboration (32) tenendo anche conto dei dati aggiornati di OS recentemente pubblicati (33).

Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e DFS a favore del trattamento della durata di 6 mesi vs 3 mesi come moderato nei pazienti pT4 e/o N2 (HR per OS pari a 1,12; IC95% 0,98-1,27; HR per DFS pari a 1,13; IC95 1,03-1,22), considerando quindi la perdita in efficacia dei 3 mesi come rilevante.

Invece l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere largo 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 beneficio/danno come a favore dei 6 mesi (FOLFOX) di terapia nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

I risultati derivano da una pooled analysis e non da una metanalisi.

I risultati riportati includono anche pazienti non pT4 e/o N2.
 Gli studi inclusi nella pooled analysis non hanno raggiunto la “sample size” predefinita.
 Alto rischio di performance e detection bias negli studi compresi nella pooled analysis.
 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.
 Lo studio SCOT incluso nella pooled analysis non ha raggiunto la “sample size” predefinita.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Dopo un follow-up mediano di 72,3 mesi, nella popolazione overall si sono registrati 1958 eventi di decesso nel braccio di trattamento 3 mesi (su 6425 pazienti) e 1823 eventi di decesso in quello 6 mesi (su 6410 pazienti) con tasso di sopravvivenza a 5 anni rispettivamente dell’82,4% (IC95% 81,4-83,3) e dell’82,8% (IC95% 81,8-83,8), con una differenza assoluta dello 0,4% (HR 1,02; IC95% 0,95-1,11) e un p-value per FDR adjusted con margine di non inferiorità pari a 0,058, che formalmente non consente di rigettare l’ipotesi nulla definendo la non inferiorità anche se la differenza di OS a 5 anni può essere considerata clinicamente irrilevante. Per i pazienti che hanno ricevuto FOLFOX la sopravvivenza overall a 5 anni è stata dell’82,6% se trattati per 3 mesi vs 83,8% se trattati per 6 mesi (HR 1,07; IC95% 0,97-1,18; p-value per FDR adjusted pari a 0,34); per i pazienti che hanno ricevuto CAPOX la sopravvivenza overall a 5 anni è stata dell’82,1% se avevano ricevuto terapia per 3 mesi vs 81,2% se avevano ricevuto terapia per 6 mesi (HR 0,96; IC95% 0,85-1,08; p-value per FDR adjusted 0,03). L’analisi di sopravvivenza differenziata per rischio dimostra anche che vi è una differenza statisticamente significativa e clinicamente rilevante per pazienti con carcinoma del colon in stadio III ad alto rischio (T4 o N2) a sfavore del trattamento di durata 3 mesi qualora avessero ricevuto FOLFOX con un numero inferiore di eventi di decesso per un trattamento della durata di 6 mesi, pari a tassi di sopravvivenza a 5 anni del 72,5% e del 75,2%, rispettivamente (con HR 1,13; IC95% 1,03-1,22 e una perdita assoluta in sopravvivenza del 2,8%). Nel caso pazienti ad alto rischio avessero ricevuto CAPOX, la differenza assoluta nel tasso di sopravvivenza a 5 anni sarebbe dell’1% a favore del trattamento per 6 mesi. Nel caso i pazienti a basso rischio avessero ricevuto FOLFOX la differenza in sopravvivenza a 5 anni sarebbe dello 0,3% (a favore del trattamento adiuvante per 6 mesi) e nel caso avessero ricevuto CAPOX sarebbe del 2,3% (a favore del trattamento adiuvante per 3 mesi) (33).

Quesito 15 GRADE. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon cT3-T4 N0-2 e senza occlusione è proponibile la chemioterapia perioperatoria rispetto alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da carcinoma del colon cT3-T4 N0-2 senza occlusione, una chemioterapia perioperatoria può essere presa in considerazione come prima opzione, rispetto alla chirurgia upfront, seguita da chemioterapia adiuvante.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad agosto 2023.

Sono stati inclusi i seguenti studi e metanalisi per l'analisi finale:

1. La metanalisi di Davey et al. (34) del 2023.
2. Lo studio FoxTrot (35), che ha randomizzato pazienti affetti da CRC operabile cT3-T4, cN0-2, cM0, non a rischio di occlusione, a ricevere 6 settimane di trattamento preoperatorio seguite da intervento e 18 settimane di chemioterapia postoperatoria vs chirurgia upfront e successiva chemioterapia. Gli outcome primari erano: la malattia residua postoperatoria e il tasso di recidive a 2 anni, mentre i secondary endpoint erano la morbidità chirurgica, lo staging patologico, il regression grade, la mortalità, la resezione R0.
3. Lo studio cinese di fase III Optical (36), che ha randomizzato pazienti affetti da neoplasia del colon localmente avanzato cT3-4 cN0-2 cM0 a ricevere 3 mesi di chemioterapia neoadiuvante (mFOLFOX6 o CAPOX) seguiti da chirurgia e altri 3 mesi di chemioterapia adiuvante vs chirurgia upfront e chemioterapia adiuvante a discrezione del medico. L'endpoint primario era la DFS a 3 anni.
4. Lo studio di fase II francese PRODIGE 22 (37), che ha randomizzato pazienti affetti da CRC cT3-T4 e/o cN2 a ricevere chirurgia upfront seguita da FOLFOX adiuvante per 6 mesi vs 4 cicli di FOLFOX preoperatorio seguita da chirurgia e 8 cicli di FOLFOX postoperatorio.
5. Uno studio cooperativo giapponese del 2003 (38), che ha arruolato 1355 pazienti affetti da CRC operabile a ricevere chemioterapia preoperatoria e postoperatoria a base di 5-FU vs chirurgia seguita da chemioterapia a base di 5-FU per 6 mesi.
6. La presentazione in abstract dei risultati dello studio di fase III NeoCol (39), che ha arruolato pazienti affetti da CRC cT3-T4, cN0-2, cM0 a ricevere chirurgia seguita da chemioterapia a scelta dello sperimentatore sulla base del dato istologico vs 3 cicli di CAPOX o 4 cicli di FOLFOX neoadiuvanti seguiti da chirurgia, seguiti da chemioterapia adiuvante a scelta dello sperimentatore. Il primary endpoint era la DFS.

Sono stati considerati OS, DFS e tasso di resezione completa come outcome di beneficio, mentre il rischio di eventi avversi postoperatori e quello di mortalità a 30-60 giorni dall'intervento sono stati considerati come outcome di danno. In OS vi è un HR calcolato pari a 0,7 (IC95% 0,61-0,97) a favore della chemioterapia perioperatoria, mentre in termini di DFS vi è un HR calcolato pari a 0,82 (IC95% 0,58-1,15) a favore della chemioterapia perioperatoria; in termini di tasso di resezione completa vi è un rischio relativo (RR) pari a 1,02 (IC95% 0,99-1,05) a sfavore del trattamento standard chirurgia seguita da chemioterapia. La valutazione globale degli effetti desiderabili del trattamento perioperatorio, considerati in termini assoluti, è stata giudicata comunque come piccola rispetto alla strategia standard (chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante).

Il RR di complicanze postoperatorie è pari a 0,9 (IC95% 0,67-1,22) a favore del trattamento perioperatorio, mentre il RR per mortalità perioperatoria a 30-60 giorni è pari a 0,77 (IC95% 0,24-2,41) sempre a favore del trattamento perioperatorio. La valutazione in termini assoluti degli effetti indesiderabili del trattamento perioperatorio rispetto al trattamento standard (chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante) è stata giudicata come insignificante dal panel.

Il panel ha quindi giudicato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del trattamento perioperatorio, tenendo conto del minimo beneficio in termini di DFS e OS e dell'assenza di significative differenze in termini di complicanze e mortalità perioperatorie. Tale valutazione deve tener conto comunque della mancata valutazione dello stato di MSI nei pazienti arruolati in alcuni studi (mentre in altri, come il FoxTROT e l'OPTICAL, è stata chiaramente dimostrata l'assenza di risposta alla chemioterapia neoadiuvante nei tumori con dMMR/MSI-H), della presenza di endpoint surrogati come il tasso di recidive a 2 anni nello studio FoxTROT e della difficoltà della stadiazione radiologica preoperatoria nella pratica clinica.

La scelta del trattamento perioperatorio, pertanto, va quindi considerata in casi selezionati dopo discussione con team multidisciplinare.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

Imprecisione delle stime.

Alto rischio di performance e detection bias negli studi considerati.

Gli studi di Hu et al. (36) e Jensen et al. (39) sono abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias.
--

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

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; 27:872-7.
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; 22:3408-19.
3. Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal. *Lancet Oncol.* 2006; 7:516-7.
4. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol.* 2006; 7:515-6.
5. Van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist.* 2014; 19:433-6.
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; 31:3656-63.
7. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of adjuvant doublet chemotherapy (3 or 6 months) in patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2021; 39(6):631-41.
8. 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.
9. 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; 28:3219-26.
10. Webber EM, Kauffman TL, O'Connor E, Goddard KAB. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer.* 2015; 5:156.
11. Alwers E, Jansen L, Blåker H, et al. Microsatellite instability and survival after adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. *Molecular Oncology.* 2020; 14(2):363-72.
12. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol.* 2021; 32(1):77-84.
13. 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; 25:3732-8.
14. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995; 345:939-44.
15. 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; 122:321-6.
16. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990; 264:1444-50.
17. 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; 17:3553-9.
18. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352:2696-704.
19. 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; 25:2198-204.
20. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350:2343-51.
21. André 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; 27:3109-16.
22. André T, 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(35):4176-87.
23. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1465-71.

24. Schmoll HJ, Tabernero 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.
25. 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; 25:3456-61.
26. 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; 27:3117-25.
27. 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; 20:674-80.
28. 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.
29. 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; 17(3):e549-55.
30. 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.
31. 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.
32. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(13):1177-88.
33. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020; 21(12):1620-9.
34. Davey MG, Amir AH, Ryan OK, et al. Evaluating the oncological safety of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials and propensity-matched studies. *Int J Colorectal Dis.* 2023; 38(1):193.
35. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2023; 1(8):1541-52.
36. Hu H, Huang M, Li Y, et al. Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): a multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16 Suppl).
37. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020; 271(4):637-45.
38. Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan. The 2nd Trial. Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2003; 33(6):288-96.
39. Jensen LH, Kjaer ML, Larsen FO, et al. Phase III randomized clinical trial comparing the efficacy of neoadjuvant chemotherapy and standard treatment in patients with locally advanced colon cancer: the NeoCol trial. *ASCO Annual Meeting 2023*, abstract LBA3503.

9. Follow-up e survivorship (Algoritmo 2)

Quesito 16. 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?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il primo limite nel dare una risposta a questa domanda è che ad oggi non esiste una definizione precisa di follow-up "intensivo" e con tale termine si fa riferimento a modalità di follow-up che prevedano periodici controlli a scadenza non superiore ai 6 mesi dove sono pianificati a priori gli accertamenti diagnostici da eseguire. Questo concetto è stato interpretato in maniera diversa nei vari studi limitando la possibilità di confronto tra di essi.

I primi dati a supporto di un follow-up intensivo derivano da una metanalisi su 5 studi randomizzati pubblicata nel 2002 (1). L'analisi condotta su un campione di 1342 pazienti ha mostrato che l'impiego di una strategia intensiva era in grado di ridurre la mortalità cancro-correlata del 9-13%, nonostante lo scarso impiego di una chirurgia sulle metastasi epatiche e regimi chemioterapici meno efficaci di quelli attualmente in uso. Va sottolineato che lo studio documenta un'anticipazione della diagnosi di recidiva di 8,5 mesi ($p < 0,001$).

Nel 2015 è stata pubblicata un'ampia metanalisi che indagava l'utilità del follow-up "intensivo" (2). I risultati di questo lavoro condotto su 11 studi che hanno reclutato complessivamente 4055 pazienti evidenziano che l'impiego di un follow-up "intensivo" consente di migliorare la sopravvivenza (HR 0,75; IC95% 0,66-0,86), aumentare la probabilità di identificare una ripresa di malattia asintomatica (RR 2,59; IC95% 1,66-4,06), aumentare la possibilità di chirurgia curativa sulle metastasi (RR 1,98; IC95% 1,51-2,60), migliorare la sopravvivenza dopo la diagnosi di ricaduta (RR 2,13; IC95% 1,24-3,69) e anticipare la diagnosi di ricaduta di oltre 5 mesi.

Va sottolineato che l'impiego del follow-up "intensivo" non sembra comportare un significativo miglioramento della sopravvivenza cancro-correlata.

Come anticipato all'inizio, resta da chiarire cosa vada inteso per follow-up "intensivo" in quanto con tale termine si intendono approcci di follow-up molto differenti. Uno studio pubblicato su JAMA nel 2014 (3)

evidenzia come il follow-up “intensivo” possa essere attuato facendo ricorso al dosaggio del CEA o alla TC ottenendo risultati simili, senza che l’impiego combinato dei due offra risultati migliori.

Una voce contraria all’utilità del follow-up intensivo giunge da un ampio studio condotto su dati di registro che evidenzia come la strategia intensiva non sembri essere in grado di anticipare la diagnosi di ricaduta, di aumentare la chirurgia curativa delle metastasi e soprattutto la sopravvivenza globale. La complessa metodologia statistica utilizzata e il criterio non chiaro di “intensività” limitano l’interpretazione del dato (4).

Anche uno studio italiano che confronta due strategie di follow-up conferma che l’“intensificazione” non ha impatto sulla sopravvivenza, ma solo sulla capacità di identificare precocemente le ricadute (5).

Anche un’analisi Cochrane solleva alcuni dubbi sull’utilità del follow-up intensivo (6). L’analisi rileva una maggiore frequenza di chirurgia di salvataggio con intento curativo nei pazienti sottoposti a sorveglianza intensiva (Risk Ratio 1,98; IC95% 1,53-2,56), ma questo non sembra tradursi in un vantaggio di sopravvivenza. Anche in questo caso è però necessario sottolineare come la definizione di sorveglianza intensiva sia difficile da inquadrare e assolutamente non omogenea per gli studi inclusi nell’analisi. Gli stessi autori sottolineano i limiti del lavoro i cui risultati non sono pienamente trasferibili nel contesto attuale vista l’evoluzione delle metodiche di imaging, della tecnica chirurgica e della tipologia delle terapie mediche oggi in uso.

Limiti: I limiti della letteratura scientifica in tale ambito sono grandi sia per l’eterogeneità degli studi che per l’impiego di strategie terapeutiche non attuali. Questi limiti impediscono di chiarire in maniera definitiva quale sia la strategia di follow-up ideale e quanto una strategia intensiva possa realmente impattare sulla sopravvivenza. Mancano inoltre dati sul reale impatto economico/organizzativo 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 in quanto in grado di identificare precocemente le ricadute di malattia asintomatiche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nel carcinoma del colon-retto in stadio II e III può essere impiegato un programma di follow-up “intensivo” dimostratosi capace di identificare precocemente le ricadute e potenzialmente in grado di migliorare la sopravvivenza rispetto all’esecuzione di indagini solo alla comparsa dei sintomi (1-6)	Condizionata a favore
Moderata	Per i pazienti in stadio I, visto il rischio molto limitato di ricaduta, può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda la sola colonscopia (1-6)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 17. Qual è l'utilità del CEA nel follow-up e ogni quanto va dosato?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il ruolo del CEA come strumento per il follow-up del tumore del colon-retto è stato a lungo dibattuto. È difficile dare una risposta in merito all’utilità del solo CEA come indicatore di una ricaduta di malattia, in quanto tale marcatore nella maggior parte degli studi è stato valutato in associazione a metodiche di imaging.

Alcuni studi hanno dimostrato come il rialzo del marcatore anticipi da 1,5 a 6 mesi il riscontro di una ripresa di malattia; tuttavia questo, a conferma di quanto detto precedentemente, non sembra avere un reale vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-relata (7-9).

Dato che un rialzo del CEA si osserva anche in altre neoplasie è cruciale comprenderne sia la sensibilità che la specificità nell’identificare una possibile ricaduta. Una metanalisi Cochrane ha valutato quale fosse il valore di cut-off del CEA che garantisse un’adeguata sensibilità e allo stesso tempo riducesse i rischi di falsa positività. Utilizzando un cut-off di 5 ng/ml la sensibilità risulta del 77% mentre la specificità è dell’88% (10).

Per una più completa e corretta interpretazione del CEA non deve essere tenuto in considerazione soltanto il valore assoluto della singola misurazione, ma soprattutto l’andamento temporale. In uno studio retrospettivo che ha valutato l’andamento del CEA durante 9 anni di follow-up, il 51% dei pazienti ha avuto un rialzo progressivo del marcatore dovuto a un secondo tumore o a ripresa di malattia, il 49% si è dimostrato essere un falso-positivo, ma la grande maggioranza di questi rialzi (90%) aveva un valore di CEA compreso tra i 5 e i

10 ng/ml. Da questo studio si evince che un valore di CEA superiore a 20 ng/ml raramente si possa associare a falsa positività (11).

Non va comunque dimenticato che tra le possibili cause di un modico rialzo del CEA ci sono l'impiego di chemioterapia con 5-fluorouracile e il fumo di sigaretta (nei soggetti fumatori il cut-off del CEA aumenta a 10 ng/ml) (12-14).

Ogni qual volta che, tuttavia, si riscontri un aumento del CEA il dato andrebbe confermato con un ulteriore dosaggio e soltanto a seguito di un progressivo e continuo rialzo del marcatore risulta necessario effettuare metodiche di imaging volte a identificare un'eventuale ripresa di malattia.

Per concludere, le evidenze scientifiche e le Linee guida (ASCO, NCCN, The British Columbia Medical Association e ESMO) sono concordi nel ritenere il dosaggio del CEA un fondamentale strumento nel follow-up del tumore del colon-retto e in sintesi può esserne raccomandato il dosaggio a cadenza trimestrale per i primi 3 anni e a cadenza semestrale per i successivi 2 anni.

Limiti: Non esistono studi che abbiano focalizzato l'attenzione sull'utilità del solo CEA. I dati vengono estrapolati dall'analisi di studi che hanno integrato il CEA con le metodiche di imaging e gli intervalli ottimali tra le determinazioni non sono stati adeguatamente studiati.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore del periodico dosaggio del CEA nei primi 5 anni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Il dosaggio del CEA ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi può essere preso in considerazione (8)	Condizionata a favore
Alta	Se il CEA è elevato alla diagnosi, dovrebbe essere ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 18. 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 ricaduta?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il ruolo della TC torace-addome con mdc nel follow-up del tumore del colon-retto è stato valutato estesamente. Due studi europei hanno dimostrato che rispettivamente il 32% e il 44% delle ricadute viene diagnosticato tramite l'impiego di TC e che rispettivamente il 38% e il 46% delle ricadute viene sottoposto a procedura chirurgica con intento curativo. Questi dati rafforzano la convinzione sul ruolo chiave della TC nel follow-up "intensivo" del carcinoma del colon-retto. Non è comunque chiara la frequenza con cui vada eseguita questa indagine.

Nello studio pubblicato su JAMA nel 2014 da Primrose et al. (3) 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, invece, la TC veniva eseguita opzionalmente a 12-18 mesi in base al giudizio clinico. Lo studio ha dimostrato un maggior numero di ricadute diagnosticate precocemente e trattate con chirurgia a intento curativo nel gruppo "intensivo". La mancanza di un vantaggio sulla sopravvivenza è potenzialmente legata al disegno statistico non adeguato a indagare tale endpoint. Lo studio peraltro non ha evidenziato un vantaggio dall'impiego combinato di CEA e TC rispetto alla sola TC o al solo CEA.

Indirettamente l'utilità della TC nel follow-up è anche supportata dalla metanalisi di Pita-Fernandez et al. (2) che aveva l'obiettivo di dimostrare l'utilità del follow-up "intensivo" (eseguito in prevalenza con TC), dimostratosi in grado di predire di oltre 5 mesi la diagnosi di recidiva asintomatica e di migliorare la sopravvivenza globale.

Anche la revisione sistematica di Meyerhardt et al. del 2013 (15) sostiene indirettamente l'utilità della TC nell'ambito di un programma di follow-up intensivo. Tale strategia ha consentito di ottenere un vantaggio in termini di più precoce diagnosi di recidiva e di miglioramento della sopravvivenza globale nel gruppo di

pazienti ad alto rischio nei quali la TC è stata eseguita ogni 6-12 mesi e anche nei pazienti in cui tale indagine è stata eseguita a cadenza annuale.

Dati diversi sono quelli rilevati dallo studio COLOFOL, che ha confrontato nel programma di follow-up l'esecuzione della TC torace-addome con una schedula intensiva (6, 12, 18, 24 e 36 mesi) rispetto a un programma ridotto (12 e 36 mesi) (16). Lo studio, condotto su 2555 pazienti, non ha consentito di ottenere una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza (globale e cancro-correlata) utilizzando la strategia intensiva.

Complessivamente e sulla base della maggioranza delle evidenze sopra riportate è ragionevole suggerire l'utilizzo della TC torace-addome con mdc ogni 6 mesi per i primi 3 anni e annualmente per i successivi 2 anni.

Limiti: Sono soprattutto legati al limitato numero di studi randomizzati considerati, all'eterogeneità e alla qualità degli stessi.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Seppure non esistano indicazioni universalmente condivise dovrebbe essere raccomandato un follow-up con TC torace-addome con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio che va a combinarsi con esame clinico ogni 4-6 mesi + CEA; ogni 6 mesi per i 2 anni successivi. Ecografia addome e Rx torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità (2-3, 15-16)	Forte a favore
Bassa	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e/o polmonare, in assenza di chiare evidenze scientifiche, può essere raccomandato attuare un programma di sorveglianza simile a quello attuato nelle forme ad alto rischio negli stadi II e III (2-3, 15-16)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 19. Ogni quanto andrebbe ripetuta una colonscopia nei pazienti operati di carcinoma coloretale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo scopo della colonscopia effettuata nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per un carcinoma del colon-retto è diagnosticare nuovi polipi adenomatosi a potenziale evoluzione maligna ed identificare recidive a livello anastomotico e seconde neoplasie del colon-retto.

Il tema della sorveglianza endoscopica dopo resezione del colon è stato estesamente analizzato nella revisione sistematica pubblicata su *Gastroenterology* nel 2016 da Kahi et al. condotta su 31 studi clinici che hanno arruolato complessivamente 15.803 pazienti (17). Tra gli obiettivi dello studio c'era quello di dimostrare il ruolo della colonscopia nella diagnosi precoce di recidive anastomotiche e tumori metacroni e le conseguenti implicazioni sulla sopravvivenza globale o cancro-relata. In questa revisione sono stati inoltre inclusi 3 studi clinici in grado di chiarire le strategie endoscopiche più raccomandabili.

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. Complessivamente negli studi inclusi in quest'analisi sono stati identificati endoscopicamente 253 casi di tumori metacroni (1,6%), di cui il 30% entro i primi 2 anni dalla chirurgia. Oltre 2/3 di questi tumori erano asintomatici.

In sintesi, sebbene l'intervallo ideale tra le colonscopie non sia 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: L'elevato tasso di tumori metacroni potrebbe essere dovuto all'inclusione negli studi di pazienti affetti da sindrome di Lynch e questo può aver incrementato il tasso di tumori metacroni precoci.

Bilancio beneficio/danno: Sulla base delle attuali evidenze è ragionevole eseguire una colonscopia entro i primi 3 anni dalla diagnosi e successivamente ogni 5 anni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Una prima colonscopia di controllo dovrebbe essere raccomandata dopo 1 anno dall'intervento, in assenza di adenomi la successiva può essere eseguita dopo 3 anni e successivamente ogni 5 anni (17)	Forte a favore
Alta	La colonscopia nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo dell'intestino dovrebbe essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 20. Le sequele tardive possono avere un impatto rilevante nella qualità della vita nel paziente con pregresso carcinoma del colon-retto?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 18 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 dello stesso, età del paziente, comorbidità). Questi effetti possono riguardare la funzionalità intestinale (diarrea cronica, incontinenza intestinale, irritazione perianale ed evacuazioni incomplete), quella genito-urinaria (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 possono avere un severo impatto sulla qualità di vita dei pazienti (18-19).

Il 50% dei pazienti sperimenta una maggior frequenza nelle evacuazioni nonché diarrea cronica, per cui in considerazione dell'alta incidenza è dovere del clinico indagare questi sintomi per poter aiutare il paziente nella corretta gestione. La chirurgia perianale e la radioterapia a livello pelvico possono a loro volta favorire l'insorgenza di questi disturbi. Le principali armi per far fronte alla diarrea cronica sono: le modifiche della dieta che prevedano un ridotto consumo di grassi, l'esclusione dalla dieta di verdura cruda, la supplementazione di probiotici e gli antidiarroici (20-22).

Uno degli aspetti più rilevanti per i pazienti sottoposti ad intervento per un tumore del colon-retto riguarda la presenza della stomia. Le conseguenze legate alla gestione di quest'ultima, come i frequenti controlli, la

sostituzione delle sacche e una dieta che riduca il rischio di diarrea, potrebbero incidere sia sulla sfera sociale che privata, con una riduzione della qualità della vita. Le implicazioni nella sfera sociale sono attribuibili ad una riduzione dell'attività fisica, dell'autonomia e delle relazioni interpersonali, aumentando il rischio di sindromi ansioso-depressive (20-24). Per quanto riguarda la sfera sessuale, invece, sarebbe necessario un programma di *counselling* che possa offrire utili consigli per poter far fronte alle problematiche che potrebbero insorgere quali la gestione della sacca durante il rapporto sessuale, lo svuotamento della stessa, la verifica del corretto fissaggio o ancora l'uso di biancheria specifica (25).

Le problematiche che riguardano l'ambito sessuale non sono solo legate alla presenza della stomia ma anche al tipo di chirurgia effettuata, soprattutto nei pazienti trattati per un tumore del retto. Gli studi stimano che una percentuale compresa tra il 19% e il 69% dei pazienti possa sperimentare problematiche in quest'ambito. Per i maschi i disturbi più comuni riguarderebbero il calo della libido, l'eiaculazione retrograda e la disfunzione erettile; per quest'ultima l'utilizzo di testosterone e di inibitori della fosfodiesterasi sono i trattamenti di scelta (26). Per le donne, invece, i disturbi maggiori riguardano la dispareunia e la secchezza vaginale. Gli estrogeni topici, i lubrificanti, i dilatatori vaginali e la ginnastica pelvica sono tutte valide opzioni per la riduzione dei sintomi (27-29).

Tra gli effetti tardivi che impattano fortemente sulla qualità della vita c'è la *fatigue*. Le cause possono essere diverse: la chemioterapia, la radioterapia, l'anemizzazione, le terapie antalgiche, lo stress emotivo insieme all'insonnia e alle comorbidità. In questi casi compito del clinico sarebbe quello di intervenire sulla possibile causa.

Complessivamente è ragionevole pensare che tra gli aspetti più rilevanti ma ancora oggi 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 (30). Anche la comparsa di sintomi ansioso-depressivi ha un elevato tasso di incidenza tra i pazienti che hanno avuto una diagnosi di tumore del colon (31). In uno studio condotto su 1800 pazienti, ben il 7% soffre di stress psicologici nei 12 mesi successivi alla diagnosi, il 18% sviluppa una depressione dopo 4-6 settimane dall'avvio delle cure e tale disturbo caratterizza il 15% dei pazienti al termine dei 5 anni di follow-up. Il 26% e il 44% dei pazienti sperimentano la paura della morte o di una ricaduta di malattia (18, 32-34).

Ad oggi, nonostante le percentuali così alte, non esistono adeguati strumenti che permettano di diagnosticare questi punti di fragilità, così da attuare le cure più opportune.

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 pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici (35).

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 effetti tardivi. Ad esempio, sarebbe auspicabile l'introduzione nella pratica clinica di strumenti validati in modo prospettico che possano contribuire a identificare nei pazienti i diversi disturbi passibili di intervento mirato come raccomandato anche da altre linee guida (34).

Limiti: La maggioranza degli studi condotti in quest'ambito risente di numerosi limiti metodologici, molti degli aspetti inerenti alle sequele tardive sono di difficile identificazione e monitoraggio.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici derivanti da una maggiore attenzione nei confronti delle sequele derivanti dai pregressi trattamenti al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Può essere presa in considerazione l'integrazione nei programmi di follow-up di strumenti validati atti a identificare sequele tardive in ambito fisico, psicologico e sociale che possono emergere alla fine del percorso di cura (17-33, 35)	Condizionata a favore
√	È opportuno integrare il medico di medicina generale nel programma di follow-up, nella sorveglianza sulle possibili sequele tardive e nella promozione all'adesione dei programmi di screening	
√	Nei pazienti con pregressa diagnosi del colon-retto è indicato il rispetto dei programmi di screening oncologici attuati nella popolazione generale (tumore della mammella, cervice uterina, carcinoma del colon-retto)	
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 21. Qual è l'importanza di un corretto stile di vita nei pazienti operati di tumore del colon?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 10 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Seppure vi siano molteplici evidenze scientifiche che mostrano una correlazione tra stile di vita e rischio di sviluppare neoplasie, i dati inerenti all'impatto della dieta nei pazienti con diagnosi di carcinoma coloretale sono ridotti. Uno studio del JAMA evidenzia come la dieta occidentale risulti associata ad un più alto rischio di recidiva e di mortalità nei pazienti con carcinoma del colon in stadio III trattati con chirurgia e chemioterapia adiuvante (36).

L'obesità è riconosciuta come fattore di rischio di varie neoplasie, tra cui il tumore del colon, e uno studio di coorte ha evidenziato che un BMI maggiore di 35 kg/mq è associato ad un aumentato rischio di recidiva e di morte cancro correlata. 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 (37).

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 cancro coloretale 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 (38). L'utilità dell'attività fisica è sostenuta anche da altri studi e supportata da alcune metanalisi (39-40). 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 su pazienti operati per carcinoma coloretale, che ha sottolineato come praticare attività fisica prima e dopo la diagnosi vada a ridurre il rischio di mortalità (41).

Lo studio CALGB 89803/Alliance ha provato ad includere la dieta e l'esercizio fisico nelle caratteristiche clinico-patologiche utili a definire il rischio di ricaduta o morte nei pazienti in follow-up per tumore del colon. Il modello predittivo evidenzia che nei pazienti che hanno mantenuto un corretto regime alimentare ed abitudini di vita corrette si riduce il rischio di recidiva di malattia e morte. Una dieta sana è in grado di ridurre

lo stato infiammatorio, l'ossidazione, l'ipermetilazione, l'iperglicemia e l'iperinsulinemia e conseguentemente di impattare favorevolmente sul rischio di recidiva e sulla sopravvivenza (42). Questi dati possono supportare il clinico nel promuovere nei pazienti l'impiego di una dieta sana e un corretto stile di vita.

La correlazione tra un elevato BMI (>35) e l'aumentato rischio di sviluppare il tumore del colon-retto è nota da tempo (37). Queste analisi sono state però condotte tramite una rilevazione puntuale del BMI; al contrario uno studio pubblicato recentemente sul JAMA ha valutato il tema tramite una specifica analisi matematica, che analizza la durata del periodo di sovrappeso/obesità nel corso della vita del soggetto e la correla al rischio di sviluppo del carcinoma del colon-retto. Quello che emerge è che il rischio si correla alla durata del periodo di sovrappeso/obesità in maniera simile a quello che avviene per il carcinoma del polmone con l'esposizione al fumo (43).

In sintesi, in accordo a varie Linee guida internazionali (44), attuare una regolare e adeguata attività fisica quotidiana, limitare il consumo di carne rossa a favore dei vegetali, supplementare la dieta con calcio e vitamina D, evitare il consumo di alcol ed evitare l'obesità (BMI inferiore a 35 kg/mq) sono le raccomandazioni utili per migliorare la sopravvivenza riducendo il rischio di ricaduta da carcinoma del colon-retto e il rischio cardiovascolare.

Limiti: Le evidenze scientifiche sono limitate e ricavate da studi eterogenei.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici derivanti dall'implementazione dello stile di vita e dell'attività fisica dopo diagnosi di carcinoma del colon-retto.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Può essere preso in considerazione 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 (36-44)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 22. Quanto deve essere la durata del follow-up nel carcinoma del colon-retto?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Le evidenze disponibili documentano che la maggior parte delle ricadute (sviluppo di metastasi) di carcinoma del colon-retto si manifestano entro i 5 anni dalla diagnosi (45-47), va però considerato che una piccola parte delle ricadute si manifesta tardivamente tanto da porre il quesito se non sia opportuno estendere il follow-up oltre i 5 anni.

Alcuni studi hanno valutato il tasso delle recidive tardive, ovvero tutte le ricadute di malattia che si sono verificate dopo 5 anni dall'intervento chirurgico, in modo da poter definire e stabilire la durata del follow-up.

Uno studio francese condotto su 1782 pazienti ha messo in evidenza che il tasso di recidiva resta maggiore prima dei 5 anni dall'intervento chirurgico e si riduce invece nel periodo tra i 5 e i 10 anni: infatti di questi pazienti solo il 6% è ricaduto tardivamente, il 2,9% è ricaduto a livello locale, il 4,3% a distanza. Lo studio conclude indicando una durata di 5 anni per il follow-up "intensivo" per il carcinoma del colon, ritenendo che un prolungamento fino a 10 anni non apporti un miglioramento della sopravvivenza globale, tuttavia si sottolinea anche la necessità di sensibilizzare clinici e pazienti sulla possibilità di una ricaduta tardiva (oltre i 5 anni) in modo da eseguire idonei accertamenti qualora il paziente manifesti sintomi suggestivi di ricaduta (48).

Uno studio retrospettivo condotto su 4023 pazienti ha raccolto i dati dei pazienti che hanno effettuato il follow-up oltre i canonici 5 anni. Gli 835 pazienti che hanno avuto una ricaduta di malattia sono stati divisi in due gruppi in base al momento in cui si è verificata la recidiva di malattia per valutarne il tasso di recidiva precoce e tardiva: 799 pazienti hanno avuto una recidiva precoce (entro i primi 5 anni), mentre solo 36 pazienti sono ricaduti dopo 5 anni. Il tasso totale di recidive di malattia dopo intervento chirurgico è stato del 20,8%, il tasso di recidive tardive dello 0,9%. Anche questo studio, quindi, non evidenzia un vantaggio nel prolungamento del follow-up di ulteriori 5 anni, poiché si conferma che la maggior parte delle recidive si verifica entro i primi anni dal trattamento chirurgico.

Entrambi gli studi appena citati sono basati su dati retrospettivi e tali dati vengono confermati dall'unico studio prospettico che ha indagato il tasso di ricadute a lungo termine. Si tratta di una sottoanalisi dello studio COLOR

condotta sulla sola popolazione olandese. Lo studio che confrontava una chirurgia open vs una chirurgia laparoscopica ha avuto una durata mediana del follow-up di 112 mesi e i pazienti valutabili in quest'analisi sono stati 256. Il tasso di ricadute complessive a 10 anni è stato del 29% e di queste solo il 3% (5 pazienti) si è manifestato dopo i 5 anni (49).

Per concludere, possiamo affermare che, pur considerando i limiti della letteratura, non vi sono evidenze che supportino l'estensione del follow-up del carcinoma del colon-retto oltre i 5 anni.

Limiti: Le evidenze scientifiche sono limitate e ricavate da studi principalmente retrospettivi.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore del beneficio derivante dalla durata di 5 anni del follow-up rispetto alla sua estensione a 10 anni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La durata del follow-up può essere di 5 anni, periodo entro il quale si manifesta circa il 95% delle ricadute (45-49)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Renehan 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.
2. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, González-Martín C, 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; 26:644-56
3. 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; 311:263-70
4. 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
5. 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 Aug-Nov;13(2-3):119-24. doi: 10.1016
6. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200
7. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219:174-82
8. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM, et al. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55:1284.
9. Martin EW Jr, Cooperman M, Carey LC, Minton JP. Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res* 1980; 28:389
10. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD011134.
11. Litvak A, Cercek A, Segal N, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12:907.
12. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270:943.

13. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235:1975.
14. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc.* 2007; 57:595.
15. 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; 31:4465-70.
16. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 319:2095.
17. 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):758-68.
18. Deimling GT, Wagner LJ, Bowman KF, et al. Coping among older-adult, long-term cancer survivors. *Psychooncology.* 2006; 15(2):143-59.
19. 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.
20. Sun V, Crane TE, Slack SD, Y et al. Rationale, development, and design of the Altering Intake, Managing Symptoms (AIMS) dietary intervention for bowel dysfunction in rectal cancer survivors. *Contemp Clin Trials.* 2018; 68:61-6.
21. McGough C, Baldwin C, Frost G, et al. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer.* 2004; 90(12):2278-87.
22. Gami B, Harrington K, Blake P, et al. How patients manage gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(10):987-94.
23. Liu L, Herrinton LJ, Hornbrook MC, et al. Early and late complications among long-term colorectal cancer survivors with ostomy or anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2010; 53(2):200-12.
24. Bulkley JE, McMullen CK, Grant M, et al. Ongoing ostomy self-care challenges of long-term rectal cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2018; 26(11):3933-9.
25. Donovan KA, Thompson LM, Hoffe SE. Sexual function in colorectal cancer survivors. *Cancer Control.* 2010; 17(1):44-51.
26. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, et al. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2002; 162(12):1349-60.
27. Melisko ME, Goldman ME, Hwang J, et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(3):313-9.
28. Goldstein I, Kim NN, Clayton AH, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(1):114-28.
29. 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; 100(10):1377-87.
30. 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):1741-51.
31. Welch-McCaffrey D, Hoffman B, Leigh SA, et al. Surviving adult cancers. Part 2: Psychosocial implications. *Ann Intern Med.* 1989; 111(6):517-24.
32. Kurtz ME, Kurtz JC, Stommel M, Given CW, Given B. Predictors of depressive symptomatology of geriatric patients with colorectal cancer: a longitudinal view. *Support Care Cancer.* 2002; 10(6):494-501.
33. Denlinger CS, Baresevic AM. The challenges of colorectal cancer survivorship. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2009; 7(8):883-93.
34. El-Shami K, Oeffinger KC, Erb NL, et al.. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(6):428-55.
35. Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur Cancer.* 2008; 44(11):1507-15.
36. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA.* 2007; 298(7):754-64.
37. 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.
38. 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; 24(22):3535-41.
39. 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; 31(7):876-85.
40. 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; 7(32):52095-103.
41. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systemic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014; 25(7):1293-311.
 42. Cheng E, Ou FS, et al. Diet- and lifestyle-based prediction models to estimate cancer recurrence and death in patients with stage III colon cancer (CALGB 89803/Alliance). *J Clin Oncol*. 2022; 40(7):740-51.
 43. Li X, Jansen L, Hoffmeister M, et al. Risk of Colorectal Cancer Associated With Lifetime Excess Weight. *JAMA Oncol*. 2022; 8(5):730-7.
 44. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Survivorship Version 1.2019.
 45. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16:756-61.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Bouvier AM, Launoy G, Bouvier V, et al. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients. *Int J Cancer*. 2015; 137(9):2133-8.
 49. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc*. 2017; 31(6):2607-15.

10. Trattamento della malattia avanzata (Algoritmi 3a/3b/3c)

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 colorettales presenta una malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà una malattia avanzata. In questi pazienti gli obiettivi del trattamento sono:

- guarigione (in casi limitati e molto selezionati quando è possibile ottenere anche una chirurgia radicale delle metastasi);
- miglioramento della qualità della vita;
- ritardo della progressione della malattia;
- riduzione delle dimensioni della neoplasia;
- prolungamento della sopravvivenza;
- palliazione dei sintomi.

La scelta del trattamento di I linea è fondamentale per la buona riuscita dell'intera strategia terapeutica. Di seguito i criteri di scelta in ordine di importanza da tenere in considerazione per l'impostazione della terapia di I linea:

- instabilità dei microsatelliti (in caso di MSI-H/dMMR indicata immunoterapia);
- caratteristiche del paziente, in particolare valutare se il paziente è fit o meno per una terapia di combinazione. In questo contesto è necessario tenere in considerazione soprattutto PS, comorbidità ed età, ma è importante anche considerare se il paziente ha ricevuto una precedente terapia adiuvante e la sua motivazione;
- caratteristiche della malattia: in particolare stato mutazionale di RAS (esone 2,3,4 di *KRAS* e 2,3,4 di *NRAS*) e *BRAF* e sede del primitivo (destra vs sinistra) per la scelta tra bevacizumab e anti-EGFR.

Bibliografia

1. Salvatore L, Aprile G, Arnoldi E, et al. Management of metastatic colorectal cancer patients: guidelines of the Italian Medical Oncology Association (AIOM). ESMO Open. 2017; 2(1):e000147.

10.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici) (Algoritmo 3b)

Indicazione di buona pratica clinica

Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusione) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan dovrebbero essere impiegate 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).

EMA ha inoltre approvato l'uso di Teysuno® come monoterapia o in associazione con oxaliplatino o irinotecan, con o senza bevacizumab, per il trattamento di pazienti con carcinoma coloretale metastatico per i quali non è possibile continuare il trattamento con un'altra fluoropirimidina a causa della sindrome mani-piedi o della tossicità cardiovascolare che si è sviluppata durante la terapia adiuvante o del carcinoma metastatico.

Quesito 23. Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico? (Algoritmo 3b)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 metanalisi di Chen et al. (1). La metanalisi 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 I linea con o senza bevacizumab, con lo scopo di valutare l'efficacia del bevacizumab associato alla chemioterapia (FOLFOX, FOLFIRI, XELOX), come trattamento di I linea nel cancro del colon-retto metastatico. I principali outcome considerati sono stati: OS e PFS.

I risultati della metanalisi 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; IC95% 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 di risposta o resistenza è stato ad oggi identificato.

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/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
Moderata	In assenza di controindicazioni, bevacizumab (anti-VEGF) dovrebbe essere preso in considerazione in associazione alla chemioterapia (1)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- 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.

*Fase III

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 23:2335-42.
- Saltz L, 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; 26:2013-9.
- Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, et al. Effectiveness of bevacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results from the Itaca randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31:3517.
- Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology.* 2010; 78:376-81.
- Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, 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. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3191-8.

**Fase II

- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, 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; 26:2006-12.
- Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004; 22:2084-91.

Quesito 24 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon destro metastatico RAS-wt il trattamento di I linea potrebbe prevedere l'impiego di bevacizumab più doppietta rispetto ad anti-EGFR più doppietta?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente con tumore del colon destro metastatico RAS-wt il trattamento di I linea, l'impiego di bevacizumab rispetto ad anti-EGFR in associazione a doppietta può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica (1-6).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 record. Sono stati acquisiti 12 record in full-text ed infine inclusi 6 lavori (1-6).

Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Rossini et al. (1) che mostrano come bevacizumab rispetto agli anti-EGFR determina un vantaggio in PFS (HR 0,73; IC95% 0,60-0,89), ed un vantaggio in OS (HR 0,85; IC95% 0,68-1,05), si è votato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del bevacizumab.

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

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata però giudicata come **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:

Indirectness.

Imprecisione ed eterogeneità per alcuni esiti calcolati.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 25 GRADE. 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 a bevacizumab più doppietta?

RACCOMANDAZIONE: Nel paziente con tumore del colon sinistro metastatico RAS-wt il trattamento di I linea, l'impiego di anti-EGFR rispetto a bevacizumab in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica può essere preso in considerazione (1-6).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 record. Sono stati acquisiti 12 record in full-text ed infine inclusi 6 lavori (1-6).

Sulla base dei dati derivati dalla metanalisi di Rossini et al. che mostrano come gli anti-EGFR rispetto a bevacizumab determinano un vantaggio in OS (HR 0,77; IC95% 0,68-0,88), ed un minimo vantaggio in PFS (HR 0,92; IC95% 0,81-1,04), il panel ha votato il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore dell'uso di anti-EGFR.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Indirectness.

Imprecisione ed eterogeneità per alcuni esiti calcolati.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Rossini D, Boccaccino A, Carullo M, et al. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2023; 184:106-16.
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*. 2014; 15:1065-75.
3. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, et al. On behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncol*. 2023; 24:757-71.
4. 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; 32:2240-7.
5. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. *JAMA*. 2023; 329:1271-82.
6. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, 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; 317:2392-401.

Quesito 26a. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon destro e/o RAS mutato FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerata un'opzione di trattamento di I linea?

Quesito 26b. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon sinistro e RAS/BRAF wild-type FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerata un'opzione di trattamento di I linea?

Quesito 26c. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico BRAF mutato FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerata un'opzione di trattamento di I linea?

(Algoritmo 3b)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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. Sono stati arruolati 508 pazienti, 256 pazienti nel braccio FOLFIRI + bevacizumab (gruppo di controllo) e 252 in FOLFOXIRI + bevacizumab (gruppo sperimentale). Gli obiettivi dello studio comprendevano: 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; IC95% 0,62-0,90; 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 (IC95% 26-34,3) si è

osservata nel braccio FOLFOXIRI + bevacizumab rispetto a 25,8 mesi in quello con FOLFIRI + bevacizumab (HR 0,80; IC95% 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; 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 al WCGI 2019 inerenti ai risultati dello studio randomizzato di FASE III TRIBE2.

Limiti: Nessuno per quanto riguarda lo studio TRIBE; il ruolo di BRAF è stato valutato con un'analisi non preplanificata su un sottogruppo con 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 anni PS ≤ 2 ; 71-75 anni PS 0), a prescindere dallo scenario di presentazione, ad eccezione dei pazienti che siano stati precedentemente trattati con terapia adiuvante a base di oxaliplatino.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In pazienti fit non pretrattati con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon destro e/o RAS mutato , FOLFOXIRI + bevacizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1-4)	Forte a favore
Moderata	In pazienti fit non pretrattati con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon sinistro e RAS/BRAF wild-type FOLFOXIRI + bevacizumab può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a doppiette + anti-EGFR (1-4)	Condizionata a favore
Moderata	In pazienti fit non pretrattati con tumore del colon-retto metastatico BRAF mutato FOLFOXIRI + bevacizumab può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a FOLFOX + bevacizumab (1-4)	Condizionata a favore
COI: C. Cremolini, L. Salvatore		

Bibliografia

- Loupakis F, Cremolini C, Massi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal Cancer. N Engl J Med. 2014; 371:17.
- 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.
- 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.
- Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable mCRC. Ann Oncol. 2019; 30 (Suppl 4).

Quesito 27. Nel paziente anziano o unfit con tumore del colon-retto metastatico la fluoropirimidina associata a bevacizumab (anti-VEGF) rappresenta l'opzione preferibile in I linea? (Algoritmo 3b)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio AVEX è stato fatto per dimostrare l'efficacia della combinazione anche in pazienti anziani vista la loro bassa rappresentatività nei trial clinici. 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 PFS è stata significativamente più lunga con bevacizumab + capecitabina rispetto alla sola capecitabina (mediana 9,1 mesi [IC95% 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 III o peggiore si sono verificati in 53 (40%) pazienti nel gruppo di combinazione e 30 (22%) pazienti nel gruppo di capecitabina e gli eventi avversi gravi correlati al trattamento in 19 (14%) e 11 (8%) rispettivamente. I più comuni eventi avversi di grado III o peggiori per il bevacizumab + la chemioterapia sono stati la sindrome mano-piede (21 [16%] vs 9 [7%]), la diarrea (9 [7%] vs 9 [7%]) ed eventi tromboembolici venosi (11 [8%] vs 6 [4%]). Tuttavia il più comune evento avverso di qualsiasi livello per il bevacizumab è stata l'emorragia (34 [25%] vs 9 [7%]).

A fronte di una maggiore efficacia in PFS per la combinazione si evidenzia in entrambi i gruppi una sostanziale uguaglianza nelle tossicità di grado III, quali la sindrome mano-piede, diarrea ed eventi tromboembolici, mentre più significativo 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 beneficio/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
Moderata	Nel paziente anziano o unfit il farmaco di scelta dovrebbe essere la fluoropirimidina in monoterapia, preferibilmente associata a bevacizumab (1)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

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; 14:1077-85.

Quesito 28. In associazione a irinotecan la capecitabina può sostituire il 5-fluorouracile infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Confronti cross-trial hanno suggerito che le combinazioni contenenti 5-fluorouracile (5-FU) infusionale in associazione ad irinotecan potrebbero essere più efficaci e meglio tollerate rispetto all'utilizzo del 5-FU ev in bolo. Tuttavia, non esistono trial che abbiano confrontato direttamente il regime infusionale rispetto alla schedula bolus di 5-FU in associazione ad irinotecan. Inoltre, sebbene studi di fase II con capecitabina in associazione ad irinotecan abbiano riportato percentuali di risposte obiettive sovrapponibili a quelle riportate con l'associazione di 5-FU + leucovorin (LV), pochi studi di fase III hanno effettuato il confronto diretto tra l'associazione irinotecan con 5-FU oppure con capecitabina.

Lo studio BICC-C (1) è un trial di fase III che confronta i seguenti trattamenti: irinotecan + 5-FU infusionale e LV (FOLFIRI), irinotecan + 5-FU bolus e LV (mIFL) ed irinotecan 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 ($p=0,004$ in confronto con il FOLFIRI) e 5,8 mesi per il braccio CapeIRI ($p=0,015$). 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; IC95% 1,04-1,80). La mediana di OS è stata di 23,1 mesi per il FOLFIRI, 17,6 mesi per mIFL (p=0,09) e 18,9 mesi per CapeIRI (p=0,27). 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=0,037; HR 1,79; IC95% 1,12-2,88). 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%.

Pertanto per una doppietta con irinotecan in I linea nel mCRC la scelta deve cadere sull'utilizzo del 5-FU infusionale in associazione a LV: la scelta dello schema CapeIRI potrebbe essere presa in considerazione solo in pazienti con controindicazioni al 5-FU infusionale.

Limiti: Un importante limite dello studio è la chiusura prematura dell'arruolamento a 547 pazienti (vs i 900 attesi), con conseguente riduzione del potere statistico del trial; un ulteriore limite è la chiusura del braccio CapeIRI + bevacizumab, a causa dell'elevata tossicità riscontrata.

Bilancio beneficio/danno: Il messaggio chiaro che emerge è la ridotta efficacia e maggiore tossicità della scheda CapeIRI rispetto al FOLFIRI; infatti, pur considerando 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 irinotecan non dovrebbe essere presa in considerazione, se non nei pazienti in cui esistano importanti controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5-FU, con estrema attenzione agli effetti collaterali (1)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Fuchs S, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results From the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25:4779-86.

Quesito 29 GRADE. Un trattamento di I linea con pembrolizumab vs chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica dovrebbe essere utilizzato per pazienti con neoplasia del colon avanzata e instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR)? (Algoritmo 3b)

RACCOMANDAZIONE: In pazienti affetti da neoplasia del colon avanzata con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR), il trattamento di I linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, rispetto a chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica (1-2).

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio benefico/danno:

Dopo revisione della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021 è stato preso in considerazione lo studio randomizzato di fase III KEYNOTE-177 (1) che ha arruolato 307 pazienti affetti da CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR) a ricevere una I linea con pembrolizumab flat dose 200 mg trisettimanale vs chemioterapia (doppietta) ed eventuale terapia biologica (bevacizumab o cetuximab) determinata sulla base delle altre caratteristiche molecolari della malattia. I due coprimari endpoint erano PFS e OS, mentre i secondary endpoint erano la ORR e la safety. Il crossover era consentito.

Dopo aggiornamento della revisione ad agosto 2023 è stata considerata anche l'analisi aggiornata dallo studio KEYNOTE-177 (2). All'analisi finale, infatti, con un follow-up mediano di 44,5 mesi, la mOS non è stata raggiunta nel gruppo di pazienti trattato con pembrolizumab vs 36,7 mesi nel gruppo di pazienti trattati con chemioterapia (HR 0,74; IC95% 0,53-1,03; p=0,036). La superiorità del pembrolizumab vs CT in OS non è stata quindi dimostrata a causa del fatto che non è stata raggiunta l'ipotesi α pari a 0,025 pre-pianificata.

Lo studio ha raggiunto il coprimario endpoint PFS evidenziando un vantaggio significativo alla seconda analisi ad interim pre-pianificata per pembrolizumab con un HR di 0,60 e una differenza assoluta tra le mediane di oltre 8 mesi (16,5 vs 8,2 mesi). La progression-free rate a 24 mesi era del 48% con pembrolizumab rispetto al 19% con trattamento standard. Anche il tasso di risposte obiettive (43,8% vs 33,1%; p=0,028) e la loro durata (NR vs 10,6 mesi) erano nettamente a favore dell'immunoterapia. Infine, il profilo di safety di pembrolizumab era gravato da una percentuale chiaramente inferiore di eventi avversi di grado ≥ 3 (22% vs 66%).

Pembrolizumab è attualmente in indicazione rimborsata come terapia di I linea del CRC avanzato con MSI-H/dMMR ed è nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di pazienti con CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti, in linee di trattamento successive alla prima.

Sebbene lo studio sia gravato da diversi bias e le curve di PFS mostrino un'iniziale inversione ed incrocio a favore del braccio di controllo, il panel si esprime con un bilancio benefico/danno a favore dell'intervento (pembrolizumab), tenendo conto della qualità globale delle prove Bassa, del crossover bias, dell'andamento complessivo delle curve di PFS e del beneficio clinico mantenuto a 2 anni nei pazienti responder al trattamento.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Assunzione di proporzionalità degli Hazard violata.

L'optimal information size (OIS) non è stata raggiunta.

Alto rischio di cross over bias (i pazienti potevano passare al braccio di intervento dopo progressione).

Sbilanciamento nel numero di pazienti censorizzati tra i due bracci.

Alto rischio di performance bias (studio open label) e di bias per numero maggiore di censorizzati nel braccio di pembrolizumab.

Non è stata ulteriormente abbassata la certezza delle prove per imprecisione perché la malattia mCRC con MSI-H/dMMR è un evento raro.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2207-18.
2. Diaz AL, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23(5):659-70.

Quesito 30 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di I 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 I linea con chemioterapia e bevacizumab può essere preso in considerazione proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, che dei rischi e della motivazione del paziente (1-5).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati presi in considerazione gli studi randomizzati di fase III CAIRO3 (1), AIO 0207 (2), PRODIGE 9 (3), SAKK 41/06 (4) e l'analisi di QoL dello studio AIO 0207 (5).

Considerando l'assenza di danno da parte del mantenimento e l'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.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** perché la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto danno e a indirectness (in 1 studio la terapia di mantenimento era bevacizumab e fluoropirimidine, mentre negli altri 3 studi la terapia di mantenimento era solo con bevacizumab).

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 31 GRADE. Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di I 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 I linea con chemioterapia e bevacizumab, una terapia di mantenimento con solo bevacizumab non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione (2-5).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati presi in considerazione i risultati degli studi randomizzati di fase III PRODIGE 9 (3), SAKK 41/06 (4) e AIO 0207 (2) e l'analisi di QoL dello studio AIO 0207 (5).

Il panel ha considerato come piccolo l'impatto in termini di OS e PFS a favore del mantenimento con bevacizumab vs osservazione. Non è stato possibile dare una valutazione sul danno perché gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicità è risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione. Sulla base di tali considerazioni e votazioni, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno a favore del non mantenimento ed ha valutato la raccomandazione come negativa debole.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

La qualità delle prove è stata giudicata **BASSA** perché la certezza nella maggior parte degli outcome è influenzata da imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza che ammette un netto beneficio fino a un netto danno. Qualche perplessità sulla valutazione dei rischi di bias nasce dalla mancanza di informazioni riguardo alla generazione della sequenza di randomizzazione, al suo nascondimento e ai persi al follow-up. Inoltre, PFS e QoL sono stati ritenuti ad alto rischio di bias data la mancanza di cecità del valutatore dell'outcome.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Simkens L, Tinteren H, May A, 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.
2. 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; 16(13):1355-69.
3. Aparicio T, Ghirengelli R, Boige V, et al. Bevacizumab maintenance versus no maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol*. 2018; 36(7):674-68.
4. Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemo-bevacizumab therapy in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority trial (SAKK 41/06). *J Clin Oncol*. 2013; 31:2013 (abstr 3503).
5. Quidde J, Hegewisch-Becker S, Graeven U, et al. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol*. 2016; 27:2203-10.

Quesito 32 GRADE. Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e MSS, dopo 4-6 mesi di trattamento di I linea con doppietta di chemioterapia ed anti-EGFR, può essere preso in considerazione il depotenziamento (rispetto alla prosecuzione dell'intero medesimo trattamento)?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e MSS trattati per 4-6 mesi con una I linea di chemioterapia ed anti-EGFR, la prosecuzione di un trattamento "depotenziato" può essere presa in considerazione come prima opzione (1-3).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino ad agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 record e di questi 3 sono stati inclusi:

- lo studio SAPPHERE che ha arruolato una popolazione di pazienti affetti da mCRC RAS wild-type, sottoposti a chemio-bioterapia di I linea con mFOLFOX6 con panitumumab come terapia di induzione per 6 cicli e successivamente randomizzati a prosecuzione di mFOLFOX6 con panitumumab (gruppo A) oppure a 5-FU/LV con panitumumab (gruppo B). L'endpoint era rappresentato dalla PFS a 9 mesi (1);
- lo studio di fase II MACRO2 TTD comparativo di non inferiorità condotto su 193 pazienti affetti da mCRC KRAS wt non pretrattati. L'obiettivo principale dello studio era la PFS a 9 mesi (two sided IC95% e IC80% non inferiorità). Dopo una terapia d'induzione con mFOLFOX-6 per 8 cicli i pazienti venivano randomizzati a ricevere una terapia di mantenimento con cetuximab in monoterapia (129 braccio A) oppure mFOLFOX6 e cetuximab (94 braccio B) fino a progressione di malattia (2);
- la presentazione in abstract dello studio di fase III ERMES che ha randomizzato pazienti affetti da CRC RAS/BRAF wt a ricevere FOLFIRI con cetuximab in I linea fino a progressione vs trattamento di induzione FOLFIRI con cetuximab seguito da cetuximab di mantenimento (3).

Gli outcome di beneficio considerati sono stati PFS ed OS, mentre gli outcome di danno considerati sono stati la tossicità severa G3-4 (cutanea, diarrea e neutropenia) correlata al trattamento (depotenziato vs prosecuzione dell'intero trattamento combinato).

In OS vi è un HR pari a 0,87 (IC95% 0,72-1,04) a favore del depotenziamento, mentre in DFS vi è un HR pari a 1,06 (IC95% 0,90-1,24) a favore della continuazione dell'intero trattamento; la valutazione complessiva degli effetti desiderabili in termini assoluti del trattamento depotenziato rispetto alla continuazione della I linea viene considerata dal panel come non significativa.

In termini di tossicità cutanea G3-G4 vi è un RR pari a 1 (IC95% 0,56-1,79), mentre il RR di tossicità ematologica con neutropenia G3-G4 è pari a 0,86 (IC95% 0,58-1,29) a favore del depotenziamento; il RR di tossicità gastrointestinale diarrea G3-G4 è pari a 0,78 (IC95% 0,51-1,20) a favore del depotenziamento. La valutazione del danno legato al trattamento depotenziato viene quindi considerata come non significativa rispetto alla prosecuzione del trattamento.

Il panel ha giudicato quindi il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del trattamento depotenziato in considerazione dell'assenza di differenza significativa in termini di DFS e OS con un minimo risparmio di tossicità nella strategia del depotenziamento.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Imprecisione delle stime.

Alto rischio di bias.

Indirectness.

Eterogeneità.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019; 119:158-67.
2. Aranda E, García-Alfonso P, Benavides M, 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; 101:263-72.
3. Pinto C, Orlandi A, Maiello E, et al. Phase III study with FOLFIRI/cetuximab versus FOLFIRI/cetuximab followed by cetuximab (Cet) alone in first-line therapy of RAS and BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: the ERMES study. Abstract presented at ESMO 2022.

Quesito 33 GRADE. Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e MSS, trattati in I linea con 4-6 mesi di doppietta di chemioterapia con anti-EGFR, un depotenziamento con anti-EGFR e 5-FU può essere preso in considerazione rispetto ad altra strategia terapeutica (mantenimento con solo anti-EGFR o con solo 5-FU)?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e MSS, dopo 4-6 mesi di trattamento di I linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR, il trattamento depotenziato con anti-EGFR e 5-FU può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto al solo 5-FU o al solo anti-EGFR (1-3).

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

È stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino ad agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 record. Di questi 3 sono stati inclusi:

- lo studio di fase II VALENTINO che ha valutato l'ipotesi se il mantenimento con il panitumumab in monoterapia risulta non inferiore al panitumumab con LV5FU2 dopo un trattamento di induzione con folfox-4 con panitumumab in pazienti RAS-wt non pretrattati. Sono stati arruolati 229 pazienti che hanno ricevuto induzione con FOLFOX e panitumumab per 8 cicli seguito da mantenimento con LV5FU2 con panitumumab (braccio A/117 pazienti) oppure panitumumab come agente singolo (braccio B/112 pazienti); il trattamento è stato proseguito fino a progressione della malattia oppure tossicità inaccettabile. L'endpoint primario dello studio era la PFS a 10 mesi valutata secondo l'analisi intention-to-treat con margine di non inferiorità di 1515 per il limite superiore in un disegno di hazard ratio (HR) 1-sided IC90% del braccio B vs il braccio A (1);
- lo studio PANAMA, in aperto di fase II, è stato disegnato e condotto per valutare l'efficacia del panitumumab come terapia di mantenimento in combinazione con il 5-fluorouracile nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico RAS-wt dopo un'induzione di 6 cicli FOLFOX con panitumumab. I pazienti che non andavano in progressione di malattia dopo trattamento d'induzione venivano infatti randomizzati a ricevere LV5FU con panitumumab verso

LV5FU da solo. Alla progressione di malattia i pazienti, di entrambi i bracci di trattamento, venivano nuovamente esposti al FOLFOX con panitumumab. L'obiettivo principale dello studio era valutare la superiorità in termini di PFS della combinazione LV5FU + panitumumab con un hazard ratio (HR) di 0,75, un potere dell'80% ed un livello di significatività del 10% (2);

- l'analisi retrospettiva dello studio PRIME (3).

Sono stati valutati come outcome di beneficio OS, PFS, QoL, mentre come outcome di danno sono state considerate le tossicità di grado severo (cutanea, diarrea e neutropenia).

In termini di OS globale vi è un HR pari a 0,75 (IC95% 0,44-1,26) a favore della strategia di mantenimento con anti-EGFR e 5-FU rispetto ad altro tipo di mantenimento (solo 5-FU o solo anti-EGFR), mentre la valutazione globale delle PFS mostra un HR pari a 0,66 (IC95% 0,59-0,73) a favore del mantenimento con anti-EGFR con 5-FU rispetto ad altro tipo di mantenimento (solo 5-FU o solo anti-EGFR). L'analisi della QoL (valutabile solo nello studio PANAMA) ha invece evidenziato una differenza media di 6,62 (IC95% 1,4-11,84) a sfavore del mantenimento anti-EGFR con 5-FU rispetto al solo 5-FU.

La valutazione complessiva del beneficio del mantenimento anti-EGFR con 5-FU in termini assoluti, rispetto ad altro tipo di mantenimento, viene considerata come moderata dal panel.

In termini di tossicità cutanea G3-G4 vi è un RR pari a 1,80 (IC95% 0,97-3,31) a sfavore del mantenimento anti-EGFR con 5-FU rispetto ad altro tipo di mantenimento, mentre RR di tossicità GI (diarrea G3-G4) è pari a 1,43 (IC95% 0,57-3,59) a sfavore del mantenimento anti-EGFR con 5FU; il RR di neutropenia G3-G4 è pari a 1,50 (IC95% 0,40-5,68) a sfavore del mantenimento anti-EGFR con 5-FU.

Però la valutazione complessiva del danno legato al trattamento depotenziato con anti-EGFR e 5-FU, in termini assoluti, rispetto ad altro tipo di mantenimento viene valutata come non significativa.

Il panel ha giudicato quindi il bilancio beneficio/danno come probabilmente a favore del trattamento depotenziato 5FU con anti-EGFR in considerazione dell'assenza di differenza significativa in termini di tossicità, rispetto ad altri tipi di mantenimento, e di un moderato effetto positivo (in termini di miglioramento assoluto di OS e PFS) del depotenziamento con anti-EGFR con 5-FU rispetto ad altri tipi di mantenimento.

Implicazioni per le ricerche future: –

Qualità delle prove:

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

Alto rischio di bias.

Imprecisione delle stime.

Indirectness.

Eterogeneità.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. 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*. 2019; 5(9):1268-75.
2. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, et al. Panitumumab plus fluorouracil and folinic acid versus fluorouracil and folinic acid alone as maintenance therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized PANAMA trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol*. 2022; 40(1):72-82.
3. Douillard JY, 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; 25(7):1346-55.

Trattamento dei pazienti affetti da CRC avanzato BRAF mutato

Recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II che ha evidenziato come l'aggiunta di un BRAF inibitore (vemurafenib) ad un trattamento standard di II o III linea (con cetuximab e irinotecan) in pazienti affetti da CRC avanzato RAS-wt BRAF V600E mutanti porti ad una mPFS di 4,4 mesi (IC95% 3,6-5,7

mesi) vs 2 mesi con il solo trattamento standard (IC95% 1,8-2,1) con HR pari a 0,42 (IC95% 0,26-0,66; p <0,001) (1); mentre un precedente studio pilota di fase II non aveva dimostrato l'attività di vemurafenib in monoterapia in pazienti affetti da CRC BRAF V600E mut pretrattati (2). Del resto altri studi di fase I e preclinici hanno invece dimostrato l'attività sinergica dell'associazione BRAF inibitori con MEK inibitori (3-5) e di BRAF inibitori con anti-EGFR (6) in CRC BRAF mutato.

I dati dello studio BEACON CRC sono discussi nel relativo quesito GRADE.

Inoltre, ancor più recentemente sono stati presentati i risultati della prima fase dello studio di fase II ANCHOR-CRC che sta valutando l'attività della "combo" binimetinib-encorafenib e cetuximab nei pazienti affetti da CRC avanzato BRAF V600E mutato non pretrattati, che ha evidenziato un tasso di risposta del 50% ed una mPFS di 4,9 mesi nei primi 40 pazienti analizzati (7).

Quesito 34 GRADE. Nei pazienti affetti da mCRC BRAF V600E mutato ed in progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica non contenente anti-EGFR, il trattamento combinato con encorafenib e cetuximab dovrebbe essere utilizzato? (Algoritmo 3c)

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da neoplasia del colon metastatica con mutazione di BRAF V600E in progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica non contenente anti-EGFR, un trattamento con encorafenib e cetuximab dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Dopo revisione della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase fino a marzo 2021, sono stati presi in considerazione tre "records" per l'analisi secondo metodologia GRADE (8-10) ovvero: la pubblicazione in esteso dello studio BEACON (2019), la pubblicazione in esteso dei dati aggiornati di sopravvivenza e "safety" dello stesso studio (2021) nonché l'analisi di safety della fase Lead-in sempre dello studio BEACON (2019).

Lo studio di fase III BEACON ha randomizzato 665 pazienti con adenocarcinoma del colon metastatico e mutazione BRAF V600E, dopo progressione ad 1 o 2 trattamenti sistemici standard (non contenenti irinotecan ed anti-EGFR) assegnandoli a 3 bracci: 224 pazienti a encorafenib, binimetinib e cetuximab; 220 pazienti a encorafenib e cetuximab e 221 al controllo. Il braccio di controllo era caratterizzato da cetuximab e irinotecan o cetuximab e FOLFIRI (a scelta del clinico).

La mOS riportata nell'analisi aggiornata era di 9,3 mesi (IC95% 8,2-10,8) per la tripletta rispetto a 5,9 mesi (IC95% 5,1-7,1) per il braccio di controllo, con HR 0,60 (IC95% 0,47-0,75) a favore della tripletta vs controllo); invece la mOS per la doppietta era di 9,3 mesi (IC95% 8-11,3) con un HR pari a 0,61 (IC95% 0,48-0,77) a favore della doppietta vs controllo.

La mPFS era invece di 4,5 mesi (IC95% 4,2-5,4) per la tripletta, 4,3 mesi (IC95% 4,1-5,4) per la doppietta e 1,5 mesi (IC95% 1,5-1,9) per il braccio di controllo, con un HR di 0,42 (IC95% 0,33-0,53) per la tripletta e 0,44 (IC95% 0,35-0,55) per la doppietta rispetto al controllo.

La ORR è stata del 26,8% (IC95% 21,1-33,1) per la tripletta, 19,5% (IC95% 14,5-25,4) per la doppietta e 1,8% (IC95% 0,5-4,6) per il controllo. La stima puntuale in termini di rischio relativo è 10,8 a favore della doppietta rispetto al controllo.

Inoltre, il trattamento mirato anti-BRAF è stato discretamente tollerato, con eventi avversi di grado 3 o superiore osservati nel 58% dei pazienti trattati con tripletta, nel 50% di quelli del gruppo trattato con doppietta e nel 61% di quelli del gruppo sottoposti a terapia standard. Le tossicità più comuni correlate al trattamento sperimentale sono state: diarrea, nausea, rash cutaneo acneiforme e dermatite, mentre l'anemia era l'anomalia di laboratorio più comunemente registrata. Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS, PFS e RR come un effetto "grande" a favore del trattamento sperimentale (doppietta).

Il panel ha inoltre considerato l'impatto della doppietta in termini di effetti indesiderabili come "piccolo" in considerazione dei dati di safety complessiva e tossicità grado 3 e 4 (diarrea, dermatite, febbre e fatigue). La doppietta encorafenib e cetuximab è attualmente approvata in indicazione rimborsata AIFA. Sulla base di tali considerazioni, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno come a favore del trattamento encorafenib e cetuximab.

Implicazioni per le ricerche future: Uno studio di fase II ha valutato l'attività della tripla (encorafenib, binimetinib e cetuximab) in I linea nei pazienti affetti da mCRC BRAF V600E mutati (7). È attualmente in corso uno studio di fase III randomizzato che valuterà l'efficacia dell'associazione encorafenib e cetuximab con o senza chemioterapia in I linea vs standard of care nel mCRC BRAF V600E mut.

Qualità delle prove:

La qualità complessiva delle prove è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:
Alto rischio di performance e detection bias nello studio BEACON.

La qualità globale delle prove non è stata ulteriormente abbassata a causa del basso numero di eventi, in considerazione della rarità della patologia mCRC BRAF mutato.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Kopetz S, McDonough SL, Lenz H-J, et al. Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG S1406). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3505
2. Kopetz S, Desai J, Chan E, et al. Phase II pilot study of vemurafenib in patients with metastatic BRAF-mutated colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33:4032-8.
3. Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, et al. Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33:4023-31.
4. Corcoran RB, Dias-Santagata D, Bergethon K, et al. BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Sci Signal.* 2010; 3(149):ra84.
5. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012; 2:227-35.
6. Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2015; 21:1313-20.
7. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: results from a single-arm, phase II study of encorafenib plus binimetinib and cetuximab in previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2023; 41(14):2628-37.
8. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in braf v600e-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(17):1632-43.
9. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4):273-84.
10. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-Mutant metastatic colorectal cancer: safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(17):1460-9.

Quesito 35. Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il bevacizumab ha dimostrato attività ed efficacia anche come trattamento di II linea, sia nei pazienti non pre-trattati che in quelli pre-trattati con anti-angiogenetici. I dati rilevanti sull'attività del bevacizumab in II linea sono stati valutati e riassunti nella metanalisi di Mocellin et al. (1).

L'ampia metanalisi si poneva l'obiettivo di valutare efficacia e tossicità di una qualsiasi II linea nei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto metastatici (esclusi i pazienti suscettibili di chirurgia), in progressione ad una I linea, considerando solo studi clinici randomizzati. La terapia di II linea considerata veniva confrontata o con controllo (BSC o placebo) o con altra II linea, con obiettivi di outcome quali OS, PFS (primari), ORR, SEA, QoI (secondari). La qualità dell'evidenza dei risultati è stata valutata secondo metodo GRADE.

Considerando gli studi relativi al solo bevacizumab (in associazione a regimi di chemioterapia con oxaliplatino o irinotecan), l'analisi è stata condotta considerando 4 trial randomizzati per complessivi 1723 pazienti.

I 4 studi considerati (2-5) (Bennouna et al. 2013, Cao et al. 2015, Giantonio et al. 2007, Masi et al. 2015) hanno dimostrato un vantaggio in OS sebbene solo 2 (Bennouna et al. 2013; Giantonio et al. 2007) con significatività statistica. L'analisi combinata per OS ha dimostrato un vantaggio complessivo per i regimi contenenti bevacizumab (HR 0,79; IC95% 0,70-0,88) e assenza di eterogeneità inter-studio ($I^2=0\%$). È stato inoltre riportato un vantaggio in PFS (HR 0,67; IC95% 0,60-0,75). I dati di ORR sono in linea con i dati di sopravvivenza, con un vantaggio in ORR in regimi contenenti bevacizumab (RR 1,72; IC95% 1,23-2,43), infine l'aggiunta del bevacizumab non ha aumentato significativamente il rischio di eventi avversi seri (SAEs) (RR 1,07; IC95% 0,93-1,25).

Limiti: Alto rischio di bias negli studi inclusi.

Meritevole di osservazione uno studio tutto italiano, pragmatico, comparativo di fase III, ITACa – Italian Trial in Advanced colorectal Cancer – pubblicato nel 2020 (2), che si è posto l'obiettivo di rispondere al quesito della migliore sequenza di trattamento (bevacizumab in I o II linea in pazienti affetti da neoplasia del colon retto metastatico e trattati con FOLFIRI o FOLFOX in base alla scelta del medico; esclusi dall'analisi pazienti trattati con anti-EGFR, anti-angiogenetici o immunoterapia, analisi eseguita eliminando successivamente i pazienti sottoposti in II linea alla doppietta bevacizumab + anti-EGFR). Lo studio condotto su 376 pazienti (176 nel braccio bevacizumab + CT in I linea seguito da CT in II verso 194 pazienti CT in I linea seguito da bevacizumab + CT in II linea) ha evidenziato come l'HR della PFS di bevacizumab in I o II linea verso sola chemioterapia è del 10% in I linea mentre raggiunge valori superiori pari al 36% in II linea (HR 0,64; IC95%

0,49-0,84; $p=0,0011$). Anche questo studio avvalorava l'utilità di proseguire l'inibizione dell'angiogenesi anche nelle linee successive alla prima.

Limiti: Alto rischio di bias.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	In assenza di controindicazioni, bevacizumab dovrebbe essere preso in considerazione in II linea in associazione alla chemioterapia (1-2)	Forte a favore
COI: L. Salvatore, C. Cremolini		

Bibliografia

- Mocellin S, Baretta Z, Roquè I, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; CD006875.
- 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; 25:1539-44.
- 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, et al. 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. *Med Oncol.* 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; 26:724-30.
- Petracci E, Scarpi E, Passardi A, et al. Effectiveness of bevacizumab in first and second-line treatment for metastatic colorectal cancer: ITACa randomized trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020; 12:1-12.

Quesito 36. 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? (Algoritmo 3c)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 e 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 I 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. Sono stati randomizzati 409 pazienti 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 (IC95% 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; IC95% 0,69-0,94; p=0,0062) (1). Lo studio BEBYP, di fase III, pubblicato da Masi et al. (2), 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. Hanno ricevuto chemioterapia con bevacizumab 92 pazienti, 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 mesi per la chemioterapia da sola (HR 0,70; IC95% 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; IC95% 0,56-1,06; p=0,043).

Limiti: Per lo studio TML: la randomizzazione è stata fatta solo per la II linea e non a partire dalla I linea (limiti di trasferibilità dei risultati). Per lo studio BEBYP: lo studio è stato chiuso prematuramente e i dati di OS non sono conclusivi (imprecisione delle stime).

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici derivanti dalla prosecuzione di bevacizumab alla chemioterapia di II 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 essere presa in considerazione come opzione di trattamento (1-2)	Forte a favore
COI: L. Salvatore, C. Cremolini		

Bibliografia

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 37. Il cetuximab e il panitumumab possono essere associati alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico nei pazienti RAS-wt già sottoposti al trattamento di I linea con schedule contenenti il bevacizumab?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

I due anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab e panitumumab) sono utilizzabili in II linea nel trattamento del mCRC limitatamente ai pazienti RAS wild-type. Nello studio di fase III EPIC (1) 1298 pazienti in progressione dopo trattamento di I linea con schemi contenenti I-OHP e fluoropirimidine sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con irinotecan in monoterapia oppure in associazione al cetuximab; veniva utilizzata la schedula tradizionale con la loading dose di 400 mg/mq al giorno 1 seguita dalla somministrazione della dose weekly di 250 mg/mq. Endpoint primario dello studio era l'overall survival (OS). La OS è risultata sovrapponibile tra i 2 gruppi (10,7 mesi vs 10 mesi (HR 0,97), mentre era presente una differenza significativa nella PFS e nella percentuale delle risposte obiettive. In una successiva analisi retrospettiva dello studio comprendente la valutazione del sottogruppo di pazienti RAS wild-type, i pazienti che avevano ricevuto il cetuximab + irinotecan mostravano un miglioramento significativo della PFS e della percentuale di risposte obiettive. Da sottolineare inoltre che almeno metà dei pazienti inseriti nel braccio irinotecan è stata successivamente sottoposta a trattamento con cetuximab con una potenziale azione di mascheramento dell'effetto dell'aggiunta del cetuximab sull'OS.

Lo studio 181 ha valutato l'efficacia della combinazione FOLFIRI + cetuximab vs il solo FOLFIRI in 1186 pazienti già sottoposti alla I linea di trattamento. Endpoint primari dello studio erano la PFS e la OS; 597 pazienti (55%) erano wild-type KRAS; in questa sottopopolazione l'aggiunta del panitumumab alla chemioterapia ha comportato il miglioramento significativo della PFS (HR 0,73) con il valore mediano della PFS pari a 5,9 mesi per il braccio panitumumab-FOLFIRI vs 3,9 mesi per il braccio con il solo FOLFIRI; si è

osservato un trend che non ha raggiunto la significatività per la OS con un valore mediano di 14,5 mesi vs 12,5 mesi (HR 0,85); deve anche essere ricordato un importante miglioramento della percentuale di risposte obiettive (35% vs 10%) a favore del braccio panitumumab-FOLFIRI.

Nello studio prospettico PICCOLO (2) sono stati randomizzati 460 pazienti RAS wild-type pretrattati con terapia contenente oxaliplatino + fluoropirimidine a ricevere irinotecan in monoterapia oppure l'associazione panitumumab + irinotecan. L'endpoint primario dello studio era la OS. Non è stata segnalata differenza statisticamente significativa riguardo alla OS tra i 2 gruppi (HR 1,01), ma i pazienti sottoposti alla combinazione panitumumab + irinotecan hanno evidenziato una PFS più lunga (HR 0,78) ed una maggiore percentuale di risposte obiettive (34% vs 12%). L'associazione di panitumumab ed irinotecan si è altresì rilevata più tossica, con un maggior riscontro di diarrea, tossicità ematologica e tossicità cutanea G3.

Riguardo alla scelta di una potenziale sequenza terapeutica, lo studio di fase II Prodiges 18 ha valutato 132 pazienti KRAS wild-type pretrattati con schedule contenenti il bevacizumab in I linea; i pazienti sono stati randomizzati a trattamento di II linea con schedula contenente il bevacizumab oppure con la sostituzione dell'agente biologico con il cetuximab. L'obiettivo primario del trial era la PFS rate a 4 mesi del trattamento di II linea con bevacizumab vs cetuximab. La PFS a 4 mesi è stata pari all'80,3% nel braccio contenente bevacizumab e al 66,7% nel braccio contenente il cetuximab; il valore mediano della PFS è stato di 7,1 mesi nei pazienti sottoposti a trattamento di II linea con schedule contenenti il bevacizumab e di 5,6 mesi nei pazienti trattati con schedule contenenti il cetuximab (HR 0,70); infine la sopravvivenza mediana (OS) è stata rispettivamente pari a 15,8 mesi nel braccio bevacizumab e 10,4 mesi nel braccio cetuximab (HR 0,69). Il trial, sebbene presenti una forte limitazione nel numero dei pazienti arruolati ed in ragione del disegno di fase II, ha rilevato nei pazienti RAS wild-type il beneficio della prosecuzione del trattamento di II linea con schedule contenenti il bevacizumab. Nello studio di fase II randomizzato SPIRITT (4) sono stati confrontati i pazienti sottoposti al trattamento di II linea con schema FOLFIRI + panitumumab vs la medesima schedula di trattamento chemioterapico contenente il bevacizumab; tutti i pazienti erano in progressione della malattia dopo un trattamento di I linea con uno schema contenente oxaliplatino, fluoropirimidine e bevacizumab; i pazienti randomizzati erano 182 e l'endpoint primario era la PFS, che è risultata simile nei 2 bracci di trattamento con un HR pari a 1,01; la PFS mediana è stata pari a 7,7 mesi nel braccio dei pazienti trattati con panitumumab e 9,2 mesi nel braccio contenente il bevacizumab; nessuna differenza significativa anche per

quanto riguarda la OS (18 mesi vs 21,4 mesi). L'unica differenza significativa viene riportata nella percentuale di risposte obiettive, che è risultata pari al 32% nei pazienti sottoposti a terapia di II linea con panitumumab vs il 19% nel braccio dei pazienti sottoposti a trattamento con bevacizumab; questo elemento non era stato rilevato invece nello studio Prodiges 18 dove la percentuale di RR non era risultata significativamente diversa tra i 2 gruppi (24,6% vs 31,8% rispettivamente per bevacizumab e cetuximab).

Si può quindi concludere che i trial di II linea che hanno utilizzato gli anticorpi anti-EGFR hanno evidenziato che l'attività antitumorale di questi agenti biologici sembra essere indipendente dalla linea di trattamento con valori di HR relativi alla PFS che sembrano migliorare nelle linee di trattamento più avanzate rispetto ai pazienti in I linea; sebbene codesti trial di fase III siano spesso stati limitati dall'utilizzo del cross-over, la dimostrazione di un significativo miglioramento della PFS e non della sopravvivenza cumulativa ci indirizza potenzialmente verso l'utilizzazione di questi agenti biologici in una strategia sequenziale senza avere una compromissione dell'efficacia.

Rimangono alcuni scenari clinici dove l'utilizzo degli anticorpi anti-EGFR potrebbe essere preso in considerazione in una strategia di II linea tenuto conto del miglioramento della percentuale di risposta obiettiva; questo potrebbe divenire elemento importante in pazienti dove è richiesto un sostanziale tumor shrinkage per condurre i pazienti a resezione secondaria dei secondarismi epatici e/o polmonari, oppure in quei pazienti che hanno l'esigenza di ottenere una risposta rapida per un miglioramento della sintomatologia correlata alla malattia e nei pazienti con un elevato tumor burden (3-4).

Limiti: Performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: Complessivamente il panel si esprime a favore della combinazione dei due anti-EGFR associati alla chemioterapia nel setting identificato dal quesito.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Le combinazioni contenenti cetuximab e panitumumab possono essere impiegate in associazione alla chemioterapia in pazienti con tumore RAS wild-type già sottoposti a trattamento di I linea con schedule contenenti bevacizumab, specie all'interno di scenari clinici dove i pazienti possono ricevere importante beneficio clinico dal raggiungimento di una risposta obiettiva (1-4)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Sobrero A, Maurel J, Fehrenbache LR, 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.
2. Seymour M, Brown S, 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.
3. Bennouna J, Hiret S, Bertaut A, et al. Continuation of bevacizumab versus cetuximab plus chemotherapy after first progression in KRAS wild type mCRC. The Unicancer Prodigé 18 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1):83-90.
4. Hecht J, Cohn A, Dakhil S, et al. A randomized multicenter phase II study of panitumumab with FOLFIRI and bevacizumab with FOLFIRI as second line treatment in patients with unresectable wild type KRAS metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2015; 14(2):72-80.

Quesito 38. In pazienti RAS-wt pretrattati cetuximab può essere utilizzato con o senza irinotecan?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio di fase III in aperto CO.17 (1) ha confrontato in pazienti pretrattati (o non suscettibili di terapie standard), anti-EGFR naive e non selezionati per stato di RAS/BRAF l'efficacia di cetuximab rispetto alle migliori cure di supporto, dimostrando il vantaggio dell'anti-EGFR in OS, PFS, DCR e tempo di deterioramento del PS. Gli eventi avversi correlati al trattamento sono risultati il rash cutaneo, l'ipomagnesiemia e le reazioni infusionali. Successivamente (2) l'analisi del sottogruppo di pazienti con tumore KRAS wt (esone 2, codoni 12-13) ha dimostrato il vantaggio di cetuximab in mOS (9,5 vs 4,8 mesi; HR 0,55; IC95% 0,41-0,74; $p < 0,001$) e in mPFS (3,7 vs 1,9 mesi; HR 0,40; IC95% 0,30-0,54; $p < 0,001$), individuando l'assenza della mutazione di KRAS esone 2 come fattore predittivo di risposta alla terapia. A seguire l'analisi retrospettiva condotta con metodica BEAMING (3) ha confermato il ruolo predittivo dell'assenza di mutazioni dei geni KRAS e NRAS e BRAF in OS (HR 0,51; IC95% 0,32-0,81; $p=0,004$) e PFS (HR 0,25; IC95% 0,15-0,41; $p < 0,0001$) rispetto a BSC. Il test di interazione ha confermato che l'analisi per PAN RAS (KRAS e NRAS, esoni 2-3-4) è predittiva di efficacia per cetuximab mentre non sembrano esserlo le mutazioni di BRAF.

Gli studi di associazione cetuximab + irinotecan (4-5) in pazienti pretrattati hanno dimostrato l'utilità di tale associazione rispetto al solo anticorpo monoclonale anche se va sottolineato che, al tempo degli studi condotti, non si faceva l'analisi per RAS e BRAF ma si analizzava solo l'espressione immunohistochimica di EGFR.

Infatti lo studio di fase III EPIC (5) ha valutato l'aggiunta di cetuximab a irinotecan in monoterapia come trattamento di II linea in pazienti pretrattati 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 mesi con solo irinotecan; HR 0,98; IC95% 0,85-1,11; $p=0,71$), dato tuttavia influenzato dai trattamenti successivi post-PD, mentre si osservava un aumento in PFS (4 vs 2,6 mesi; HR 0,69; $p < 0,001$) e RR (16,4 vs 4,2%; $p < 0,001$). Negli studi clinici sopra menzionati, l'iniziale impiego di cetuximab era settimanale, prevedendo una dose di carico e poi un mantenimento weekly; alcuni studi hanno impiegato il farmaco alla dose di 500 mg/mq bisettimanale ed una recente metanalisi ne ha confermato la pari efficacia e sicurezza rispetto alla somministrazione da scheda tecnica (6).

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias. Da segnalare, per quanto riguarda lo studio EPIC, che anche in questo caso tali risultati si registravano in una popolazione non selezionata dal punto di vista molecolare (indirectness).

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Cetuximab può essere impiegato in monoterapia o con irinotecan in pazienti con tumore RAS-wt pretrattati con i citotossici convenzionali (1-6)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:2040-8.
2. 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.
3. Loree JM, Dowers A, Tu D, et al. Expanded low allele frequency RAS and BRAF V600E testing in metastatic colorectal cancer as predictive biomarkers for cetuximab in the randomized CO.17 trial. *Clin Cancer Res.* 2021; 27:52-9.
4. 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.
5. 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.
6. Parikh AR, Gonzalez-Gugel E, Smolyakova N, et al. Efficacy and safety of cetuximab dosing (biweekly vs weekly) in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncologist.* 2022; 27:371-9.

Quesito 39. In pazienti RAS-wt pretrattati, che non abbiano già ricevuto un farmaco anti-EGFR o che abbiano sviluppato una reazione infusionale a cetuximab, panitumumab può essere utilizzato in monoterapia? (Algoritmo 3c)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Anche panitumumab si è dimostrato attivo in pazienti metastatici e refrattari a precedenti terapie rispetto alla BSC (1), tuttavia un primo studio pur non riuscendo a dimostrare la superiorità in OS a causa dell'alto tasso di cross-over (76%) ha confermato il vantaggio in PFS (HR 0,54; IC95% 0,44-0,66; $p < 0,0001$) e ORR a 12 settimane (10% vs 0%).

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

Lo studio di fase III, di non inferiorità e di confronto panitumumab vs cetuximab, ASPECCT (2), condotto in popolazione simile allo studio CO.17 ma prospetticamente nei pazienti KRAS esone 2 wt, ha mostrato risultati del tutto sovrapponibili tra i due inibitori anti-EGFR in termini di OS, PFS e RR (OS circa 10 mesi per entrambi i bracci; HR 0,97; IC95% 0,84-1,11), mPFS 4 mesi (HR 1; IC95% 0,88-1,14) e ORR 20%. Quindi rispetto all'obiettivo primario dello studio (OS), panitumumab non è risultato inferiore a cetuximab (Z score -3,19; $p=0,0007$). Lo studio registrava maggiori eventi avversi correlati ad ipomagnesiemia con panitumumab e maggiori reazioni infusionali con cetuximab. Nello specifico delle reazioni infusionali, grado 1-2, si registravano nel 3% dei pazienti trattati con panitumumab e nel 13% dei pazienti trattati con cetuximab. Reazioni infusionali di grado 3-4 in meno dello 0,5% con panitumumab e circa 2% nei trattati con cetuximab. Anche una revisione della letteratura (studi osservazionali o trial clinici) relativa all'incidenza di reazioni infusionali, ipersensibilità, allergia o anafilassi in pazienti mCRC trattati con anti-EGFR, ha confermato una maggiore incidenza di reazioni infusionali nei pazienti trattati con cetuximab rispetto a panitumumab (6,1% vs 1,6%; $p=0,001$) (3).

Limiti: Non sono stati riscontrati limiti.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione il bilancio beneficio/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	In pazienti con tumore RAS non mutato (wt) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente utilizzato un farmaco anti-EGFR, o che abbiano sospeso cetuximab, in assenza di progressione, per reazione infusione, panitumumab in monoterapia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (1-3)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

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.
3. Bylsma L, Dean R, Lowe K, et al. The incidence of infusion reactions associated with monoclonal antibody drugs targeting the epidermal growth factor receptor in metastatic colorectal cancer patients: a systematic literature meta-review and analysis of patient and study characteristics. *Cancer Medicine.* 2019; 8:5800-9.

Quesito 40. Afibercept in associazione a FOLFIRI può essere considerata un'opzione nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti pretrattati con oxaliplatino? (Algoritmo 3c)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio VELOUR, studio di fase III randomizzato, ha valutato l'aggiunta di afibercept 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 pazienti [69,6%] 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 (1).

L'aggiunta di afibercept a FOLFIRI (2) ha determinato incremento significativo di sopravvivenza mediana globale (13,50 vs 12,06 mesi; HR 0,817; IC95,34% 0,713-0,937; p=0,0032), e di sopravvivenza mediana alla progressione (6,90 vs 4,67 mesi; HR 0,758; IC95% 0,661-0,869; 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 che in quella non trattata con bevacizumab.

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

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione il bilancio beneficio/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'aggiunta di aflibercept alla polichemioterapia con FOLFIRI in II 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 essere presa in considerazione come un'opzione terapeutica (1-2)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Metodi di ricerca: 1 studio randomizzato + 1 analisi successiva preplanificata.

Bibliografia

1. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý 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.
2. 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.

Quesito 41. In pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati il regorafenib può essere considerato un'opzione di trattamento?

In pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati la trifluridina/tipiracil (TAS-102) può essere considerata un'opzione di trattamento? (Algoritmo 3c)

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 (1), 760 pazienti refrattari a tutte le terapie efficaci sono stati randomizzati in doppio cieco e con rapporto 2:1 ad assumere regorafenib (schedula standard) vs placebo. L'obiettivo primario è stato raggiunto a favore di regorafenib, con un'OS mediana di 6,4 mesi vs 5 mesi nel braccio placebo (HR 0,77; IC 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% dei trattati con regorafenib (prevalenza di tossicità cutanea $\geq G3$ nel 23% dei pazienti) vs 61% con placebo. L'età mediana era di 61 anni (range 54-68), con prevalenza di pazienti a buona prognosi (54% con PS=0 e nessuno con PS >1; 97% con BRAF non mutato; 48% già sottoposti a 4 o più linee terapeutiche; 82% con durata di malattia ≥ 18 mesi). Il principale limite dello studio è che il beneficio di regorafenib va considerato in pazienti con queste caratteristiche ed è clinicamente limitato; il vantaggio è che va incontro ad un'esigenza fortemente sentita in questi pazienti, come dimostrato dal rapido reclutamento in 114 centri in meno di un anno.

Anche lo studio CONCUR (2), condotto nella sola popolazione asiatica (refrattaria a linee precedenti o non suscettibile di tali trattamenti), ha confermato il vantaggio in OS di regorafenib rispetto alla BSC (HR 0,55; IC95% 0,40-0,77; $p=0,00016$), con una mOS di 8,8 mesi vs 6,3 del braccio di controllo. Eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento sono stati riportati come: HFS reaction (16% vs 0%), ipertensione arteriosa (11% vs 3%), iperbilirubinemia (11% vs 3%), ipertensione (11%), elevazione di transaminasi (6-7% vs 0%) e rash maculopapulare (4% vs 0%). Eventi avversi gravi nel 9% vs 4%.

Lo studio di fase II ReDOS (3) ha inoltre dimostrato migliore tollerabilità della strategia di "dose escalation" nella schedula di trattamento con regorafenib. In pratica clinica lo studio REVERCE ha dimostrato maggiore efficacia della sequenza regorafenib seguito da cetuximab nei pazienti KRAS wt esone 2 (mOS di R-C 17-4 vs 11-6 se C-R; HR 0,61), rispetto alla sequenza inversa (4).

Anche la trifluridina/tipiracil (TAS-102) è indicata in questo setting, come dimostrato dallo studio RECURSE (5), 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 (starting dose 35 mg/mq) vs placebo. L'obiettivo primario è stato raggiunto a favore di trifluridina/tipiracil, con un'OS mediana di 7,1 mesi nel braccio di trattamento verso 5,3 mesi nel braccio placebo (HR 0,68; IC 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 anni; 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: Non sono stati identificati limiti di rilievo.

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 preso in considerazione l'uso del regorafenib o della trifluridina/tipiracil (TAS-102) (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- 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.
- Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6):619-29.
- Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. 2019; 20(8):1070-82.
- Shitara KT, Yamanaka TT, Denda T, et al. REVERSE: a randomized phase II study of regorafenib followed by cetuximab versus the reverse sequence for previously treated metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2019; 30:259-65.
- 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.

Quesito 42. Bevacizumab può essere associato a trifluridina/tipiracil (TAS-102) nel trattamento di pazienti con tumore del colon-retto metastatici pretrattati con i citotossici convenzionali, un anti-angiogenetico e un anti-EGFR se indicati?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio SUNLIGHT è uno studio randomizzato di fase III in aperto multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di trifluridina/tipiracil con bevacizumab rispetto alla sola trifluridina/tipiracil in pazienti con mCRC pluritrattato con almeno 2 precedenti regimi chemioterapici eventualmente associati a terapia biologica se indicata. L'endpoint primario era la OS, mentre i secondari erano PFS, DCR, ORR, tossicità e QoL. Le popolazioni dei 2 bracci di sperimentazione erano bilanciate, vi era una prevalenza di mCRC sinistro, il 76% della popolazione arruolata era già stato esposto ad un anti-VEGF, ed il 72% aveva già ricevuto almeno una linea con bevacizumab, il 31% della popolazione era all-RAS-wt. La mOS del braccio sperimentale era di 10,8 mesi vs 7,5 mesi nel braccio standard con solo TAS-102 (HR 0,61; IC95% 0,49-0,77; $p < 0,001$); la mPFS del braccio sperimentale era invece 5,6 mesi vs 2,4 mesi nel braccio standard (HR 0,44; IC95% 0,36-0,54; $p < 0,001$). La ORR era del 6,3% nel braccio sperimentale vs 0,9% nel braccio di controllo, mentre la DCR era pari al 76,6% nel braccio sperimentale vs 47% nel braccio di controllo. Gli effetti collaterali sono stati quelli previsti sulla base del profilo noto di ciascun trattamento e ben gestiti, inoltre la percentuale di pazienti che hanno manifestato eventi avversi severi (grado ≥ 3) è stata simile nei gruppi TAS-102 e bevacizumab vs TAS-102: 72,4% contro 69,5% rispettivamente. Gli eventi avversi severi più frequenti emersi dal trattamento erano: neutropenia (43,1% nel braccio sperimentale vs 32,1% nel braccio di controllo) e anemia (6,1% nel braccio sperimentale vs 11% nel braccio di controllo). Il tasso di interruzione per AE da trattamento è stato sovrapponibile in entrambi i gruppi. Complessivamente questo è il primo studio di fase III che dimostra un miglioramento di OS in confronto a TAS-102 nel setting di III linea di pazienti affetti da mCRC. In assenza di un'approvazione AIFA, non è possibile formulare una raccomandazione specifica circa l'utilizzo di questa associazione di farmaci nel setting mCRC pretrattato, sebbene i dati di questo studio di fase III supportino l'utilizzo della combinazione bevacizumab e TAS-102 come nuovo standard di III linea (e linee successive) in mCRC pre-trattati indipendentemente dallo stato di MSI e RAS/RAF (1).

Bibliografia

1. Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2023; 388(18):1657-67.

Quesito 43. In pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati con i citotossici convenzionali, un anti-angiogenetico, un anti-EGFR e regorafenib e/o trifluridina/tipiracil se indicati, fruquintinib può essere considerato un'opzione di trattamento?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con carcinoma coloretale metastatico già sottoposti a terapia con i farmaci citotossici convenzionali, anti-angiogenetici, anti-EGFR, regorafenib e/o TAS-102, può essere considerato l'uso di fruquintinib, un inibitore tirosin-chinasico multitarget diretto contro le 3 isoforme del recettore per il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFR 1, 2, 3).

Nello studio di fase III multicentrico FRESCO-2, condotto in Europa, Stati Uniti e Giappone, 691 pazienti con carcinoma coloretale metastatico pretrattati con le terapie convenzionali e progrediti a regorafenib e/o TAS-102 o con dimostrata intolleranza a tali agenti sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere fruquintinib o placebo. Si trattava di una popolazione fortemente pretrattata avendo ricevuto almeno 4 precedenti linee di terapia nel 72% dei casi, e un precedente trattamento anti-angiogenetico, mandatorio secondo i criteri di inclusione, nel 96% dei casi. Avevano inoltre già ricevuto regorafenib nel 48%, trifluridina/tipiracil nel 91% ed entrambi i farmaci nel 39% dei casi.

L'endpoint primario, la sopravvivenza globale, è stato raggiunto, mostrando un significativo vantaggio a favore dell'inibitore tirosin-chinasico, con una sopravvivenza mediana di 7,4 mesi contro i 4,8 del braccio di controllo (HR 0,66; IC95% 0,55-0,80; $p < 0,001$). L'uso di fruquintinib è risultato inoltre associato ad un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (3,7 vs 1,8 mesi; HR 0,32; IC95% 0,27-0,39; $p < 0,001$) e di tasso di controllo di malattia (55,5% vs 16,1%; $p < 0,001$). Il tasso di risposte obiettive secondo i criteri RECIST si è dimostrato estremamente basso, come atteso, sebbene si sia osservata qualche aneddotica risposta (1,5% vs 0%; $p=0,059$). L'uso di fruquintinib non è risultato associato a un deterioramento degli score di qualità della vita. Il profilo di tollerabilità è risultato accettabile; l'ipertensione e l'astenia sono risultati gli eventi avversi di grado 3 più frequenti presentandosi rispettivamente nel 14% e nel 12% dei casi. L'analisi di sottogruppo predefinita rispetto al precedente trattamento con regorafenib e/o trifluridina/tipiracil (criterio di stratificazione) non ha mostrato alcuna interazione significativa tra l'effetto del trattamento e il precedente trattamento con tali farmaci (1).

In assenza di un'indicazione AIFA, non è possibile formulare una raccomandazione specifica circa l'utilizzo di questo farmaco nel setting mCRC pretrattato; è possibile richiede l'utilizzo di tale farmaco in un programma di uso nominale.

Bibliografia

1. Dasari A, Lonardi S, Garvia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractor metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023; 402(10395):41-53.

Quesito 44. Nei pazienti con adenocarcinoma del colon-retto metastatico dMMR/MSI-H, pretrattati, l'impiego della terapia di combinazione con ICI – nivolumab con ipilimumab – è raccomandata rispetto a trattamenti standard?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'evidenza che nei pazienti affetti da tumore del colon-retto metastatico con dMMR/MSI-H già sottoposti ad una prima di terapia standard, un trattamento con ICI di combinazione sia significativamente più efficace in termini di tasso di risposte obiettive (ORR), durata delle stesse (DCR) e sicurezza/tollerabilità, nonché incremento di qualità di vita in tutte le sue variabili (PROMS), deriva da una delle coorti dello studio CheckMate 142, studio di fase II, internazionale, che prevedeva l'arruolamento di pazienti pretrattati con almeno una linea di terapia standard e quindi sottoposti a terapia di combinazione con l'anti-PD-1 nivolumab (3 mg/kg) + l'anti-CTLA-4, ipilimumab (1 mg/kg) per 4 dosi ogni 3 settimane, seguite da nivolumab ogni 2 settimane, fino a progressione, tossicità, ritiro del consenso o completamento dello studio.

La prima pubblicazione in extenso relativa all'endpoint primario del trial, ossia ORR, e agli endpoint secondari, quali ORR dopo revisione centrale indipendente e durata delle risposte (DCR: CR, PR, SD mantenute per almeno 12 settimane), risale al 2018 (1). Dall'analisi dello studio si evince che, dei 119 pazienti arruolati, il 76% dei pazienti aveva ricevuto almeno 2 linee, il 45% era in stadio IV ed il 24% e il 37% avevano rispettivamente una mutazione del gene *BRAF* e *KRAS*. Da sottolineare che l'età mediana risultava inferiore rispetto ad altri studi clinici di sola chemioterapia (58 anni, età inferiore a 65 anni, 68%).

Ad un follow-up mediano di 13,4 mesi, oltre la metà dei pazienti dimostrava una RO (PR 55%), con un DCR duraturo (≥ 12 settimane) nell'80% dei casi, indipendentemente dallo stato mutazionale di *RAS*, *BRAF* ed espressione di PD-L1 od anamnesi nota per s. di Lynch (29% della popolazione). Il 78% dei pazienti otteneva una riduzione significativa del carico tumorale, con PFS e OS a 9 e 12 mesi rispettivamente del 76% e 87%, 71% e 86%. Eventi avversi di grado 3-4 si registravano nel 32% dei casi, ma nel 13% dei soggetti che sospendevano la terapia per eventi avversi le RO risultavano superiori al 60%. Di rilevanza clinica va sottolineata l'analisi condotta relativamente ai PROMS, che dimostrava un significativo beneficio in termini di funzionalità, miglioramento sintomatico e qualità di vita, mantenuto durante il periodo di trattamento.

L'analisi dei medesimi obiettivi dello studio ad un follow-up di 25 mesi confermava un rapido tempo all'ottenimento della risposta (mTTR 2,8 mesi), l'elevato tasso di risposte obiettive, il tasso di DCR ed un non raggiungimento di mediane per DOR e PFS (2).

L'aggiornamento a 4 anni di follow-up (mediana 50,9 mesi) (3) ha ulteriormente avvalorato e confermato il ruolo dell'immunoterapia di combinazione nella popolazione mCRC dMMR/MSI-H pretrattata, riportando una mediana di durata di trattamento di quasi 25 mesi con un 13% di pazienti ancora in terapia attiva al momento dell'analisi.

Al prolungamento del periodo di osservazione, le ORR risultavano del 65%, con CR 13%, PR 52% e DCR confermato all'81% (percentuali sostanzialmente sovrapponibili all'analisi centralizzata). Alla data di cut-off dell'analisi di outcome, il 48% dei pazienti risultava ancora in risposta, con evidenza di risposte mantenute del 52% in un periodo anche superiore ai 36 mesi, con mediane di PFS e OS non raggiunte e sopravvivenza libera da progressione e globale a 48 mesi del 53% e 71%.

Rilevante risultava l'analisi esplorativa di sopravvivenza nei pazienti con miglior risposta ad almeno 6 mesi: OS 53% per i pazienti in CR, e PR del 38% per pazienti con malattia stabile; inoltre a 48 mesi il tasso di pazienti in risposta o stabilità risultava del 93% e 66%. In termini di PROMS, l'aderenza alla compilazione dei questionari relativi alla qualità di vita (EORTC QLQC30, EQ-5D) è risultata elevata ($>80\%$), confermando il beneficio clinico-sintomatico, funzionale, emotivo e sociale, beneficio mantenuto soprattutto nei pazienti ancora in trattamento attivo.

Nel 32% della popolazione arruolata si sono registrati eventi avversi correlati al trattamento definiti gravi, ossia grado 3-4; gli eventi avversi di qualsiasi grado sono stati considerati responsabili di un'interruzione di terapia nel 13% della popolazione in studio.

In conclusione, l'analisi dello studio CheckMate 142 a 4 anni di follow-up conferma l'ottenimento di ORR, DOR, plateau delle curve di PFS e OS e miglioramento dei PROMS in questa popolazione particolare di pazienti pretrattati.

Sulla base di queste evidenze, AIFA ha approvato l'associazione di nivolumab e ipilimumab per il trattamento delle neoplasie del colon-retto metastatiche con deficit di riparazione del mismatch (dMMR) o elevata instabilità microsatellitare (MSI-H), dopo una precedente chemioterapia a base di fluoropirimidine (determina del 24 ottobre 2022).

Limiti: Rischio di performance, detection bias e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: In conclusione il bilancio beneficio/danno risulta essere a favore dei benefici derivanti dall'associazione ipilimumab e nivolumab nei pazienti affetti da mCRC pretrattati con dMMR/MSI-H.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con mCRC dMMR o MSI-H, in progressione a precedente terapia con fluoropirimidine, che non abbiano ricevuto pembrolizumab come I linea, la terapia con nivolumab e ipilimumab dovrebbe essere presa in considerazione (1-2)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Overman MJ, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(8):773-9.
- Lonardi S, et al. Combination of nivolumab (nivo) and ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSIH) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 142 Study. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl 6):vi3-vi16.
- Andrè T, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol*. 2022; 10(33):1052-60.

Quesito 45. Nei pazienti affetti da tumore del colon-retto KRAS12C mutati, metastatici e refrattari a precedenti trattamenti (fluorouracile, oxaliplatino e irinotecan ± antiangiogenetico, o ad essi intolleranti), l'associazione sotorasib + panitumumab potrebbe essere impiegata come strategia di trattamento?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio clinico CODEBREAK 300 (1), randomizzato di fase III, multicentrico, in aperto, condotto in pazienti metastatici e selezionati per la mutazione di KRAS12C, in progressione od intolleranti a precedenti trattamenti chemioterapici (fluoropirimidine, oxaliplatino, irinotecan), ha dimostrato la superiorità in PFS (obiettivo primario dello studio), dell'associazione sotorasib + panitumumab rispetto ad altre linee di cura convenzionali (TAS-102 o regorafenib).

Lo studio, condotto a livello mondiale, ha arruolato 160 pazienti, prevalentemente europei (65,5%) ed asiatici (22,5%), con PS permissivo (PS 0: 60%; 1: 36,9%; 2: 3,1%). Oltre l'80% dei casi era già stato trattato con almeno 2 linee di cura. La randomizzazione 1:1:1 tra sotorasib 960 mg/die + panitumumab 6 mg/kg q2w (53 pazienti) verso sotorasib 240 mg/die + panitumumab 6 mg/kg q2w (53 pazienti) verso TAS-102 o regorafenib (51 pazienti) prevedeva anche la stratificazione rispetto a precedente trattamento con anti-angiogenetico (sì/no), tempo della diagnosi di malattia metastatica (> o <18 mesi) e PS ECOG (0 verso 1 verso 2).

Lo studio, pur considerando 2 livelli di dose di sotorasib (960 mg/die o 240 mg/die), non era stato concepito per stabilire una differenza di attività all'interno di queste e le terapie di III linea convenzionali, e ad oggi non abbiamo ancora i dati maturi relativi alla OS (obiettivo secondario). Lo studio è comunque positivo e ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando un vantaggio statisticamente significativo in mPFS rispettivamente di 5,62 (gruppo sotorasib 960 mg + panitumumab) verso 3,91 (gruppo sotorasib 240 mg + panitumumab) verso 2,20 mesi (gruppo TAS-102 o regorafenib), con HR di 0,40 (IC 0,30-0,80) e 0,58 (IC 0,36-0,93) del primo e secondo gruppo rispetto alle terapie standard, ad un follow-up mediano di 7,8 mesi (range 0,1-13,9 mesi).

Anche i risultati relativi agli obiettivi secondari (ORR, DCR, TTR, DCR ossia CR + PR di almeno 7 settimane, safety) sono risultati positivi, ad eccezione della OS che, come detto prima, non è ancora disponibile per il limitato follow-up.

In termini di ORR sono state registrate risposte per il gruppo di pazienti trattati con sotorasib, del 26,5% e 5,7% rispettivamente nei pazienti trattati con sotorasib a 960 mg e 240 mg/die, mentre nessuna risposta è stata osservata nel gruppo di pazienti trattati con terapie standard.

Anche in termini di DCR si sono registrate differenze significative tra i 3 gruppi di trattamento, con un vantaggio superiore per i pazienti trattati con sotorasib al dosaggio superiore, ma sempre maggiori rispetto a terapie oggi prescrivibili e rimborsabili (rispettivamente 71,7% vs 67,9% vs 46,3%). Il tempo mediano alla risposta (CR o PR confermata) è risultato di 2,1 (IC 1,9-3,8) per il primo gruppo e 1,8 (IC 1,7-1,9) per il secondo gruppo di pazienti trattati con 2 differenti dosaggi dell'inibitore selettivo di KRAS12C.

In termini di tossicità, quelle di maggiore riscontro e relate a trattamento con anti-EGFR sono state ipomagnesiemia, rash cutaneo e dermatite acneiforme, mentre tossicità di grado ≥ 3 si sono riscontrate maggiormente nel gruppo di pazienti trattati con terapie standard (30-36% verso 43%). Nessuna morte correlabile a tossicità è stata registrata nei 3 gruppi di trattamento.

Pur con i limiti della mancanza del dato di OS perché ancora immaturo, il vantaggio ottenuto dall'associazione sotorasib con panitumumab in PFS potrebbe rappresentare, nella sottopopolazione KRAS12C mt, lo standard di trattamento dei pazienti in progressione o intolleranti alle cure standard, prima dell'impiego di altre terapie. Attualmente però, in assenza di un'indicazione AIFA, non è possibile formulare una raccomandazione specifica circa l'utilizzo di questo farmaco nel setting mCRC pretrattato.

Bibliografia

1. Paez D et al. Trial in progress: a phase III global study of sotorasib, a specific KRASG12C inhibitor, in combination with panitumumab versus investigator's choice in chemorefractory metastatic colorectal cancer (CodeBreaK 300). *Ann Oncol.* 2022; 33(suppl 7):S734.

Altre evidenze terapeutiche: vedi Algoritmi 3b/3c.

Trattamenti anti-HER2

Negli ultimi anni diversi studi di fase II hanno evidenziato il ruolo di HER2 come target per trattamenti mirati anche nel carcinoma coloretale, dove tale proteina risulta iperespressa in circa il 3-5% dei casi. A partire dallo studio proof of concept HERACLES (1), il primo a dimostrare l'attività di una strategia anti-HER2 (trastuzumab e lapatinib) in tumori con iperespressione del target, diversi trial hanno valutato varie combinazioni di farmaci in pazienti affetti da carcinoma coloretale metastatico pretrattati. Nell'ambito dello

studio basket statunitense MyPathway, l'associazione di trastuzumab e pertuzumab si è dimostrata attiva nei tumori RAS-wt ma non in quelli RAS mutati (2), risultati confermati nel trial giapponese TRIUMPH (3). Appare sensato e ragionevole anche dal punto di vista biologico che la compresenza della mutazione di RAS renda meno importante l'iperespressione di HER2 e dunque vanifichi tale strategia terapeutica.

L'evoluzione dello studio HERACLES è stata quella di testare, in pazienti con le stesse caratteristiche, il coniugato anticorpo-farmaco (ADC) TDM-1 riportando però risultati meno promettenti (4).

Il trastuzumab in combinazione con il tucatinib è stato invece valutato nello studio MOUNTAINEER riportando un tasso di risposte del 38,1% (con 3 risposte complete e 29 risposte parziali), uno dei migliori mai registrati in popolazioni simili (5).

Più di recente, lo studio DESTINY-CRC01 ha dimostrato l'attività di un altro coniugato, trastuzumab deruxtecan (T-DXd), in pazienti pretrattati affetti da tumori HER2-positivi (6). In particolare, risultati molto più incoraggianti sono stati registrati nei pazienti con tumori HER2 3+ all'IHC rispetto a quelli 2+ ma con amplificazione all'ISH, mentre non si sono evidenziati segnali di attività nei casi con minore (2+ all'IHC e assenza di amplificazione all'ISH o 1+ all'IHC) o assente espressione di HER2.

I risultati finali dello studio confermano una ORR del 45,3% nella coorte A (pazienti affetti da mCRC HER2 IHC3+ oppure IHC2+ e ISH+) con una DCR dell'83% ed una durata media di risposta pari a 7 mesi.

I pazienti affetti da mCRC HER2 3+ alla IHC sembrano beneficiare di più rispetto ai pazienti affetti da mCRC 2+. Nella coorte A la mPFS era pari a 6,9 mesi e la mOS era pari a 15,5 mesi. Le analisi di safety hanno rivelato che il 65,1% di tutti i pazienti arruolati ha registrato tossicità di grado 3 o superiore. In particolar modo sono stati registrati casi di polmonite interstiziale nel 9,3% dei casi, di cui 3,5% di grado 5 (7).

Complessivamente, le evidenze oggi a disposizione confermano e rafforzano il ruolo di HER2 come target nella patologia coloretale RAS-wt; studi comparativi di fase III in prima linea per la malattia avanzata sono attualmente in corso. Si tratta pertanto di opzioni terapeutiche attualmente non disponibili per la pratica clinica ma solo all'interno di protocolli sperimentali o per utilizzo off-label.

Immunoterapia al di là della presenza di dMMR/MSI-H

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 (8-10). Uno studio di fase II con nivolumab in tumori solidi POLE mutati (non solo coloretali) ha mostrato un tasso di risposte del 38% (11), con dati coerenti anche nel carcinoma coloretale (12).

L'ente regolatorio statunitense, FDA, ha dato indicazione "tissue-agnostic" all'uso di pembrolizumab in tutti i tumori con carico mutazionale (TMB) superiore a 10 mutazioni per megabase (13). Un'analisi retrospettiva di pazienti con carcinoma coloretale metastatico trattati con immunoterapia ha tuttavia mostrato come non vi sia alcun beneficio da questa strategia terapeutica per i pazienti con tumori MSS, pur con TMB >10 (14), mettendo pertanto in discussione questa nuova indicazione.

I pazienti che non presentano instabilità dei microsatelliti sono circa il 95% dei soggetti affetti da carcinoma coloretale metastatico e non sembrano trarre beneficio dall'immunoterapia, perlomeno da sola. Nello studio di fase II (15) 41 pazienti con tumore del colon-retto metastatico dMMR/MSI o pMMR pretrattati per la malattia metastatica o con tumore non-coloretale dMMR/MSI sono stati trattati con pembrolizumab. Diversamente dai pazienti con tumore dMMR/MSI, coloretale e non, le forme pMMR non beneficiavano in alcun modo del trattamento immunoterapico in monoterapia. Lo studio di fase II CCTG CO.26 (16) 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 l'esclusive BSC (HR 0,72; IC90% 0,54-0,97; p=0,07), la PFS mediana 1,8 vs 1,9 mesi (HR 1,01; IC90% 0,76-1,34; p=0,97) e la DCR 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. Non ha raggiunto il suo endpoint lo studio di fase III multicentrico IMblaze370 (COTEZO) (17), che 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, senza dimostrare alcun

vantaggio nei bracci con immunoterapia rispetto allo standard.

Per quanto concerne la combinazione di checkpoint inhibitor, chemioterapia e bevacizumab, risultati poco incoraggianti sono giunti sia dallo studio MODUL (18), in cui i pazienti con tumore del colon-retto metastatico ricevevano una chemioterapia di I 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, definite sulla base di specifici marcatori biomolecolari. La coorte 2 includeva pazienti BRAF wild-type che venivano trattati nel mantenimento con fluoropirimidine + bevacizumab ± atezolizumab.

L'endpoint primario non è stato raggiunto, fallendo pertanto di evidenziare un vantaggio dall'aggiunta dell'anti-PD-L1 in questo setting. Il modesto beneficio dall'aggiunta dell'anti-PD-L1 atezolizumab a capecitabina e bevacizumab è stato confermato dallo studio di fase II statunitense BACCI condotto in linee avanzate di trattamento (19). Nel tentativo di valutare se una chemioterapia upfront più intensiva e più attiva rispetto alla monoterapia adottata negli studi MODUL e BACCI fosse capace di rendere il microambiente tumorale potenzialmente più favorevole per l'effetto dell'immunoterapia, è stato condotto in Italia lo studio AtezoTRIBE, che ha raggiunto il suo endpoint primario (PFS), evidenziando un beneficio nella popolazione intention-to-treat dall'aggiunta di atezolizumab alla I linea di trattamento con FOLFOXIRI e bevacizumab in 218 pazienti con carcinoma coloretale metastatico non selezionati in base all'instabilità microsatellitare. Lo studio AtezoTRIBE ha inoltre mostrato un segnale di efficacia nel sottogruppo di pazienti con tumori pMMR/MSS (n=199), tuttavia di limitato impatto clinico (PFS mediana: 12,9 vs 11,4 mesi). Le analisi traslazionali hanno evidenziato come l'immunoscore IC, biomarcatore che stima l'immunogenicità del tumore attraverso la valutazione di CD8 e PD-L1 e della loro reciproca prossimità, possa identificare un sottogruppo di pazienti con tumore pMMR/MSS (circa il 30%) capaci di derivare maggiore beneficio da questa strategia terapeutica (20).

Nelle linee avanzate di trattamento, evidenze interessanti giungono dallo studio di fase II CAVE (descritto nel paragrafo "Rechallenge con anti-EGFR"), che ha valutato l'efficacia della combinazione di cetuximab e avelumab nel trattamento di pazienti RAS e BRAF wt già pretrattati con anti-EGFR, raggiungendo il suo endpoint primario e confermando l'utilità della biopsia liquida, e in particolare dell'analisi delle mutazioni di RAS e BRAF nel DNA tumorale circolante, come strumento di selezione dei pazienti potenzialmente candidati

a questa strategia, e dallo studio di fase II MAYA (21), che ha evidenziato l'attività di ipilimumab e nivolumab in combinazione con l'agente alchilante temozolomide in pazienti con tumori MGMT ipermetilati e senza espressione immunohistochimica di MGMT con beneficio clinico (almeno stabilità di malattia) da una prima fase di trattamento con temozolomide. Il razionale alla base di tale studio, confermato effettivamente dai risultati ottenuti, risiede nella capacità degli agenti alchilanti di indurre un fenotipo "MSI-like" nei tumori pMMR/MSS ad essi sensibili, che rappresentano una piccola percentuale dei tumori colorettali metastatici (22).

Nello stesso setting, gli iniziali dati promettenti con regorafenib e checkpoint-inibitor (23) non sono stati confermati dalle esperienze successive (24-25), mentre più di recente segnali incoraggianti sono giunti dalla combinazione della target therapy (encorafenib + cetuximab) con l'anti-PD-1 nivolumab in pazienti con tumori pMMR/MSS e *BRAF* mutati (26).

Rechallenge con anti-EGFR

Viene definito rechallenge il ri-trattamento, in III o successiva linea, con una terapia già somministrata in precedenza (in I linea) e con 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 almeno 2 linee di trattamento prima della riprogrammazione della terapia già somministrata in I linea.

Uno studio di fase II, condotto con un numero limitato di pazienti, ha valutato l'attività della strategia di rechallenge con trattamenti contenenti terapie anti-EGFR (27) basandosi sul razionale dell'eterogeneità dello stato di *KRAS* all'interno della stessa neoplasia (28) e della possibilità di sviluppo di resistenza acquisita e secondaria sotto la pressione selettiva di trattamenti anti-EGFR (29-30). Dei vari studi che hanno valutato la strategia del rechallenge, una menzione particolare va alla ricerca italiana.

Lo studio CRICKET (31) prospettico, open label multicentrico con disegno di studio di fase II a braccio singolo, single stage modello di Fleming, 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 I 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 tra la fine della terapia di I linea e l'inizio del trattamento di III linea.

L'obiettivo era la valutazione dell'attività di un trattamento farmacologico di III linea contenente cetuximab e irinotecan in una strategia di rechallenge misurando la percentuale di risposta obiettiva. I pazienti venivano sottoposti a biopsia liquida prima del rechallenge per ricercare la presenza di cloni RAS mutati e la cui analisi è stata condotta retrospettivamente.

Ad un follow-up mediano pari a 15,4 mesi, si è evidenziata una ORR nel 21% dei pazienti (IC95% 10-40%), SD nel 32%, DCR pari a 54% (IC95% 36-70%) e tumour shrinkage nel 52% dei pazienti. Si osservavano inoltre una durata mediana del DCR pari a 9,9 settimane (IC95% 8,1-23,1 settimane), una mPFS di 3,4 mesi (IC95% 1,9-3,8 mesi) e una mOS di 9,8 mesi (IC95% 5,2-13,10 mesi). Nei responsivi al rechallenge (PR confermata), nessuno dimostrava la presenza di mutazioni di RAS nel ct-DNA, ed in questi pazienti la PFS risultava superiore rispetto a quelli con ctDNA positivo per RASmt (4,0 vs 1,9 mesi); non si evidenziava alcuna differenza in OS.

Limiti:

- studio di fase II a braccio singolo;
- sample size di 28 pazienti, limitazione dell'affidabilità della biopsia liquida quale strumento di pianificazione terapeutica;
- i pazienti venivano registrati solo al momento della progressione alla II linea; mancava la determinazione in biopsia liquida della frazione di mutazioni RAS presenti nel ctDNA al momento della progressione alla I 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 potevano essere identificati mediante biopsia liquida eseguita nei pazienti in progressione di malattia;
- studio proof-of-concept.

L'utilizzo dell'avelumab, farmaco che blocca PD-L1 in combinazione con cetuximab come trattamento di rechallenge, è stato valutato nello studio di fase II-CAVE (32). Il presupposto della combinazione si basa sulla sinergia d'azione dei farmaci, che essendo delle immunoglobuline della tipologia Ig1 elicitano la citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC) da parte delle cellule NK. Obiettivo principale era quello di dimostrare un vantaggio nella sopravvivenza mediana rispetto ai trattamenti standard (8 mesi). I maggiori criteri di inclusione, sovrapponibili a quelli dello studio CRICKET, prevedevano la presenza di una malattia metastatica *RAS*-wt, una risposta (RC o RP) alla terapia di I linea con chemioterapia e anti-EGFR, una progressione alla II linea di trattamento con chemioterapia e farmaci che bloccano l'angiogenesi. Sono stati arruolati 77 pazienti, di cui 3 avevano una malattia MSI-H; per 56 pazienti è stato possibile effettuare una biopsia liquida al basale. L'obiettivo dello studio è stato raggiunto con una mOS di 11,6 mesi (IC95% 8,4-14,8 mesi). La PFS mediana è risultata essere di 3,6 mesi (IC95% 3,2-4,1 mesi). Sei pazienti su 77 hanno avuto una risposta obiettiva RC (1,3%) o RP (6,5%), mentre 44 pazienti una stabilità di malattia (57%). L'analisi del ctDNA è stata effettuata in 56 pazienti; in 48 si confermava una malattia *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* wt mentre 19 presentavano almeno una mutazione dei geni sopraindicati. La mOS dei pazienti wt è stata di 17,3 mesi (IC95% 12,5-22 mesi) rispetto a 10,4 mesi (IC95% 7,2-13,6 mesi) dei pazienti mutati. La PFS mediana è stata di 4,1 mesi (IC95% 2,9-5,2 mesi) nei pazienti *RAS/BRAF* wt rispetto a 3 mesi (IC95% 2,6-3,5 mesi) nei pazienti mutati. Il trattamento è stato ben tollerato, gli eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati la tossicità cutanea nel 14% dei casi e la diarrea nel 4%.

Un'analisi post-hoc dello studio avrebbe individuato nella tossicità cutanea una correlazione tra grado 3-4 e maggiore OS (17,8 vs 8,2 mesi) (33) e nell'analisi esplorativa una correlazione inversa tra LNR (rapporto neutrofili/linfociti) e sopravvivenza, soprattutto nei casi ctDNA *RAS* e *BRAF* wt (OS 22 vs 8,9 mesi rispettivamente se LNR <3 o LNF ≥3) (34).

Il limite è rappresentato dal disegno statistico che prevedeva un singolo braccio di trattamento.

La pooled analysis condotta su dati singoli dei pazienti dello studio CRICKET e CAVE (35) ha confermato il ruolo del rechallenge cetuximab-based (o irinotecan o avelumab) in assenza di mutazioni di *RAS* o *BRAF* alla valutazione basale del ctDNA, con mediane di PFS e OS rispettivamente di 4 e 17 mesi. Da sottolineare il diverso profilo di tossicità dei 2 trattamenti: maggiore tossicità ematologica e gastrointestinale nei pazienti

trattati nel CRICKET per l'impiego di chemioterapia e maggiore tossicità cutanea nei pazienti trattati con avelumab e cetuximab.

Lo studio di fase II CHRONOS ha confermato come vi sia un'attività del rechallenge con anti-EGFR in pazienti affetti da mCRC avanzato *BRAF* wt e *RAS* wt, già trattati con anti-EGFR, qualora la biopsia liquida dimostri la presenza di ctDNA *RAS* e *RAF* wt allo screening eseguito dopo progressione ad ulteriore linea senza anti-EGFR e prima della somministrazione del rechallenge stesso. L'obiettivo primario dello studio è stato raggiunto; 8 pazienti dei 27 arruolati hanno avuto una risposta parziale (30%) e in 17 c'è stato un controllo di malattia (63%) (36).

Un ulteriore studio italiano, di fase II randomizzato effettuato nel setting del rechallenge, ha valutato l'efficacia del panitumumab confrontato con la combinazione di panitumumab e trifluridina-tipiracil (studio VELO) (37). Sono stati arruolati e randomizzati 62 pazienti a ricevere panitumumab (38) o panitumumab + trifluridina-tipiracil (38); l'obiettivo primario dello studio è stato raggiunto e la PFS mediana nel braccio sperimentale è risultata essere superiore rispetto al braccio di controllo: 4,1 mesi (IC95% 1,44-6,83) vs 3 mesi (IC95% 1,61-4,31; HR 0,29). Il beneficio maggiore è stato riscontrato nei pazienti *RAS/BRAF* WT alla valutazione del ctDNA basale con una percentuale di pazienti che avevano una PFS di 6 mesi del 38,5% del braccio sperimentale (panitumumab + trifluridina-tipiracil) vs 13% nei pazienti del braccio di controllo.

In conclusione la scelta di una strategia di III 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 II con numero limitato di pazienti; sono in corso alcuni trial con braccio di confronto rappresentato dalle terapie standard in III e IV linea ed utilizzazione sistematica del monitoraggio della resistenza acquisita mediante studio del ctDNA che dovrebbero chiarire il ruolo di questa strategia terapeutica.

Trattamento con TRK inibitori

I geni tirosin-chinasi neurotrofici definiti NTRK, rispettivamente NTRK 1, 2, 3, codificano per i corrispettivi recettori della tropomiosina chinasi ossia per proteine chiamate TRK A, B, C, che a loro volta svolgono un ruolo critico nella regolazione di diversi processi biologici e funzioni cellulari; in particolare rivestono un ruolo essenziale nello sviluppo neuronale ed è quindi considerato fisiologico il reperimento di proteine di TRK nelle

cellule del sistema nervoso una volta completata l'embriogenesi, mentre è considerato patologico in tessuti tumorali.

Le fusioni geniche di NTRK, che portano alla produzione di proteine chimeriche che agiscono indipendentemente dalla presenza di un ligando (attivazione costitutiva o sovraespressione delle chinasi TRK) sono considerate driver oncogenici e rappresentano oggi possibili target terapeutici agnostici (39-40). Il reperimento della presenza su tessuto somatico di una fusione di NTRK (iniziale test in immunohistochimica, ma con necessità di conferma con metodiche più approfondite come FISH, RT – PCR o NGS) (37) rappresenta quindi l'alterazione genica per eccellenza, potenziale target terapeutico per diverse neoplasie sia dell'età adulta sia pediatrica, indipendentemente dall'istotipo tumorale e dalla sede (indicazione agnostica [41]).

In linea generale si distinguono tumori solidi con fusione di NTRK, rari ma con alta prevalenza, e tumori solidi più frequenti e con altre mutazioni "targettabili" e con bassa prevalenza di fusioni di NTRK. Il tumore del colon rientra nella seconda categoria (alta frequenza di neoplasia ma con bassa espressione di fusioni di NTRK [frequenza stimata 0,7-1,5%]). Nel tumore del colon la presenza di tali geni di fusione è mutualmente esclusiva rispetto ad altre mutazioni, ed è prevalente nei tumori MSI-H e nei tumori MSS e senza mutazioni di *RAS* e *BRAF* (42). Inoltre la correlazione tra fenotipo MSI-H e geni di fusione di NTRK sembra correlare primariamente con deficit di MLH1 per ipermetilazione del promotore, quindi escludendo una diagnosi di sindrome di Lynch (43).

Come sottolineato nel paragrafo "Ulteriori biomarcatori predittivi per la malattia metastatica" e come richiesto da AIFA stessa, il reperimento di fusioni di NTRK si riscontra con frequenza inferiore all'1%, pur essendo prevalenti in tumori con dMMR/MSI, pertanto la loro ricerca non sembra giustificata in tutti i casi metastatici in I linea di trattamento, ma andrebbe limitata a casi selezionati, preferibilmente dopo discussione della situazione clinica con i gruppi multidisciplinari molecolari.

I farmaci considerati inibitori selettivi inibenti le proteine di fusione TRK sono larotrectinib ed entrectinib.

Lo sviluppo di larotrectinib (inibitore potente e selettivo per TRK A, B, C) nei tumori con fusioni di TRK risale a studi con campionamento numerico limitato e coinvolgente diversi istotipi tumorali e diverse età dei pazienti. L'analisi combinata di 3 studi clinici di fase I e II (LOXO-TRK-14001, SCOUT e NAVIGATE) ha dimostrato un tasso di risposte rapido e duraturo ed un miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti

da un tumore positivo per fusioni di NTRK, indipendentemente dall'età del paziente e dal tipo di neoplasia, con eventi avversi di grado lieve (44-45).

A seguito di tale analisi, l'FDA nel 2018 ha rilasciato l'approvazione accelerata di larotrectinib per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi con fusione NTRK, localmente avanzati o metastatici o la cui resezione chirurgica costituirebbe una severa morbidità, in assenza di alternative terapeutiche. In seguito EMA ha autorizzato l'immissione in commercio con le stesse indicazioni. I risultati relativi al trattamento con inibitori di NTRK sui tumori del colon hanno riguardato 8 casi evidenziando 4 risposte parziali e 4 stabilità, con 7 su 8 pazienti con tumore del colon con instabilità microsatellitare, sottolineando come la ricerca di tale alterazione genetica sia primariamente da ricercare in tali sottotipi tumorali (46).

Anche entrectinib è un potente inibitore multi-kinasi orale, attivo contro tutte e 3 le proteine TRK, ma anche contro ALK e ROS1. Gli studi clinici che hanno valutato efficacia e sicurezza del farmaco sono 4 (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 e STRATR-NG) e l'analisi combinata dei risultati dei primi 3 studi, condotta su una casistica di poco più di 50 pazienti affetti da neoplasie avanzate e con 10 istotipi tumorali diversi, ma tutti con fusioni NTRK, ha evidenziato un tasso di risposta globale vicino al 60%, con il 7% di risposte complete e il 50% di risposte parziali. La durata mediana della risposta è stata di 10 mesi e il profilo di tossicità è risultato gestibile (47). Sulla base di questi dati, anche entrectinib ha ricevuto l'approvazione accelerata da FDA per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi portatori di una fusione in un gene NTRK, metastatici o la cui resezione chirurgica comporterebbe una severa morbidità, con malattia in progressione a seguito di un precedente trattamento o non suscettibile di opzioni terapeutiche soddisfacenti. *ESMO Open* ha pubblicato i dati derivanti da un dataset di 74 pazienti, affetti diversi istotipi tumorali solidi NTRK positivi, dimostrando un tasso di risposte obiettive del 63,5%; mPFS e mOS sono risultate rispettivamente un poco superiore a 11 mesi per la mPFS e quasi 24 mesi per la mOS (48). Sulla base di questi risultati, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per entrectinib per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi caratterizzati dalla presenza di una fusione genica di NTRK, con malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica può provocare una grave morbidità, che non hanno ricevuto precedentemente un inibitore di NTRK e che non hanno opzioni di trattamento soddisfacenti (49).

AIFA ha successivamente approvato larotrectinib in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di NTRK, che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica e nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidità, e che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Analogamente ha approvato l'impiego di entrectinib per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con tumori solidi che esprimono una fusione dei geni NTRK, affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbidità, che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di NTRK e che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Nella scheda AIFA dei due farmaci è riportato anche che: la selezione dei pazienti candidati deve essere effettuata da centri individuati dalle Regioni che prevedono la presenza di un gruppo multidisciplinare per la valutazione delle alternative terapeutiche e l'interpretazione dei test diagnostici.

Il test per la determinazione delle fusioni di NTRK può essere basato su FISH, RT-PCR o NGS. Quest'ultimo è il metodo di elezione nel caso di tumori NON ad elevata frequenza di fusioni NTRK tra i quali il carcinoma del colon-retto.

Bibliografia

1. 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(6):738-46.
2. Meric-Bernstam F, Hurwits H, Raghav K, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: an updated report from MyPathway, a multicentre, open-label, phase 2a multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019; 20:518-30.
3. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. TRIUMPH: primary efficacy of a phase II trial of trastuzumab (T) and pertuzumab (P) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC) with HER2 (ERBB2) amplification (amp) in tumor tissue or circulating tumor DNA (ctDNA): a GOZILA sub-study. *Ann Oncol.* 2019; 30(suppl_5):v198-v252.
4. Sartore-Bianchi A, Martino C, Lonardi S, et al. Phase II study of pertuzumab and trastuzumab-emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic colorectal cancer: the HERACLES-b (HER2 amplification for colo-rectal cancer enhanced stratification, cohort b) trial. *Ann Oncol.* 2019; 30(suppl_5):v851-v934.
5. Strickler JH, Cercek A, Siena S, et al. Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2 positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. MOUNTAINEER investigators. *Lancet Oncol.* 2023; 24(5):496-508.
6. Siena S, Bartolomeo MD, Raghav K, et al. A phase 2, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer: DESTINY-CRC01. *J Clin Oncol.* 2020; 38(suppl 15).
7. Yoshino T, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun.* 2023; 14(1):3332.
8. Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: new opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113:242-8.

9. Guerra J, Pinto C, Pinto D, et al. POLE somatic mutations in advanced colorectal cancer. *Cancer Medicine*. 2017; 6(12):2966-71.
10. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1(3):207-16.
11. Rousseau BJ-C, Bieche I, Pasmant E, et al. High activity of nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE (edPOLE) mutated mismatch repair proficient (MMRp) advanced tumors. *ESMO Virtual Congress*, 2020.
12. Rousseau BJ-C, Bieche I, Pasmant E, et al. PD-1 blockade in solid tumors with defects in polymerase epsilon. *Cancer Discov*. 2022; 12(6):1435-48.
13. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. June 17, 2020. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adults-and-children-tmb-h-solid-tumors>
14. Rousseau B, Foote MB, Maron SB, et al. The spectrum of benefit from checkpoint blockade in hypermutated tumors. *N Engl J Med*. 2021; 384(12):1168-70.
15. 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.
16. Chen E, Jonker D, Loree J, et al. Effect of combined immune checkpoint inhibition vs best supportive care alone in patients with advanced colorectal cancer: the Canadian Cancer Trials Group CO.26 Study. *JAMA Oncol*. 2020; 6(6):1-8.
17. 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. *Ann Oncol*. 2018; 29(Suppl 5):V123.
18. 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*; Abstr. LBA19.
19. Mettu NB, Twohy E, Ous FS, et al. 533PD - BACCI: a phase II randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study of capecitabine (C) bevacizumab (B) plus atezolizumab (A) or placebo (P) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): an ACCRU network study. *Ann Oncol*. 2019; 30(Suppl 5):v203.
20. Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7):876-87.
21. Morano F, Raimondi A, Pagani F, et al. Temozolomide followed by combination with low-dose ipilimumab and nivolumab in patients with microsatellite-stable, O6-methylguanine-DNA methyltransferase-silenced metastatic colorectal cancer: the MAYA Trial. *J Clin Oncol*. 2022; 40(14):1562-73.
22. Germano G, Lamba S, Rospo G, et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature*. 2017; 552:116-20.
23. Shitara K, Hara K, Takahashi N, et al. Updated results from a phase Ib trial of regorafenib plus nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol*. 2020; 38(18):2053-61.
24. Cousin S, Toulmonde M, Albert S, et al. A phase I/II study of regorafenib (R) plus avelumab (A) in digestive tumors. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS3125
25. Kim RI, Imanirad E, Carballido J, et al. Phase I/IB study of regorafenib and nivolumab in mismatch repair proficient advanced refractory colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2020; 31(S3):239.
26. Van Morris K, Megerdichian Parseghian C, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2022; 40(4 suppl):12-12.
27. 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.
28. 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.
29. 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):537-40.
30. 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):532-6.
31. 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 Oncol*. 2019; 5(3):343-50.
32. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the phase 2 single-arm clinical CAVE trial. *JAMA Oncol*. 2021; 7(10):1529-35.

33. Ciardiello D, Famiglietti V, Napolitano S, et al. Skin toxicity as predictor of survival in refractory patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab and avelumab (CAVE) as rechallenge strategy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(22):5715.
34. Ciardiello D, Famiglietti V, Napolitano S, et al. Final results of the CAVE trial in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab plus avelumab as rechallenge therapy: neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival. *Clin Colorectal Cancer*. 2022; 21(2):141-8.
35. Martini G, Ciardiello D, Famiglietti V, et al. Cetuximab as third-line rechallenge plus either irinotecan or avelumab is an effective treatment in metastatic colorectal cancer patients with baseline plasma RAS/BRAF wild-type circulating tumor DNA: individual patient data pooled analysis of CRICKET and CAVE trials. *Cancer Med*. 2023; 12(8):9392-400.
36. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med*. 2022; 28(8):1612-8.
37. Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab plus trifluridine-tipiracil as anti-epidermal growth factor receptor rechallenge therapy for refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(7):966-70.
38. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2):161-70.
39. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12):731-47.
40. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015; 5(1):25-34.
41. Han SY. TRK inhibitors: tissue-agnostic anti-cancer drugs. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(7):632.
42. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1 and NTRK rearrangements define a new subtype of metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109(12).
43. Cocco E, Benhamida J, Middha S, et al. Colorectal carcinomas containing hypermethylated MLH1 promoter and wild-type BRAF/RAS are enriched for targetable kinase fusions. *Cancer Res*. 2019; 79(6):1047-53.
44. Penault-Llorca F, Erin R, Rudzinski ER, et al. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *Clin Pathol*. 2019; 72:460-7.
45. Awada A, Berghma ST, Clement PM, et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with larotrectinib. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 169:103564.
46. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med*. 2018; 378(8):731-9.
47. Berlin J, Hong DS, Deeken JF, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion gastrointestinal cancer. *JCO* 2020; 38(suppl 4; abstr 824).
48. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020; 21(2):271-82.
49. Delgado J, Pean E, Melchiorri D, et al. The European Medicines Agency review of entrectinib for the treatment of adult or paediatric patients with solid tumours who have a neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusions and adult patients with non-small-cell lung cancer harbouring ROS1 rearrangements. *ESMO Open*. 2021; 6(2):100087.

10.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano

Il paziente anziano (>70 anni, ma recentemente considerato >75 anni dalla Società Italiana di Geriatria e Gerontologia) presenta caratteristiche fisiologiche in progressiva complicazione con l'età, e la presenza della malattia oncologica rende la situazione ulteriormente complessa dal punto di vista della funzionalità generale. La Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VGM) e strumenti di pre-screening sono attualmente considerati e consigliati dalle principali associazioni oncologiche internazionali (ASCO; EORTC; NCCN; SIOG) come le metodiche principali per definire la "fragilità" del paziente anziano, prima di iniziare trattamenti oncologici specifici. L'introduzione e la validazione di metodi più rapidi, come la scheda G8, hanno

migliorato e ridotto nella pratica clinica il ricorso eccessivo alla somministrazione della VGM a tutti i pazienti (1).

Nel setting adiuvante la chemioterapia è validata anche in questa popolazione. Il dato è sostenuto dalla “pooled analysis” di Sargent et al. su 3351 pazienti in stadio B2 e C, trattati con fluorouracile e leucovorin, con riduzione del rischio di morte del 24% e del rischio di recidiva del 32%; non tossicità superiore alla popolazione più giovane (2). L'introduzione dell'oxaliplatino è stata poi valutata nella metanalisi ACCENT (AVANT, NSABP, C-08, X-ACT) dimostrando la non interazione tra età (giovane/anziano) e trattamento (3).

L'efficacia e la sicurezza dell'oxaliplatino aggiunto al fluorouracile è simile a quella che si ha nella popolazione più giovane (4-6). Altre rivalutazioni delle metanalisi hanno evidenziato vantaggio sia della DFS sia della OS (7-8).

L'IDEA trial (6 trial randomizzati internazionali) ha valutato l'impatto del numero di cicli (3-6) chemioterapici con oxaliplatino + fluorouracile nel III stadio. La conclusione è stata che nel basso rischio sono sufficienti 3 cicli. Tuttavia è doveroso segnalare che l'età media è stata di 64 anni e quindi era ancora sottorappresentata la popolazione anziana (9). In conclusione nella fase adiuvante schemi con oxaliplatino e fluorouracile sono efficaci. Nella pratica clinica, mancando dati confirmatori sulla popolazione anziana, l'offerta terapeutica deve essere personalizzata secondo il profilo funzionale geriatrico, scegliendo fra combinazione di farmaci o solo monochemioterapia. Nei II stadi, è utile la determinazione dell'MSI (instabilità microsatellitare), avendo questa un significato predittivo di efficacia terapeutica del fluorouracile (10-11), prima di offrire un possibile trattamento, di fronte a maggiori fattori di rischio di ripresa malattia.

Nel setting avanzato la combinazione del fluorouracile con oxaliplatino/irinotecan si è dimostrata efficace. Nelle diverse sperimentazioni, pur essendo i pazienti anziani sottorappresentati, si è dimostrata uguale attività terapeutica in termini di RR, DFS e OS, con una lieve maggior tossicità, soprattutto midollare (12-13).

L'impiego di farmaci biologici, come anticorpi anti-VEGF associati alla chemioterapia, ha prodotto anche nel paziente anziano risultati concreti a fronte tuttavia di un maggior rischio di tromboembolia (14-15): livello di evidenza 2++. Lo studio AVEX (16), randomizzato, con età mediana di 76 anni (range 70-87), ha dimostrato con la combinazione bevacizumab + capecitabina una DFS statisticamente significativa a favore della combinazione rispetto alla sola capecitabina, ottenendo anche un lieve trend favorevole sulla OS. L'impiego degli anti-EGFR (*KRAS* wt) ha dimostrato simile efficacia ma con un lieve maggior tasso di tossicità,

soprattutto cutanea (16). È stato presentato all'ASCO 2020, il trial PANDA, randomizzato di fase 2, confrontante FOLFOX + panitumumab vs solo FU/FA + panitumumab, fase avanzata e *RAS/BRAF* wild-type, in pazienti con età >70 anni. Entrambi hanno raggiunto l'obiettivo primario della PFS, ma con maggiore profilo di tossicità per la combinazione, rappresentando così lo schema FU/FA + panitumumab un'opzione valida e più sicura (17).

In generale è consigliabile promuovere la valutazione funzionale prima di ogni trattamento chemioterapico sia in fase adiuvante che in fase avanzata. Un pre-screening con strumenti rapidi (scheda G8) favorisce l'individuazione di soli pazienti indagabili con Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) ed è inoltre raccomandato l'uso della VGM, dove fattibile, per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido così come indicato nelle specifiche LG AIOM 2022 (18).

Bibliografia

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 recommendations dagger. *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; 345:1091-7.
3. Haller DM, O'Connell M, Cartwright T, 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. *J Clin Oncol.* 2012; 30(abstr3522).
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; 29:3768-74.
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; 29:3255-62.
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; 31:2600-6.
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; 26:715-24.
9. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncology.* 2020; 21(12):1620-9.
10. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, et al. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer.* 2016; 15(3):405-12.
11. Webber E, Kauffman T, O'Connor 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.
12. 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; 26:1443-51.
13. 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; 24:4085-91.

14. 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; 78:329-39.
15. 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; 136:737-43.
16. 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; 14:1077-85.
17. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4002
18. Linea Guida Tumori dell'anziano. AIOM 2022. Disponibile online: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2022-tumori-dell-anziano/>

10.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata (Algoritmo 3a)

10.2.1 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 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 la 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 trial 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 3 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 un'indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 dopo chemioradioterapia preoperatoria. 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 neoadiuvante 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.

L'aggiunta di cetuximab al trattamento chemioterapico nel setting del trattamento perioperatorio di malattia avanzata resecabile non è attualmente supportato dalle evidenze (10).

Nella sequenza di trattamento, è opportuno prendere in considerazione il "liver-first approach", che consiste nella chemioterapia primaria seguita dalla chirurgia resettiva sulla malattia metastatica e, solo alla fine, il trattamento chirurgico sul tumore primitivo. Sebbene numerose evidenze favoriscano questo approccio in termini di sopravvivenza, il vantaggio oncologico non risulta così evidente nelle poche metanalisi pubblicate (11-13). La chirurgia epatica laparoscopica è una valida alternativa in centri di riferimento con adeguata esperienza.

Indicazioni di buona pratica clinica: 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 e dell'assenza di malattia extraepatica. È comunque riconosciuto un valore anche alle resezioni R1, in particolare in quelli che hanno ricevuto un trattamento preoperatorio di conversione. 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 un fattore prognostico favorevole anche se millimetrico (6). È obbligatorio l'impiego routinario dell'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. La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipendono da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. La strategia più adeguata dovrebbe essere valutata in ambito multidisciplinare. Il trattamento dovrebbe essere sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica e 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.

Quesito 46. 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 (Minimally Invasive Liver Surgery) ed una metanalisi 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 (11 e 14).

Indicazioni di buona pratica clinica: 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, purché risultino negativi i margini di resezione (15).

Bibliografia

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; 27:3379-84.
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; 371:1007-16.
3. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius G, 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; 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; 16:1311-9.
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; 27:3677-83.
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; 25:4575-80.
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; 20:985-92.
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; 24:3939-45.
10. Wei M. Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 29;9(1):e87461.
11. Bridgewater JA, Pugh S, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3):398-411.
12. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol.* 2015; 111(3):341-51.
13. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, et al. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg.* 2013; 148(4):385-91.
14. Ghasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(7):1203-13.
15. Hishida T, Okumura T, Boku N, et al. Surgical outcome for pulmonary metastasis of colorectal cancer in the modern chemotherapy era: results of a retrospective Japanese multicenter study. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3528

10.3 Terapie locoregionali

10.3.1 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 non è percorribile per vari motivi che possono essere legati alla presentazione non favorevole delle

lesioni (numero, dimensioni, localizzazione anatomica) ed alle comorbidità presentate dal paziente. In questa situazione una possibile opzione può essere rappresentata dalle LAT (local ablation therapies) 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 47. 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?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 3-5-8 anni del 56,9% (IC95% 43,3-68,5%), 43,1% (IC95% 30,3-55,3%), 35,9% (IC95% 23,8-48,2%), rispettivamente, nel braccio chemioterapia + ablazione con radiofrequenze, e 55,2% (IC95% 41,6-66,9%), 30,3% (IC95% 19-42,4%), 8,9% (IC95% 3,3-18,1%), rispettivamente, nel braccio con sola chemioterapia (4). I limiti di questa metodica rimangono le dimensioni delle lesioni (>3 cm) e la 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), metodica 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 ablativo. Lo studio pubblicato da Petrelli et al. (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 1 e 2 anni un'OS del 67,18% (IC95% 42,1-92,2) e 56,5% (IC95% 36,7-76,29) rispettivamente. La PFS e l'OS mediana sono state di 11,5 e 31,5 mesi. Ad 1 e 2 anni il LC è stato del 67% (IC95% 43,8-90,2) e 59,3% (IC95% 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 inclusi (imprecisione).

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.

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 presa in considerazione una combinazione di terapia sistemica con radiofrequenza o la radioterapia stereotassica (3-5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 locoregionali quali la radioembolizzazione e la chemioterapia intrarteriosa. 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. Tale 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 48. Pazienti con malattia epatica non suscettibili di chirurgia né di altre terapie focali possono essere sottoposti a radioembolizzazione intraepatica e chemioterapia sistemica rispetto a sola chemioterapia sistemica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 7 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'efficacia della radioembolizzazione (SIRT) con microsferi di resina caricate con Itrio-90 è stata valutata in 3 studi di fase III, gli studi Foxfire (6), SIRFLOX (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 I linea (FOLFOX) vs la sola chemioterapia. I risultati sono stati negativi senza evidenza di vantaggio in termini di sopravvivenza.

Una recente combined analysis dei 3 studi ha confermato che aggiungere la SIRT ad una chemioterapia di I linea non aumenta la sopravvivenza (pooled HR di 1,04; IC95% 0,90-1,19; $p=0,61$) né la PFS (pooled HR di 0,90; IC95% 0,79-1,02; $p=0,11$); pertanto, nonostante un miglior controllo della malattia epatica, un suo uso precoce è sconsigliato (8).

È da considerare invece l'efficacia dell'associazione della SIRT ad una terapia di III linea chemioterapica o seguenti, oppure in alternativa ad un trattamento di best supportive care (9-10).

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

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il rapporto beneficio/danno a favore dei benefici del trattamento con SIRT in combinazione con chemioterapia sistemica di I linea.

Lo studio EPOCH, studio clinico randomizzato di fase III, ha valutato l'efficacia della radioembolizzazione transarteriosa con Itrio-90 (TARE) in pazienti con malattia metastatica epatica in associazione a chemioterapia

di II linea. Lo studio ha randomizzato 428 pazienti a ricevere chemioterapia di II linea (213 pazienti) vs chemioterapia più TARE (215 pazienti). I due endpoint primari sono stati la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la PFS epatica (hPFS). Lo studio riporta un vantaggio sia in termini di PFS, con un HR di 0,69 (IC95% 0,54-0,88; p=0,0013) ed una PFS mediana di 8 mesi (IC95% 7,2-9,2) e 7,2 (IC95% 5,7-7,6) rispettivamente, che di hPFS, con un HR di 0,59 (IC95% 0,46-0,77; p=0,0001) ed un hPFS mediano di 9,1 (IC95% 7,8-9,7) e 7,2 (IC95% 5,7-7,6) mesi, rispettivamente (11).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con malattia epatica non suscettibili di chirurgia né di altre terapie focali, la radioembolizzazione intraepatica in combinazione alla chemioterapia sistemica di I linea non deve essere presa in considerazione (6-11)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 49. Pazienti con malattia metastatica epatica da carcinoma del colon-retto non suscettibili di altre terapie focali possono essere sottoposti a chemioterapia intrarteriosa o chemoembolizzazione con DEBIRI rispetto a sola chemioterapia sistemica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

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 intrarteriosi 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 di fase III pubblicato da Fiorentini et al. (12), con disegno di tipo sperimentale comparativo di superiorità su un campione di 74 pazienti, ha evidenziato un’OS a 2 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 (IC95% 21-23) per DEBIRI e 15 mesi (IC95% 12-18) con FOLFIRI. La PFS è stata di 7 mesi (IC95% 3-11) nel gruppo DEBIRI verso 4 mesi (IC95% 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.

Analoghi risultati sono stati presentati da uno studio prospettico randomizzato (13) di fase II che ha confrontato le risposte in termini di RR, tossicità, percentuale di conversione all’intervento e DFS in 30 pazienti sottoposti a chemioterapia sistemica di prima linea con FOLFOX + bevacizumab vs 30 pazienti sottoposti a FOLFOX + bevacizumab + DEBIRI. La percentuale di eventi avversi di grado 3/4 è stata simile nei 2 gruppi. La percentuale di risposta a 2-4-6 mesi è stata significativamente più alta del gruppo DEBIRI (78% vs 54%; $p=0,02$; 95% vs 70%; $p=0,03$; 76% vs 60%; $p=0,05$).

Quale sia il ruolo, in termini di gruppo di pazienti e contesto ottimale, del trattamento con DEBIRI deve essere stabilito da futuri studi con un numero di pazienti maggiore.

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 con DEBIRI a fronte di un maggior rischio di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La chemioterapia intrarteriosa, e soprattutto la chemioembolizzazione con DEBIRI, non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione; può essere limitata a pazienti selezionati e non suscettibili a trattamenti sistemici specifici (12-13)	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Clancy C, Burke J, Barry M, et al. 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*. 2014; 21(12):3900-8.
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 T, Punt C, Coevorden F, 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 T, Coevorden F, Punt C, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017; 109:9.
5. Petrelli F, Comito T, Barni S, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2018; 129(3):427-34.
6. Dutton SJ, Kenealy N, Love SB, 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.
7. Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34:1723-31.
8. Wasan HS, Gibbs P, Navesh NK, 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.
9. 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.
10. 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.
11. Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, et al. Radioembolization with chemotherapy for colorectal liver metastases: a randomized, open-label, international, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021; 39:3897-907.
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.
13. Robert CG Martin II, Scoggins CR, Schreeder M, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015; 121(20):3649-58.

10.3.3 Terapie locoregionali “non epatiche”

Quesito 50. In pazienti affetti da neoplasia del colon con carcinosi peritoneale è utile associare alla chirurgia citoriduttiva la chemioipertermia intraperitoneale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In presenza di carcinosi peritoneale isolata è stato valutato il ruolo della chirurgia citoriduttiva associata a chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC). Uno 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 (HR 0,55; IC95% 0,32-0,95; p=0,032). La mortalità legata alla procedura era comunque risultata elevata (8%) (1). Sono in corso 3 studi che randomizzano i pazienti con metastasi peritoneali da neoplasia del colon-retto dopo chirurgia citoriduttiva: uno a concentration-based or body-surface area (BSA)-based HIPEC con oxaliplatino (COBOX, NCT03028155), uno ad HIPEC con mitomicina C o melfalan (NCT03073694), ed uno ad HIPEC con mitomicina C vs chemioterapia intraperitoneale precoce postoperatoria con leucovorin/floxuridina (ICARUS, NCT01815359). I risultati conclusivi dello studio multicentrico randomizzato di fase III PRODIGE 7, che ha confrontato HIPEC con oxaliplatino (133 pazienti) vs no HIPEC (132 pazienti) in pazienti affetti da carcinosi peritoneale da neoplasia del colon-retto precedentemente trattati con chirurgia peritoneale citoriduttiva sono stati: follow-up mediano di 63,8 mesi (IQR 53-77,1), overall survival mediana di 41,7 mesi (IC95% 36,2-53,8) nel braccio di chirurgia citoriduttiva più HIPEC e 41,2 mesi (35,1-49,7) nel braccio di sola chirurgia (HR 1; IC95,37% 0,63-1,58; p=0,99). La frequenza di tossicità di grado 3 o maggiore a 30 giorni è stata simile nei due gruppi: 56 (42%) su 133 pazienti del gruppo chirurgia + HIPEC vs 42 (32%) su 132 pazienti nel gruppo di sola chirurgia (p=0,083); tuttavia, a 60 giorni, gli eventi avversi di grado 3 o maggiori sono stati più numerosi nel gruppo di chirurgia + HIPEC: 34 (26%) su 131 vs 20 (15%) su 130 (p=0,035) (2).

Limiti: Imprecisione delle stime e alto rischio di performance e detection bias. In considerazione dell'assenza di benefici in termini di OS derivanti dall'impiego dell'HIPEC in associazione alla chirurgia citoriduttiva e dell'incremento invece delle complicanze, si può affermare che la sola chirurgia possa costituire la migliore strategia terapeutica per il controllo della carcinosi peritoneale.

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 citoriduttiva.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La chirurgia citoriduttiva peritoneale associata a chemioipertermia (HIPEC) non offre vantaggi in termini di OS rispetto alla sola chirurgia citoriduttiva nei pazienti con carcinosi peritoneale isolata e presenta un peggior profilo di tossicità. Non deve quindi essere presa in considerazione come opzione terapeutica (1-2)	Forte a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 51. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi ossee la radioterapia è efficace nel controllo del dolore?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

L'esatta incidenza delle metastasi ossee è ancora sconosciuta, ma hanno un forte impatto sui pazienti e sui sistemi sanitari. Le metastasi ossee sono debilitanti essendo causa di dolore, mobilità ridotta, ipercalcemia maligna, fratture patologiche e, quando è coinvolto il midollo spinale, disabilità neurologica. Inoltre, una grave ipercalcemia può portare a insufficienza cardiaca e renale, con una marcata diminuzione della sopravvivenza mediana. Le sedi più frequenti sono la colonna vertebrale, il bacino, l'anca, la spalla e il femore distale. Sin dal 2007, le metanalisi di Wu et al. (3), Sze et al. (4) e Chow et al. (5) conclusero che la radioterapia è in grado di assicurare una totale risoluzione del dolore e che sia una singola seduta che multiple frazioni sono ugualmente efficaci nell'ottenere questo risultato.

L'update del 2018 della metanalisi di Chow et al. (6) ha valutato complessivamente 29 trial nell'ottica di un confronto tra trattamento con singola seduta e trattamento multifrazione sulle metastasi ossee non complicate (7). Gli outcome primari sono stati la risposta completa e la percentuale di risposte al dolore. Gli outcome secondari sono stati percentuale dei ritrattamenti, di fratture patologiche e tossicità acuta. Il 61% dei pazienti trattati con singola frazione e il 62% con frazioni multiple hanno risposto al trattamento radiante (pooled OR 0,98; IC95% 0,95-1,01).

L'intention-to-treat analysis ha riportato il 23% di risposte complete nel caso del trattamento monofrazione contro il 24% del trattamento multifrazione (OR 0,52-1,86; pooled OR 0,97; IC95% 0,89-1,06; p=0,55). La percentuale dei ritrattamenti è stata del 20% per i pazienti trattati con singola frazione e dell'8% nei pazienti trattati con frazioni multiple (pooled OR 2,42; IC95% 1,87-3,12; p < 0,00001).

Non sono riportate differenze significative nella percentuale di fratture patologiche, compressioni midollari e tossicità acuta al livello del sito trattato.

Limiti: Alto rischio di performance e detection bias.

Bilancio beneficio/danno: 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.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento palliativo efficace nelle lesioni ossee metastatiche (6-7)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 52. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi polmonari la radioterapia è efficace nel controllo di malattia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Sebbene la chirurgia sia stata storicamente la modalità primaria utilizzata per l'ablazione delle metastasi, sono ora disponibili modalità più nuove e meno invasive, inclusa la radioterapia ablativa stereotassica (SABR). In pazienti selezionati con malattia oligometastatica in sede polmonare, non suscettibili di chirurgia, può infatti trovare indicazione un trattamento radioterapico stereotassico (8-9). In uno studio retrospettivo a singolo braccio che ha incluso 26 pazienti per un totale di 59 lesioni polmonari da tumore coloretale, Filippi et al. hanno dimostrato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia di un approccio stereotassico ablativo a carico della malattia metastatica polmonare, con tassi di sopravvivenza globale mediana di 46 mesi ed un ottimo controllo locale di malattia (8). Inoltre, lo studio retrospettivo di Agolli et al. (9) ha confermato, su un campione complessivo di 44 pazienti affetti da metastasi polmonari non operabili da tumore coloretale, l'efficacia di questo approccio terapeutico, con una mediana di sopravvivenza di 38 mesi (IC95% 26,4-49,6), con tassi di OS a 1, 2 e 3 anni dell'82,8%, 67,7% e 50,8%, rispettivamente. La PFS mediana è stata di 10 mesi (IC95% 7,3-12,7), mentre il dato attuariale a 1, 2 e 3 anni è stato rispettivamente del 40,7%, 20,3% e del 16,2%.

Lo studio randomizzato di fase II SABR-COMET (10) ha arruolato pazienti con malattia primaria controllata e 1-5 metastasi suscettibili di trattamento stereotassico. I pazienti sono stati randomizzati ad eseguire lo standard-of-care (braccio 1) oppure lo standard-of-care più la SABR (braccio 2). L'endpoint primario è stato l'overall survival (OS), l'endpoint secondario la progression-free survival (PFS), la tossicità e la qualità di vita (QOL).

Con un follow-up mediano di 51 mesi la OS a 5 anni è stata di 17,7% nel braccio 1 (IC95% 6-34%) vs 42,3% nel braccio 2 (IC95% 28-56%; stratified log-rank p=5,006). La PFS a 5 anni non è stata raggiunta nel braccio 1 (3,2%; IC95% 0-14% a 4 anni with last patient censored) e 17,3% nel braccio 2 (IC95% 8-30%; p=5,001). La percentuale di eventi avversi maggiori di G2 è stata del 9% (3 su 33 pazienti) nel braccio di controllo e del 29% (19 su 66 pazienti) nel braccio SABR (p=5,03). Inoltre la SABR non ha evidenziato un effetto detrimentalmente sulla QoL.

Limiti: Alto rischio di bias.

Bilancio beneficio/danno: Il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno a favore della radioterapia stereotassica corporea, in eventuale associazione a trattamenti sistemici, con intento ablativo o citoreducente nei pazienti con evidenza di metastasi polmonari limitate.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La radioterapia stereotassica corporea può essere presa in considerazione, in eventuale associazione ai trattamenti sistemici, con intento ablativo o citoreducente per migliorare il controllo di malattia nei pazienti con evidenza di metastasi polmonari (8-10)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 53. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi linfonodali la radioterapia è efficace nel controllo di malattia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

I linfonodi sono una sede comune di metastasi da diversi tumori primari. La diagnosi di metastasi linfonodali è stata per lungo tempo considerata un segno distintivo di una malattia diffusa e di conseguenza la terapia sistemica è stata considerata il trattamento di scelta. Tuttavia, oligometastasi linfonodali persistenti isolate non sono un evento infrequente. In questi casi, le metastasi rappresentano l'unica manifestazione della malattia e la radioterapia stereotassica (SBRT) potrebbe essere considerata un trattamento ablativo efficace con alte probabilità di guarigione. Rispetto alla resezione chirurgica, la SBRT è un'opzione non invasiva nei pazienti

con metastasi linfonodali localizzate in distretti ad alto rischio di complicanze chirurgiche (ad es. area retroperitoneale, regione pelvica).

Per quanto riguarda le secondarietà linfonodali da tumore coloretale, una serie recente pubblicata da Franzese et al. (11) ha valutato i risultati oncologici di pazienti oligometastatici affetti da un massimo di 5 localizzazioni di malattia e trattati sui linfonodi. In questa coorte, circa il 21% dei pazienti era affetto da un tumore primitivo coloretale. I tassi di controllo locale ad 1 e 2 anni per questi pazienti sono stati pari all'87,2% (IC95% 82,8-90,6) e 76,8% (IC95% 70,7-81,8). I tassi di controllo linfonodale locoregionale 70,9% e 57,6% agli stessi timepoints.

Il profilo di tossicità riportato sottolinea un basso rischio di complicanze ed eventi avversi acuti (1 caso di tossicità gastrointestinale G3).

Limiti: Sono state rilevate le seguenti limitazioni: trattasi di studi retrospettivi su un limitato numero di pazienti.

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La radioterapia corporea può essere utilizzata, in associazione o meno ai trattamenti sistemici, con intento ablativo o citoreducente, per migliorare il controllo di malattia nei pazienti con malattia metastatica linfonodale (11)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

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. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2):256-66.
3. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 55:594e605.
4. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy e a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R CollRadiol).* 2003; 15:345e352.

5. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007; 25:1423e1436.
6. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol.* 2012; 24:112-24.
7. Rich SE, Chow R, Raman S. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiotherapy and oncology.* 2018.
8. Filippi AR, Badellino S, Ceccarelli M, et al. Stereotactic ablative radiation therapy as first local therapy for lung oligometastases from colorectal cancer: a single-institution cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 91:524-9.
9. 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.
10. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomized, phase 2, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2019; 393:2051-8.
11. Franzese C, Badalamenti M, Comito T, et al. Assessing the role of stereotactic body radiation therapy in a large cohort of patients with lymph node oligometastases: does it affect systemic treatment's intensification? *Radiother Oncol.* 2020; 150:184-90.

11. Cure palliative

Il seguente quesito relativo alle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

Quesito 54. Nei pazienti affetti da neoplasia avanzata/metastatica è raccomandabile l'integrazione di cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al solo "practice model"?

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti affetti da neoplasia avanzata/metastatica è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"	<p>Forte a favore (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Condizionata a favore (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>
COI: nessun conflitto dichiarato		

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

12. Ruolo della nutrizione

Quesito 55. Nel paziente candidato a intervento chirurgico per carcinoma del colon (locale o metastatico) è indicata l'immunonutrizione perioperatoria?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica e metanalisi è stata condotta da Adiamah et al. e pubblicata nel 2019 (1), con l'obiettivo di valutare il ruolo dell'immunonutrizione preoperatoria (almeno 3 giorni prima della chirurgia) rispetto alla normale dieta. Sono stati inclusi 16 RCT per un totale di 1387 pazienti di almeno 18 anni d'età e candidati a chirurgia per neoplasia gastrointestinale. Gli esiti valutati erano il tasso di complicanze infettive postoperatorie, la durata del ricovero ospedaliero e la mortalità. In tutti gli studi inclusi, l'intervento era caratterizzato da immunonutrizione a base del prodotto "Impact", contenente ω 3, arginina e nucleotidi.

I risultati hanno mostrato un tasso di complicanze infettive postoperatorie minore nel gruppo d'intervento (OR 0,52; IC 0,38-0,71), lunghezza del ricovero a favore dell'intervento (MD -1,57; IC da -2,48 a -0,66) e mortalità indifferente nei 2 gruppi (OR 0,55; IC 0,18-1,68).

Nel 2020 è stata inoltre pubblicata una network metanalisi da Jiang et al. (2) condotta con il medesimo obiettivo. Sono stati inclusi 12 studi, per un totale di 1032 pazienti candidati a chirurgia gastrointestinale. L'intervento in questo caso poteva comprendere anche un'immunonutrizione attiva diversa da supplementi a base di glutammine, n-3 PUFA, arginina. Per quanto riguarda il tempo di ospedalizzazione, è emerso un vantaggio per il gruppo di intervento con glutammina rispetto al non intervento e rispetto al controllo con arginina (OR -3,91 [IC95% da -6,3 a -1,69] e OR -3,28 [IC95% da -6,31 a -0,45] rispettivamente). Invece l'immunonutrizione a base di n-3 PUFA ha mostrato un tempo di ospedalizzazione superiore alla nutrizione standard (OR -3,49; IC95% da -5,96 a -1). Sull'incidenza di complicanze infettive solo l'immunonutrizione a base di arginina sembra avere un effetto positivo (OR 0,43; IC 0,17-0,95); l'immunonutrizione a base di glutammina sembra ridurre le complicanze non infettive rispetto a quella a base di arginina, a base di n-3 PUFA e rispetto alla nutrizione standard (rispettivamente OR 0,08 [IC95% 0-0,99]; OR 0,05 [IC95% 0-0,83]; OR 0,07 [IC95% 0-0,78]).

Limiti: La maggior parte degli studi inclusi non ha riportato informazioni sulla random sequence generation e sul mascheramento dei partecipanti allo studio (selection performance e detection bias); gli studi inclusi sono tutti di piccole dimensioni con un numero di eventi complessivo basso e un ampio intervallo di confidenza, soprattutto per la network metanalisi (rischio di imprecisione); il funnel plot della metanalisi mostra la presenza di publication bias.

Bilancio beneficio/danno: Dalle evidenze incluse, l'immunonutrizione preoperatoria sembra avere un effetto positivo sul tasso di complicanze infettive postoperatorie e sulla durata dell'ospedalizzazione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nel paziente candidato a intervento chirurgico per carcinoma del colon (locale o metastatico) l'immunonutrizione perioperatoria può essere presa in considerazione (1-2)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 56. Nei pazienti con carcinoma del colon è indicata la valutazione della composizione corporea in corso di terapia attiva oncologica sistemica (adiuvante e per malattia avanzata)?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Tre studi osservazionali sono stati considerati per rispondere a questo quesito: lo studio di Sinicrope et al., lo studio di Abdel-Rahman et al. e lo studio di Lee et al (3-5). Il primo è un'analisi combinata con dati provenienti dal database dell'Adjuvant Colon Cancer Endpoints Group (ACCENT), contenente informazioni su pazienti arruolati in 21 RCT sull'utilizzo di terapia adiuvante a base di 5-FU nel Nord America e in Europa, per un totale di 25.291 pazienti; il secondo è un'analisi combinata di 5 trial clinici che hanno valutato regimi a base di 5-FU come terapia di I linea, i dati dei quali sono stati ricavati dal database Project Data Sphere per un totale di 3155 pazienti; il terzo è una post-hoc analysis di un RCT (AVANT trial) per un totale di 3349 pazienti. Lo studio di Sinicrope et al. includeva pazienti affetti da neoplasia del colon operati e in stadio TNM II-III, invece gli altri 2 studi includevano pazienti affetti da neoplasia del colon metastatica. Tutti e 3 gli studi

avevano come obiettivo quello di investigare il ruolo della valutazione del BMI rispetto alla non valutazione, all'eventuale suo valore prognostico e predittivo, al suo effetto sulla tossicità ed efficacia della chemioterapia. Dal primo studio è emerso che i pazienti sottopeso hanno un time-to-recurrence (TTR), una disease-free-survival (DFS) e una overall survival (OS) inferiori rispetto ai pazienti normopeso (rispettivamente HR 1,13 [IC95% 1,04-1,24]; HR 1,18 [IC95% 1,09-1,28]; HR 1,21 [IC95% 1,11-1,32]). I pazienti obesi hanno una OS inferiore rispetto ai pazienti normopeso (HR 1,10; IC95% 1,04-1,17), sia che siano obesi di classe I (HR 1,10; IC95% 1,02-1,18), sia di classe II e III (HR 1,11; IC95% 1-1,23).

Dal secondo studio è emerso che un BMI alto è associato a più alta incidenza di nausea e vomito di qualsiasi grado (OR 1,025; IC95% 1,009-1,042) e neuropatia periferica (OR 1,018; IC95% 1,001-1,034). Un BMI basso è associato a una più alta incidenza di anemia di qualsiasi grado (OR 0,975; IC95% 0,956-0,995), neutropenia di qualsiasi grado (OR 0,983; IC95% 0,968-0,999) e neutropenia di alto grado (OR 0,962; IC95% 0,945-0,979). I pazienti con BMI >25 hanno una migliore sopravvivenza (HR 0,854; IC95% 0,769-0,949) rispetto ai pazienti con BMI <25 e questo si conferma anche per i pazienti obesi rispetto ai pazienti normopeso e sottopeso (HR 0,82 [IC95% 0,73-0,94] e HR 0,72 [IC95% 0,50-0,93] rispettivamente). Stesso dicasi per la progression-free-survival (PFS): BMI >25 (HR 0,90; IC95% 0,82-0,98). I pazienti obesi hanno una migliore PFS rispetto ai pazienti normopeso (HR 0,83; IC95% 0,74-0,94) e ai pazienti sottopeso (HR 0,72; IC95% 0,55-0,95).

Il terzo studio ha invece mostrato che il cambiamento del BMI non ha influito sulla DFS: la diminuzione del BMI di 2 punti (HR 0,97; IC95% 0,6-1,37), l'aumento di 2 punti (HR 1; IC95% 0,82-1,23).

Limiti: Disegno di studio, popolazione eterogenea tra gli studi.

Bilancio beneficio/danno: La valutazione del BMI sembra avere un ruolo nel predire l'efficacia e la tollerabilità della chemioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma del colon la valutazione della composizione corporea in corso di terapia attiva oncologica sistemica (adiuvante e per malattia avanzata) può essere presa in considerazione (3-5)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Quesito 57. Nei pazienti con carcinoma coloretale in follow-up dopo terapia adiuvante è indicato il rispetto delle raccomandazioni del WCRF?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica e metanalisi della Cochrane pubblicata nel 2019 (6) ha individuato un solo RCT, per un totale di 3107 pazienti lungoviventi, in grado di valutare il confronto tra un intervento dietetico specifico rispetto al non intervento sulla mortalità e l'insorgenza di seconde neoplasie. Lo studio in questione non ha mostrato alcuna differenza tra i due gruppi, né in mortalità (HR 0,98; IC95% 0,77-1,23), né in insorgenza di secondi tumori (RR 0,99; IC95% 0,84-1,15).

Limiti: Rischio di imprecisione per intervalli di confidenza ampi; indirectness considerato che lo studio ha incluso solo pazienti lungosopravviventi.

Bilancio beneficio/danno: Nonostante le evidenze non mostrino alcun beneficio in termini di mortalità ed insorgenza di seconde neoplasie, il panel ritiene che le raccomandazioni del WCRF possono essere seguite nei pazienti in follow-up dopo terapia adiuvante, e che sia necessaria ulteriore ricerca in merito, considerato che le evidenze al momento sono estremamente limitate.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con carcinoma del colon-retto in follow-up dopo terapia adiuvante, il rispetto delle raccomandazioni del WCRF può essere preso in considerazione (6)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Adiamah A, Skořepa P, Weimann A, et al. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2019; 270(2):247-56.
- Jiang XH, Chen XJ, Wang XY, et al. Optimal nutrition formulas for patients undergoing surgery for colorectal cancer: a bayesian network analysis. *Nutr Cancer.* 2021; 73(5):775-84.
- Abdel-Rahman O. Effect of body mass index on 5-FU-Based chemotherapy toxicity and efficacy among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of 5 randomized trials. *Clin Colorectal Cancer.* 2019; 18(4):e385-93.
- Dae-Won Lee, Sooyoung Cho, Aesun Shin, et al. Body mass index and body weight change during adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: results from the AVANT trial. *Sci Rep.* 2020; 10(1):19467.
- 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(8):1528-36.
- Burden S, Jones DJ, Sremanakova J, et al. Dietary interventions for adult cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 11:CD011287.



Appendice 1: Evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)



Author(s): MC

Date: 23/06/2019

Question: 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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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 ^a	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:

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
<ul style="list-style-type: none"> <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 le prospettive di tutti i pazienti e non solo di quelli ad alto rischio. (Hunter 2017)</p>	

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI

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

RICERCA DELLE PROVE

		Anticipated absolute effects* (95% CI)			
	Risk with no screening	Risk with screening universale della sindrome di Lynch mediante ricerca del deficit del MMR sul tessuto tumorale	OR	95% CI	Study population
CRC incidence in LS	36 per 100 (5 to 23)	11 per 100	OR 0.22	(0.09 to 0.53)	1105 (4 observational studies) ^a
CRC-related mortality in LS	5 per 100 (0 to 3)	1 per 100	OR 0.14	(0.04 to 0.46)	761 (3 observational studies) ^e

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

- 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, 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.
- e. Jarvinen 2000, Arrigoni 2005, Stupart 2009

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"/> Variano <input checked="" type="radio"/> Non so 	<p>Non sono state trovate prove per quanto riguarda la safety dello screening universale rispetto a nessuno screening nei pazienti con diagnosi di CRC</p>	<p>11/13 vota non so; 1/13 irrilevante; 1 assente</p> <p>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.</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 qualità delle prove è stata giudicata bassa a causa del problema di rischio di bias, indirectness e eterogeneità dei risultati</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 	<p>Non è stata trovata alcuna evidenza</p>	<p>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.</p>

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI

- È in favore del confronto
- Probabilmente è in favore del confronto
- 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

RICERCA DELLE PROVE

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.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

- Costi elevati
- Costi moderati
- Costi e risparmi irrilevanti**
- Risparmi moderati
- Risparmi elevati
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

Non è stata trovata alcuna evidenza circa la stima delle risorse necessarie per l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel stima che il costo derivante dell'applicazione ed implementazione dello screening universale della LS (costo diretto dell'analisi di immunostochimica, 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

- Molto bassa
- Bassa
- Moderata**
- Alta
- Nessuno studio incluso

RICERCA DELLE PROVE

la qualità delle valutazioni economiche incluse era buona e tutti hanno ottenuto un punteggio superiore a 80 secondo la checklist QHES.
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.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

nessuna

Costo-efficacia

L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI

- 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

RICERCA DELLE PROVE

Non è stata trovata alcuna evidenza

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI

- Riduce l'equità
- Probabilmente riduce l'equità
- Probabilmente nessun impatto
- Probabilmente migliora l'equità**
- Migliora l'equità
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

- No
- Probabilmente no
- **Probabilmente si**
- Si
- Varia
- Non so

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.

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%).

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 0,53, 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.

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.

Fattibilità

È fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI

- No
- Probabilmente no
- **Probabilmente si**
- Si
- Varia
- Non so

RICERCA DELLE PROVE

L'analisi di Bellcross 2012 ha esplorato le questioni relative all'implementazione dello screening universale.

Argomenti contro l'implementazione dello screening LS universale sono:

- 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

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.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

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

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

Autore/i: MC

Domanda: La chemioterapia perioperatoria rispetto a alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante in pazienti con carcinoma del colon T3-T4 N0-2 senza occlusione

Setting: inpatients

Bibliografia: Davey MG, Amir AH, Ryan OK, Donnelly M, Donlon NE, Regan M, Meshkat B, Nugent E, Joyce M, Hogan AM. Evaluating the oncological safety of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced colon carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials and propensity-matched studies. *Int J Colorectal Dis.* 2023 Jul 11;38(1):193 Morton D, Seymour M, Magill L et al (2023) Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 1(8):1541–1552 Hu H, Huang M, Li Y et al (2022) Perioperative chemotherapy with mFOLFOX6 or CAPOX for patients with locally advanced colon cancer (OPTICAL): a multicenter, randomized, phase 3 trial. *J Clinical Oncol* 40(16_suppl):3500 Karoui M, Rullier A, Piessen G et al (2020) Perioperative FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 plus cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a phase II multicenter randomized controlled trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 271(4):637–645 (2003) Results of a randomized trial with or without 5-FU-based preoperative chemotherapy followed by postoperative chemotherapy in resected colon and rectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 33(6):288–96; Jensen 2023 ASCO Annual Meeting, abstract.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la chemioterapia perioperatoria	alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival												
5	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	non importante	nessuno	1598 partecipanti	1259 partecipanti	HR 0.77 (0.61 a 0.97) [Overall survival]	94 meno per 1.000 (da 179 meno a 11 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
							-	75.5%		94 meno per 1.000 (da 179 meno a 11 meno)		
Disease-free survival												
5	studi randomizzati	serio ^b	serio ^c	non importante	non importante	nessuno	1598 partecipanti	1259 partecipanti	HR 0.82 (0.58 a 1.15) [Disease-free survival]	68 meno per 1.000 (da 194 meno a 43 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
							-	79.5%		68 meno per 1.000 (da 194 meno a 43 più)		
Tasso di resezione completa												
3	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	825/876 (94.2%)	486/528 (92.0%)	RR 1.02 (0.99 a 1.05)	18 più per 1.000 (da 9 meno a 46 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Complicazioni post-operatorie												
3	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^e	serio ^f	nessuno	85/1183 (7.2%)	80/886 (9.0%)	RR 0.90 (0.67 a 1.22)	9 meno per 1.000 (da 30 meno a 20 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
Mortalità 30-60 gg												
3	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^g	molto serio ^g	nessuno	6/1183 (0.5%)	6/886 (0.7%)	RR 0.77 (0.24 a 2.41)	2 meno per 1.000 (da 5 meno a 10 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Lo studio di Hu e Jensen 2023 sono abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias
- b. Alto rischio di performance e detection bias. Inoltre, lo studio di Hu è un abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias
- c. I-quadro 63%
- d. Alto rischio di performance bias
- e. Non è stato possibile scorporare il dato dai pazienti con tumore del retto
- f. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 300
- g. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 100

QUESITO

Dovrebbe la chemioterapia perioperatoria vs alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante essere utilizzato per pazienti con carcinoma del colon T3-T4 N0-2 senza occlusione?

POPULATION:	Pazienti con carcinoma del colon T3-T4 N0-2 senza occlusione
INTERVENTION:	La chemioterapia perioperatoria
COMPARISON:	Alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Disease-free survival; Tasso di resezione completa; Complicazioni post-operatorie; Mortalità 30-60 gg
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	

CONFLICT OF INTERESTS:

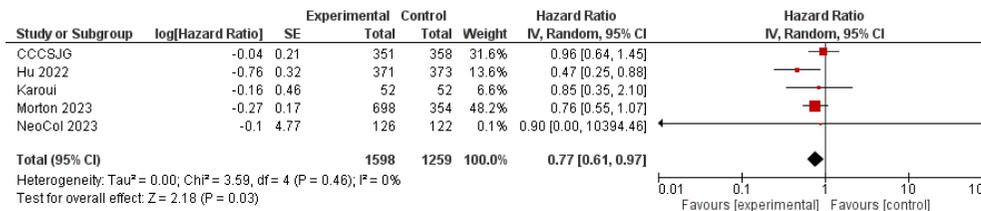
VALUTAZIONE

Problem																					
Is the problem a priority?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 																					
Desirable effects																					
How substantial are the desirable anticipated effects?																					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023.</p> <p>Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 10 full-text.</p> <p>Di questi, è stata selezionata la revisione sistematica di Davey 2023 e l'abstract dello studio NeoCol presentato ad ASCO 2023.</p>																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante</th> <th>Rischio con la chemioterapia perioperatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Alta</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante	Rischio con la chemioterapia perioperatoria		Alta									
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti											
	Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante	Rischio con la chemioterapia perioperatoria																			
	Alta																				

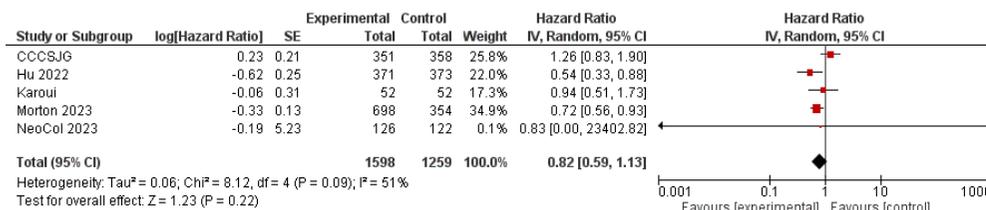
Overall survival	755 per 1.000	661 per 1.000 (576 a 744)	HR 0.77 (0.61 a 0.97) [Overall survival]	2857 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a
Disease-free survival	Alta		HR 0.82 (0.58 a 1.15) [Disease-free survival]	2857 (5 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{b,c}
	795 per 1.000	727 per 1.000 (601 a 838)			
Tasso di resezione completa	Popolazione in studio		RR 1.02 (0.99 a 1.05)	1404 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^d
	920 per 1.000	939 per 1.000 (911 a 966)			

- a. Lo studio di Hu e Jensen 2023 sono abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias
- b. I-quadro 63%
- c. Alto rischio di performance e detection bias. Inoltre, lo studio di Hu è un abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias
- d. Alto rischio di performance bias

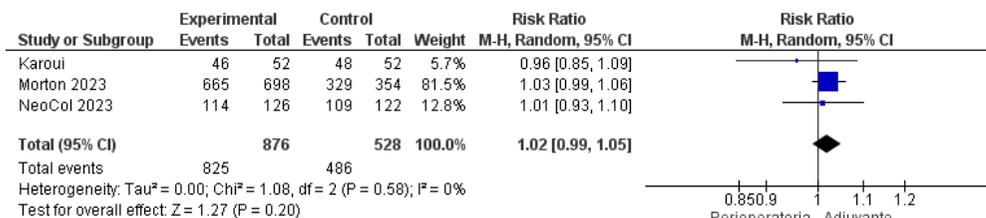
OVERALL SURVIVAL



DISEASE FREE SURVIVAL

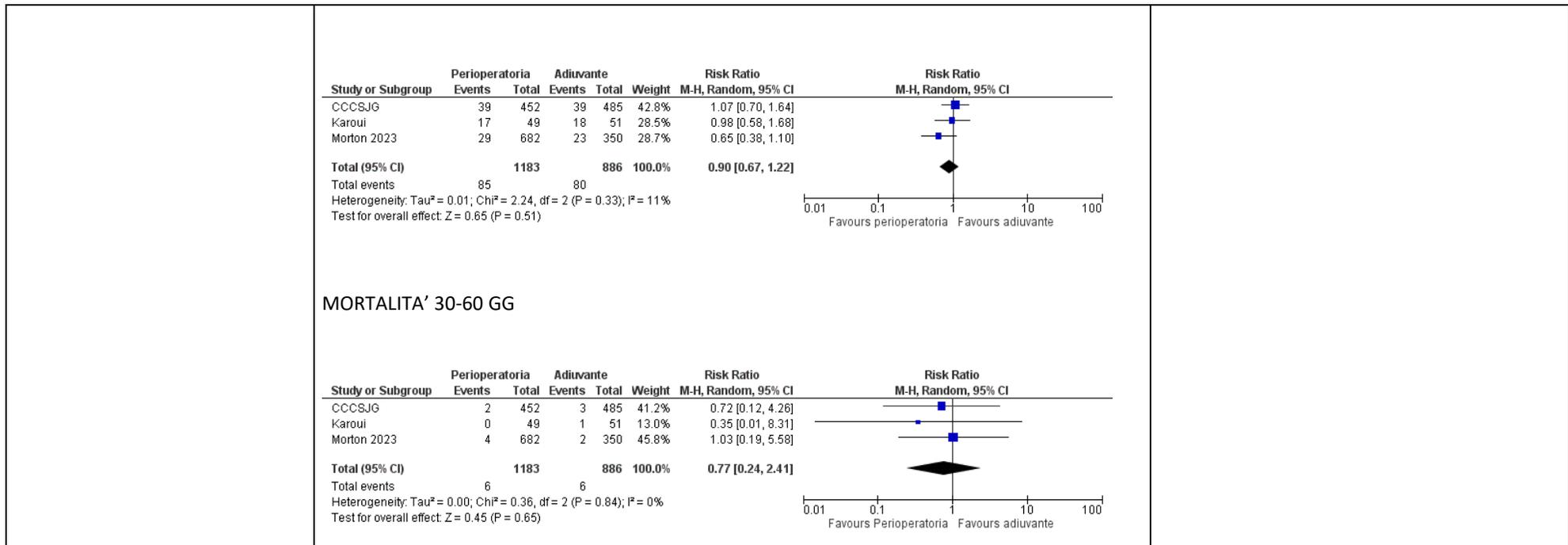


TASSO RESEZIONE COMPLETA



Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 10 full-text. Di questi, è stata selezionata la revisione sistematica di Davey 2023.</p> <table border="1" data-bbox="528 579 1565 1061"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante</th> <th>Rischio con la chemioterapia perioperatoria</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Complicazioni post-operatorie</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.90 (0.67 a 1.22)</td> <td rowspan="2">2069 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Molto bassa^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>90 per 1.000</td> <td>81 per 1.000 (60 a 110)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Mortalità 30-60 gg</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.77 (0.24 a 2.41)</td> <td rowspan="2">2069 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Molto bassa^{b,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>7 per 1.000</td> <td>5 per 1.000 (2 a 16)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 300 b. Non è stato possibile scorporare il dato dai pazienti con tumore del retto c. Alto rischio di performance e detection bias. Inoltre, lo studio di Hu è un abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias d. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 100</p> <p>COMPLICAZIONI POST_OPERATORIE</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante	Rischio con la chemioterapia perioperatoria	Complicazioni post-operatorie	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.67 a 1.22)	2069 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}		90 per 1.000	81 per 1.000 (60 a 110)	Mortalità 30-60 gg	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.24 a 2.41)	2069 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{b,d}		7 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 16)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante	Rischio con la chemioterapia perioperatoria																											
Complicazioni post-operatorie	Popolazione in studio		RR 0.90 (0.67 a 1.22)	2069 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}																								
	90 per 1.000	81 per 1.000 (60 a 110)																											
Mortalità 30-60 gg	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.24 a 2.41)	2069 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{b,d}																								
	7 per 1.000	5 per 1.000 (2 a 16)																											



Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza globale delle prove è stata giudicata BASSA per imprecisione e alto rischio di performance e detection bias.</p>	

Values																				
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																				
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e0e0e0;">Esiti</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Importanza</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Certeza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕⊕⊕ Alta^a</td> </tr> <tr> <td>Disease-free survival</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td>Tasso di resezione completa</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^d</td> </tr> <tr> <td>Complicazioni post-operatorie</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{e,f}</td> </tr> <tr> <td>Mortalità 30-60 gg</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{f,g}</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)	Overall survival	CRITICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a	Disease-free survival	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}	Tasso di resezione completa	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^d	Complicazioni post-operatorie	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{e,f}	Mortalità 30-60 gg	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{f,g}	
	Esiti	Importanza	Certeza delle prove (GRADE)																	
	Overall survival	CRITICO	⊕⊕⊕⊕ Alta ^a																	
	Disease-free survival	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}																	
	Tasso di resezione completa	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^d																	
	Complicazioni post-operatorie	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{e,f}																	
	Mortalità 30-60 gg	IMPORTANTE	⊕○○○ Molto bassa ^{f,g}																	
	<p>a. Lo studio di Hu è un abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias</p> <p>b. I-quadro 63%</p> <p>c. Alto rischio di performance e detection bias. Inoltre, lo studio di Hu è un abstract e non è stato possibile valutarne il rischio di bias</p> <p>d. Alto rischio di performance bias</p> <p>e. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 300</p> <p>f. Non è stato possibile scorporare il dato dai pazienti con tumore del retto</p> <p>g. Ampi intervalli di confidenza. Numero di eventi inferiore a 100</p>																			

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel ha giudicato come probabilmente non vi sia differenza in termini di accesso a chemioterapia perioperatoria rispetto al trattamento chemioterapia post-operatoria a livello nazionale.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel ha giudicato che il trattamento perioperatorio sia probabilmente accettabile da tutti gli stakeholders

○ Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel ha giudicato che il trattamento perioperatorio sia probabilmente fattibile.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

GIUDIZI							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con carcinoma del colon T3-T4 N0-2 senza occlusione una chemioterapia perioperatoria può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante (condizionata a favore)

Justification

Si deve tener conto dei limiti delle prove, della difficoltà stadiazione basale, la presenza di endpoint “surrogati”, l’assenza di stratificazione di outcomes per i pts con MSI instabili. La scelta del trattamento perioperatorio va considerato dopo discussione con team multidisciplinare.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

Autore/i: Marta Monteforte

QUESITO: Chemioterapia adiuvante rispetto a nessuna chemio adiuvante in pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	chemioterapia adiuvante	nessuna chemio adiuvante	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
15 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	serio ^a	serio ^b	non importante	nessuno	164/708 (23.2%)	240/841 (28.5%)	HR 0.60 (0.39 a 0.94)	103 meno per 1.000 (da 163 meno a 15 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO

Disease Free Survival

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	chemioterapia adiuvante	nessuna chemio adiuvante	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	79/447 (17.7%)	73/409 (17.8%)	HR 0.75 (0.49 a 1.12)	41 meno per 1.000 (da 87 meno a 19 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

- a. Abbassata per eterogeneità (I²=71%)
- b. Popolazione mista (Stadio II e III) in quasi tutti gli studi inclusi

References

1. Elizabeth M Webber, Tia L Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015.
2. Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grulich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. Molecular Oncology; 2020.

QUESITO:

Dovrebbe la chemioterapia adiuvante vs nessuna chemio adiuvante essere utilizzato per pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II?

POPULATION:

Pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II

INTERVENTION:	Chemioterapia adiuvante
COMPARISON:	Nessuna chemioadiuvante
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

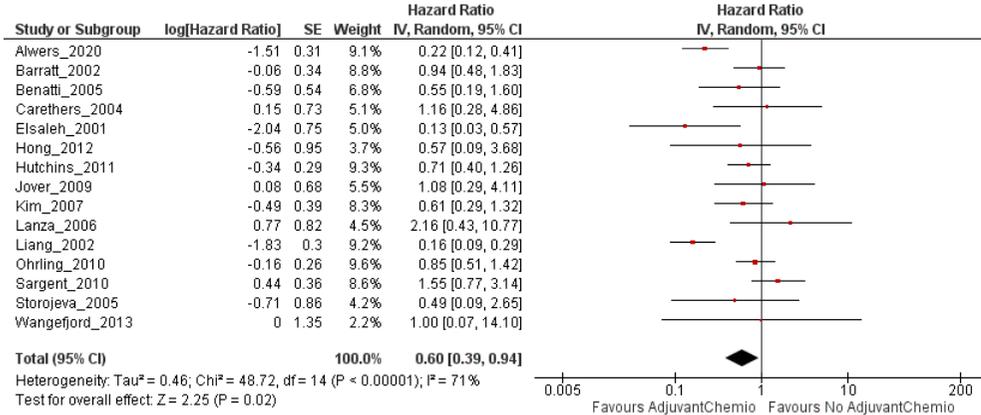
Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 229 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 2 lavori.</p> <p>Il primo di questi è una Revisione sistematica e metanalisi di Webber del 2015. All'interno di quest'ultima sono stati inclusi 14 studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di circa 8480 pazienti con tumore del colon-retto in stadio II/III e con MSI status.</p>	

Il secondo lavoro è uno studio retrospettivo di Alwers del 2020 che include 1010 pazienti con diagnosi confermata di CRC in stadio II/ III e MSI status.

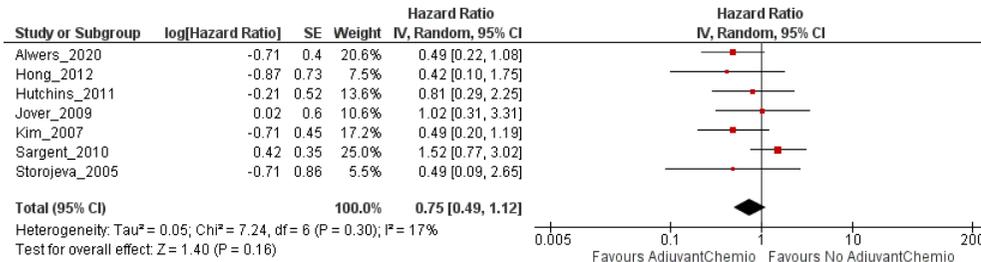
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante				
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.60 (0.39 a 0.94)	1549 (15 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe avere un effetto in termini di sopravvivenza globale
	285 per 1.000	183 per 1.000 (123 a 271)				
Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.75 (0.49 a 1.12)	856 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	In pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe non avere un effetto in termini di Disease Free Survival
	178 per 1.000	137 per 1.000 (92 a 198)				

1. Elizabeth M Webber, Tia L Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015.
 2. Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grüllich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. MolecularOncology; 2020.
- a. Popolazione mista (Stadio II e III) in quasi tutti gli studi inclusi
b. Abbassata per eterogeneità (I2=71%)

Overall Survival:



Disease Free Survival:



Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

Large
 Moderate
 Small
 Trivial
 Varies
 Don't know

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 229 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 2 lavori.

Il primo di questi è una Revisione sistematica e metanalisi di Webber del 2015. All'interno di quest'ultima sono stati inclusi 14 studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di circa 8480 pazienti con tumore del colon-retto in stadio II/III e con MSI status.

Il secondo lavoro è uno studio retrospettivo di Alwers del 2020 che include 1010 pazienti con diagnosi confermata di CRC in stadio II/ III e MSI status.

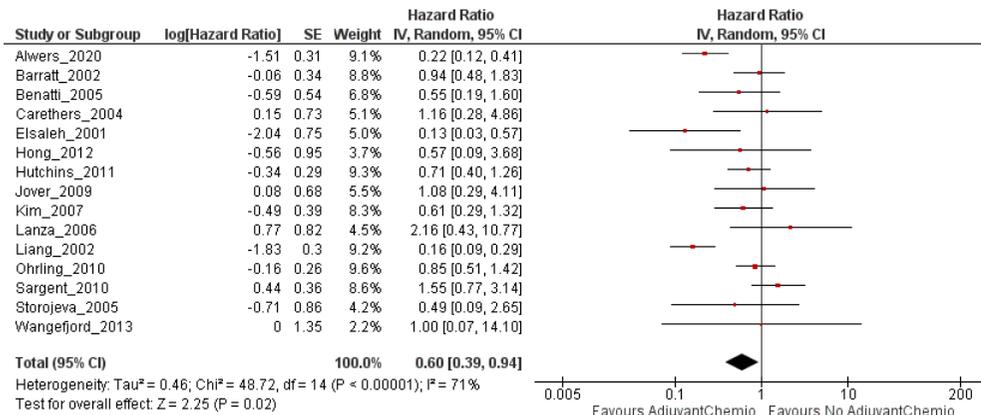
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante				
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.60 (0.39 a 0.94)	1549 (15 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe avere un effetto in termini di sopravvivenza globale
	285 per 1.000	183 per 1.000 (123 a 271)				
Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.75 (0.49 a 1.12)	856 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^a	In pazienti con MSI tumore del colon-retto in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe non avere un effetto in termini di Disease Free Survival
	178 per 1.000	137 per 1.000 (92 a 198)				

- Elizabeth M Webber, Tia L Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015.
- Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grüllich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after

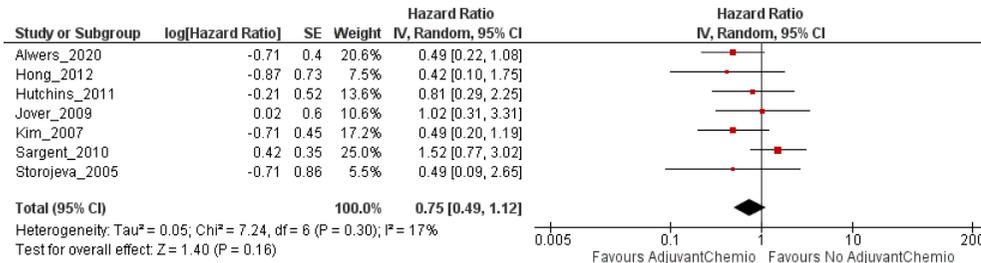
adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. *MolecularOncology*; 2020.

- a. Popolazione mista (Stadio II e III) in quasi tutti gli studi inclusi
- b. Abbassata per eterogeneità (I²=71%)

Overall Survival:



Disease Free Survival:



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per la tipologia di studi considerati, eterogeneità di alcuni risultati e per popolazione mista (Stadio II e III).	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	In pazienti con MSI CRC in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe avere un effetto in termini di sopravvivenza globale ma non in termini di Disease Free Survival.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

	GIUDIZI						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSI senza fattori di rischio può essere preso in considerazione come prima opzione un esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo

Autore/i: Marta Monteforte

Quesito: Chemioterapia adiuvante rispetto a nessuna chemio adiuvante in pazienti con MSS tumore del colon-retto in stadio II

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	chemioterapia adiuvante	nessuna chemio adiuvante	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival												
14 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	serio ^a	serio ^b	non importante	nessuno	1182/3981 (29.7%)	1594/3508 (45.4%)	HR 0.64 (0.54 a 0.77)	133 meno per 1.000 (da 175 meno a 82 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO
Disease Free Survival												
7 ^{1,2}	studi osservazionali	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	877/2983 (29.4%)	749/2248 (33.3%)	HR 0.64 (0.57 a 0.71)	105 meno per 1.000 (da 127 meno a 83 meno)	 MOLTO BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Spiegazioni

a. Abbassata di un livello per eterogeneità (I²=79%)

b. Popolazione mista (Stadio II e III)

References

- Elizabeth M Webber, Tia L. Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015.
- Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grüllich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. Molecular Oncology; 2020.

QUESITO

Dovrebbe la chemioterapia adiuvante vs nessuna chemio adiuvante essere utilizzato per pazienti con MSS tumore del colon-retto in stadio II?	
POPULATION:	Pazienti con MSS tumore del colon-retto in stadio II
INTERVENTION:	Chemioterapiaadiuvante
COMPARISON:	Nessuna chemio adiuvante
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease Free Survival
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

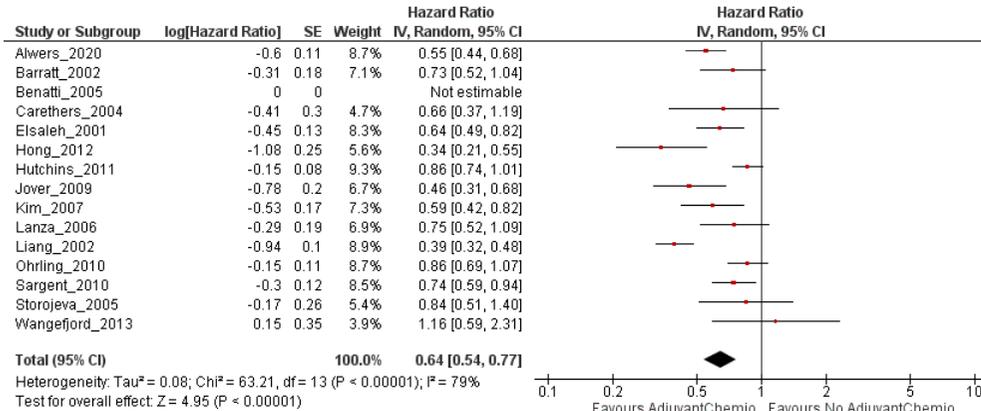
Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Desirable effects																														
How substantial are the desirable anticipated effects?																														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 229 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 2 lavori.</p> <p>Il primo di questi è una Revisione sistematica e metanalisi di Webber del 2015. All'interno di quest'ultima sono stati inclusi 14 studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di circa 8480 pazienti con tumore del colon-retto in stadio II/ III e con MSI status.</p> <p>Il secondo lavoro è uno studio retrospettivo di Alwers del 2020 che include 1010 pazienti con diagnosi confermata di CRC in stadio II/ III e MSI status.</p>																													
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessuna chemio adiuvante</th> <th>Rischio con chemioterapia adiuvante</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.64 (0.54 a 0.77)</td> <td rowspan="2">7489 (14 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b}</td> <td rowspan="2">In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale</td> </tr> <tr> <td>454 per 1.000</td> <td>321 per 1.000 (279 a 373)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease Free Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.64 (0.57 a 0.71)</td> <td rowspan="2">5231 (7 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^b</td> <td rowspan="2">In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival</td> </tr> <tr> <td>333 per 1.000</td> <td>228 per 1.000 (206 a 250)</td> </tr> </tbody> </table>		Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante	Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.54 a 0.77)	7489 (14 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale	454 per 1.000	321 per 1.000 (279 a 373)	Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.57 a 0.71)	5231 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^b	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival	333 per 1.000	228 per 1.000 (206 a 250)	
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
		Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante																											
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.54 a 0.77)	7489 (14 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale																								
	454 per 1.000	321 per 1.000 (279 a 373)																												
Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.57 a 0.71)	5231 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^b	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival																								
	333 per 1.000	228 per 1.000 (206 a 250)																												
<ol style="list-style-type: none"> 1. Elizabeth M Webber, Tia L Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015. 2. Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grüllich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after 																														

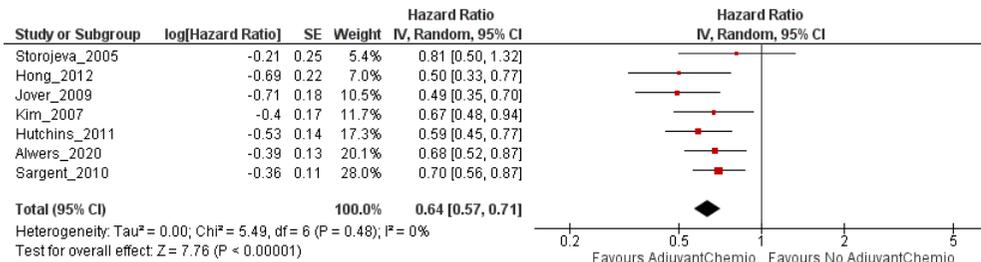
adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. *MolecularOncology*; 2020.

- a. Abbassata di un livello per eterogeneità (I2=79%)
- b. Popolazione mista (Stadio II e III)

Overall Survival:



Disease Free Survival:



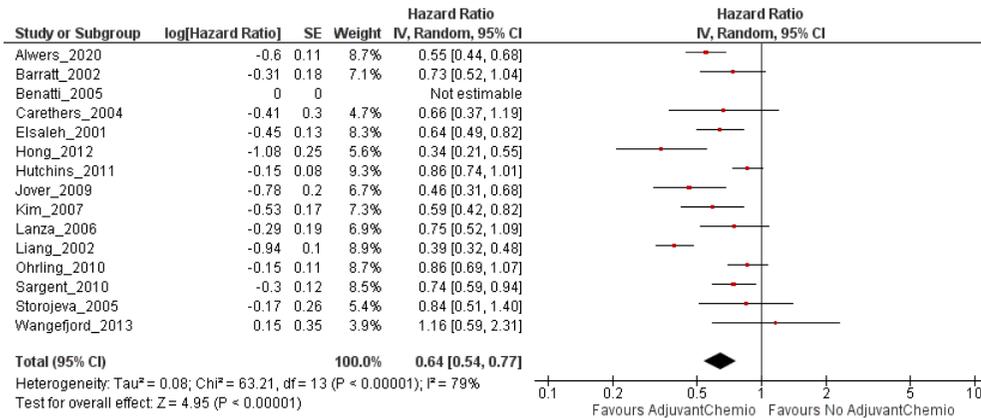
Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 229 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 2 lavori.</p> <p>Il primo di questi è una Revisione sistematica e metanalisi di Webber del 2015. All'interno di quest'ultima sono stati inclusi 14 studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di circa 8480 pazienti con tumore del colon-retto in stadio II/III e con MSI status.</p> <p>Il secondo lavoro è uno studio retrospettivo di Alwers del 2020 che include 1010 pazienti con diagnosi confermata di CRC in stadio II/III e MSI status.</p> <table border="1" data-bbox="528 671 1563 1206"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessuna chemio adiuvante</th> <th>Rischio con chemioterapia adiuvante</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.64 (0.54 a 0.77)</td> <td rowspan="2">7489 (14 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b}</td> <td rowspan="2">In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale</td> </tr> <tr> <td>454 per 1.000</td> <td>321 per 1.000 (279 a 373)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease Free Survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.64 (0.57 a 0.71)</td> <td rowspan="2">5231 (7 studi osservazionali)^{1,2}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^b</td> <td rowspan="2">In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival</td> </tr> <tr> <td>333 per 1.000</td> <td>228 per 1.000 (206 a 250)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Elizabeth M Webber, Tia L Kauffman, Elizabeth O'Connor and Katrina AB Goddard. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015.</p> <p>2. Elizabeth Alwers, Lina Jansen Hendrik Bläker Matthias Kloor Katrin E Tagscherer Wilfried Roth Daniel Boakye Esther Herpel Carsten Grüllich Jenny Chang-Claude Hermann Brenner Michael Hoffmeister. Microsatellite instability and survival after</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante	Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.54 a 0.77)	7489 (14 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale	454 per 1.000	321 per 1.000 (279 a 373)	Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.57 a 0.71)	5231 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^b	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival	333 per 1.000	228 per 1.000 (206 a 250)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con nessuna chemio adiuvante	Rischio con chemioterapia adiuvante																											
Overall Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.54 a 0.77)	7489 (14 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b}	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di sopravvivenza globale																							
	454 per 1.000	321 per 1.000 (279 a 373)																											
Disease Free Survival	Popolazione in studio		HR 0.64 (0.57 a 0.71)	5231 (7 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ MOLTO BASSA ^b	In pazienti con MSS CRC in stadio II/III, la chemioterapia adiuvante può avere un effetto in termini di Disease Free Survival																							
	333 per 1.000	228 per 1.000 (206 a 250)																											

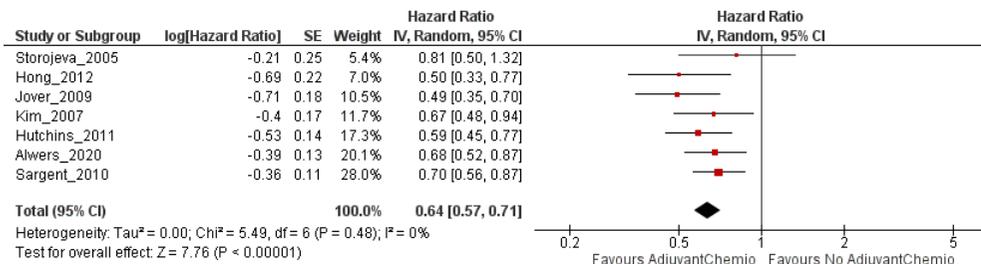
adjuvant chemotherapy among stage II and III colon cancer patients: results from a population-based study. *MolecularOncology*; 2020.

- a. Abbassata di un livello per eterogeneità (I2=79%)
- b. Popolazione mista (Stadio II e III)

Overall Survival:



Disease Free Survival:



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per la tipologia di studi considerati, eterogeneità di alcuni risultati e per popolazione mista (Stadio II e III).</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>In pazienti con MSS CRC in stadio II, la chemioterapia adiuvante potrebbe avere un effetto in termini di sopravvivenza globale ed anche in termini di Disease Free Survival.</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

	GIUDIZI						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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



CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSS senza fattori di rischio può essere presa in considerazione come prima opzione una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine

Autore/i: ACT

Quesito: Può essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi rispetto a vs FOLFOX per 6 mesi in pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio

Setting: inpatients

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi	vs FOLFOX per 6 mesi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall survival - non riportato

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi	vs FOLFOX per 6 mesi	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Disease free survival (follow up: mediana 60.2 mesi)												
1 ^{1a}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	129/606 (21.3%)	91/621 (14.7%)	HR 1.41 (1.08 a 1.84)	5 più per 100 (da 1 più a 11 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Any AE (follow up: mediana 36 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	Serio ^d	nessuno	10/40 (25.0%)	18/42 (42.9%)	RR 0.58 (0.30 a 1.10)	18 meno per 100 (da 30 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ Molto Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- I risultati provengono da una pooled analysis di 4 RCTs
- La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per indirectness poiché la popolazione in esame è esclusivamente giapponese.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per Optimal Information Size (OIS) non raggiunta.

References

- Iveson, T. J., Sobrero, A. F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F. S., Meyers, J. P., Shi, Q., Grothey, A., Saunders, M. P., Labianca, R., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Hollander, N. H., Galli, F., Yamazaki, K., Georgoulas, V., Kerr, R., Oki, E., Lonardi, S., Harkin, A., Rosati, G., Paul, J. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*; Feb 20 2021.
- Yamazaki, K., Yamanaka, T., Shiozawa, M., Manaka, D., Kotaka, M., Gamoh, M., Shiomi, A., Makiyama, A., Munemoto, Y., Rikiyama, T., Fukunaga, M., Ueki, T., Shitara, K., Shinkai, H., Tanida, N., Oki, E., Sunami, E., Ohtsu, A., Maehara, Y., Yoshino, T.. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol*; Jan 2021.

QUESITO

Nei pazienti affetti da CRC stadio II ad alto rischio, dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché per 6 mesi?

POPULATION:	In pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio
INTERVENTION:	FOLFOX adiuvante per 3 mesi
COMPARISON:	vs FOLFOX adiuvante per 6 mesi
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Disease free survival; Any AE
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text, di cui 3 per disegno di studio, non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstracts. Sono stati inclusi 2 studi:	L'impatto in termini di DFS del trattamento per tre mesi è stato considerato quindi come non significativo, se non addirittura detrimental, rispetto al trattamento FOLFOX per 6 mesi.

o Don't know

lo studio di Yamazaki et al. ha incluso 514 pazienti giapponesi, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX)

Lo studio di Iveson et al. è una pooled analysis di 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 619 pazienti a trattamento con FOLFOX per 3 mesi e 635 pazienti a trattamento con FOLFOX per 6 mesi.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con vs FOLFOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi				
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Disease free survival follow up: mediana 60.2 mesi	Popolazione in studio		HR 1.41 (1.08 a 1.84)	1227 (1 RCT) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	Il trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi sembra ridurre la disease free survival.
	15 per 100	20 per 100 (16 a 25)				

1. Iveson, T. J., Sobrero, A. F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F. S., Meyers, J. P., Shi, Q., Grothey, A., Saunders, M. P., Labianca, R., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Hollander, N. H., Galli, F., Yamazaki, K., Georgoulis, V., Kerr, R., Oki, E., Lonardi, S., Harkin, A., Rosati, G., Paul, J.. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. J Clin Oncol; Feb 20 2021.

a. I risultati provengono da una pooled analysis di 4 RCTs

b. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text, di cui 3 per disegno di studio, non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstracts. Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>lo studio di Yamazaki et al. ha incluso 514 pazienti giapponesi, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX)</p> <p>Lo studio di Iveson et al. è una pooled analysis di 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 619 pazienti a trattamento con FOLFOX per 3 mesi e 635 pazienti a trattamento con FOLFOX per 6 mesi.</p> <table border="1" data-bbox="566 1066 1507 1369"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">No dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con vs FOLFOX per 6 mesi</th> <th>Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con vs FOLFOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi		Popolazione in studio						<p>Il panel ha giudicato che l'entità di eventi avversi del trattamento FOLFOX per 3 mesi come non significativo in confronto all'entità di eventi avversi derivante dal trattamento per 6 mesi.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	No dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con vs FOLFOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi																
	Popolazione in studio																	

	Any AE follow up: mediana 36 mesi	43 per 100	25 per 100 (13 a 47)	RR 0.58 (0.30 a 1.10)	82 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Il trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi probabilmente non determina alcuna differenza nel tasso di eventi avversi.
	<p>1. Yamazaki, K., Yamanaka, T., Shiozawa, M., Manaka, D., Kotaka, M., Gamoh, M., Shiomi, A., Makiyama, A., Munemoto, Y., Rikiyama, T., Fukunaga, M., Ueki, T., Shitara, K., Shinkai, H., Tanida, N., Oki, E., Sunami, E., Ohtsu, A., Maehara, Y., Yoshino, T.. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. Ann Oncol; Jan 2021.</p> <p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias. b. La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi.</p>						

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa per rischio di performance bias e imprecisione delle stime.	

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ha giudicato in maniera unanime che non vi sia probabilmente alcuna incertezza o variabilità del valore conferito agli outcomes considerati da parte dei pazienti in esame.

<input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		Il panel ha giudicato il bilancio benefico/danno come probabilmente a favore del trattamento FOLFOX per 6 mesi
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input checked="" type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	Il panel giudica che vi sia una equità probabilmente aumentata per il trattamento FOLFOX per 3 mesi rispetto al medesimo trattamento per 6 mesi.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies	Nessuna evidenza trovata.	Il panel giudica che vi sia probabilmente una maggiore accettabilità del trattamento FOLFOX per 3 mesi rispetto al medesimo trattamento per 6 mesi.

○ Don't know		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene che vi sia certamente una maggiore fattibilità nell'implementare nella pratica clinica il trattamento FOLFOX per 3 mesi.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

GIUDIZI

FEASIBILITY	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi vs. FOLFOX per 6 mesi in pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio non dovrebbe essere preso in considerazione.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

Autore/i: ACT

Quesito: Può essere utilizzato un trattamento adiuvante conXELOX per 3 mesi rispetto a XELOX per 6 mesi in pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi	XELOX per 6 mesi	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Overall survival - non riportato

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi	XELOX per 6 mesi	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease free survival (follow up: mediana 60.2 mesi)												
1 ^{1a}	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	163/994 (16.4%)	160/978 (16.4%)	HR 1.02 (0.82 a 1.27)	0 meno per 100 (da 3 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Any AE (follow up: mediana 36.1 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^c	serio ^d	nessuno	29/215 (13.5%)	38/217 (17.5%)	RR 0.77 (0.49 a 1.20)	4 meno per 100 (da 9 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ Molto Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- I risultati provengono da una pooled analysis di 4 studi RCTs
- La certezza nelle prove è stata abbassata per alto rischio di performance bias.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per indirectness poichè la popolazione in esame è esclusivamente giapponese.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per Optima Information Size (OIS) non raggiunta.

References

- Iveson, T. J., Sobrero, A. F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F. S., Meyers, J. P., Shi, Q., Grothey, A., Saunders, M. P., Labianca, R., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Hollander, N. H., Galli, F., Yamazaki, K., Georgoulas, V., Kerr, R., Oki, E., Lonardi, S., Harkin, A., Rosati, G., Paul, J.. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. J Clin Oncol; Feb 20 2021.
- Yamazaki, K., Yamanaka, T., Shiozawa, M., Manaka, D., Kotaka, M., Gamoh, M., Shiomi, A., Makiyama, A., Munemoto, Y., Rikiyama, T., Fukunaga, M., Ueki, T., Shitara, K., Shinkai, H., Tanida, N., Oki, E., Sunami, E., Ohtsu, A., Maehara, Y., Yoshino, T.. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. Ann Oncol; Jan 2021.

QUESITO

Nei pazienti affetti da CRC stadio II ad alto rischio, dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché per 6 mesi?

POPULATION:	Pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio
INTERVENTION:	XELOX adiuvante per 3 mesi
COMPARISON:	XELOX adiuvante per 6 mesi
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Disease free survival; Any AE;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Il panel giudica il quesito, all'unanimità, come prioritario
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 12 records in full-text, di cui 3 per disegno di studio, non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstracts.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p>	

o Don't know

lo studio di Yamazaki et al. ha incluso 514 pazienti giapponesi, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX)

Lo studio di Iveson et al. è una pooled analysis di 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 1020 pazienti a trattamento con XELOX per 3 mesi e 999 pazienti a trattamento con XELOX per 6 mesi.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con XELOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi				
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Disease free survival follow up: mediana 60.2 mesi	Popolazione in studio		HR 1.02 (0.82 a 1.27)	1972 (1 RCT) ^{1,a}	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	Un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi non sembra avere un impatto sulla disease free survival
	16 per 100	17 per 100 (14 a 20)				

1. Iveson, T. J., Sobrero, A. F., Yoshino, T., Souglakos, I., Ou, F. S., Meyers, J. P., Shi, Q., Grothey, A., Saunders, M. P., Labianca, R., Yamanaka, T., Boukovinas, I., Hollander, N. H., Galli, F., Yamazaki, K., Georgoulas, V., Kerr, R., Oki, E., Lonardi, S., Harkin, A., Rosati, G., Paul, J.. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*; Feb 20 2021.

a. I risultati provengono da una pooled analysis di 4 studi RCTs
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per alto rischio di performance bias.

Undesirable effects																									
How substantial are the undesirable anticipated effects?																									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 12 records in full-text, di cui 3 per disegno di studio, non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstracts.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>lo studio di Yamazaki et al. ha incluso 514 pazienti giapponesi, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX)</p> <p>Lo studio di Iveson et al. è una pooled analysis di 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 1020 pazienti a trattamento con XELOX per 3 mesi e 999 pazienti a trattamento con XELOX per 6 mesi.</p>					<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di rischio assoluto di AE come insignificante per il trattamento XELOX per 3 mesi</p>																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">Nº dei partecipanti (studi)¹</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con XELOX per 6 mesi</th> <th>Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any AE follow up: mediana 36.1 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.77 (0.49 a 1.20)</td> <td rowspan="2">432 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○○ Bassa^{a,b,c}</td> <td rowspan="2">Un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi potrebbe non avere un impatto sul</td> </tr> <tr> <td></td> <td>18 per 100</td> <td>13 per 100 (9 a 21)</td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi) ¹	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con XELOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi	Any AE follow up: mediana 36.1 mesi	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.49 a 1.20)	432 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○○ Bassa ^{a,b,c}	Un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi potrebbe non avere un impatto sul		18 per 100	13 per 100 (9 a 21)
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi) ¹	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con XELOX per 6 mesi	Rischio con essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi																							
Any AE follow up: mediana 36.1 mesi	Popolazione in studio		RR 0.77 (0.49 a 1.20)	432 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○○ Bassa ^{a,b,c}	Un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi potrebbe non avere un impatto sul																			
	18 per 100	13 per 100 (9 a 21)																							

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ● Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ha giudicato che l'equità di accesso al trattamento è probabilmente a favore del trattamento per 3 mesi rispetto al trattamento per 6 mesi
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ha giudicato che il trattamento per 3 mesi è probabilmente più accettato dai pazienti rispetto al trattamento per 6 mesi
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	Il trattamento per 3 mesi è sicuramente più facilmente implementabile rispetto al trattamento a 6 mesi nella pratica clinica.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI**Recommendation**

Un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi vs. XELOX per 6 mesi in pazienti con tumore del colon operato, stadio II ad alto rischio dovrebbe essere preso in considerazione come prima intenzione.

Justification**Subgroup considerations****Implementation considerations**

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

Autore/i:

Quesito: An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months rispetto a the same regimen for 6 months per pT4 and/or N2 colon cancer

Setting: inpatients

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

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall survival in ITT (follow up: intervallo 61.8 mesia 84.3 mesi)												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	819/2646 (31.0%)	752/2627 (28.6%)	HR 1.08 (0.98 a 1.19)	2 più per 100 (da 0 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Overall survival in chi ha ricevuto XELOX (follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi)												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	348/1112 (31.3%)	329/1091 (30.2%)	HR 1.03 (0.89 a 1.20)	7 più per 1.000 (da 28 meno a 48 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX (follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi)												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	471/1534 (30.7%)	423/1536 (27.5%)	HR 1.12 (0.98 a 1.27)	27 più per 1.000 (da 5 meno a 60 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Disease-free survival												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante ^e	non importante	non importante ^d	nessuno	1140/2646 (43.1%)	1031/2627 (39.2%)	HR 1.13 (1.03 a 1.22)	4 più per 100 (da 1 più a 6 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
Quality of life (follow up: 12 mesi; valutato con: EORTC QLQ C30 Global Health Status; Scala da: 1 a 7)												
1	studi randomizzati	serio ^f	non importante	serio ^{c,g}	serio ^h	nessuno	916	913	-	MD 1.48 maggiore (0.19 inferiore a 3.14 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANT
Diarrhea grade >3												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	251/4528 (5.5%)	403/4551 (8.9%)	RR 0.63 (0.54 a 0.73)	3 meno per 100 (da 4 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Neuropathy

6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	117/4603 (2.5%)	643/4642 (13.9%)	RR 0.18 (0.15 a 0.22)	11 meno per 100 (da 12 meno a 11 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	---	------------------	----------

Fatigue grade >3

6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	46/3195 (1.4%)	116/3200 (3.6%)	RR 0.40 (0.28 a 0.56)	2 meno per 100 (da 3 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	----------------	-----------------	--------------------------	--	------------------	----------

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

Spiegazioni

- 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. Results included patients other than pT4 and/or N2
- d. All included studies did not reach the planned sample size
- e. I-squared<26%
- 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

Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

POPULATION:	pT4 and/or N2 colon cancer
INTERVENTION:	An adjuvant chemotherapy regimen secondo il regime XELOX of 3 months
COMPARISON:	The same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Overall survival in ITT; Overall survival in chi ha ricevuto XELOX; Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX; Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade >3; Neuropathy; Fatigue grade >3;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2	

Desirable effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																													
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records. Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi.</p> <p>L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysisne negli altri singoli studi).</p> <table border="1" data-bbox="387 671 1753 1420"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con the same regimen for 6 months</th> <th>Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival in ITT follow up: intervallo 61.8 mesia 84.3 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.08 (0.98 a 1.19)</td> <td rowspan="2">5273 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>29 per 100</td> <td>31 per 100 (28 a 33)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival in chi ha ricevuto XELOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.03 (0.89 a 1.20)</td> <td rowspan="2">2203 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>302 per 1.000</td> <td>309 per 1.000 (273 a 350)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.12 (0.98 a 1.27)</td> <td rowspan="2">3070 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>275 per 1.000</td> <td>303 per 1.000 (271 a 336)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease-free survival (DFS)</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.13</td> <td rowspan="2">5273 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>39 per 100</td> <td>43 per 100 (40 a 46)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Overall survival in ITT follow up: intervallo 61.8 mesia 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.08 (0.98 a 1.19)	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		29 per 100	31 per 100 (28 a 33)	Overall survival in chi ha ricevuto XELOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.03 (0.89 a 1.20)	2203 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		302 per 1.000	309 per 1.000 (273 a 350)	Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.12 (0.98 a 1.27)	3070 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		275 per 1.000	303 per 1.000 (271 a 336)	Disease-free survival (DFS)	Popolazione in studio		HR 1.13	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{c,d,e}		39 per 100	43 per 100 (40 a 46)	<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e DFS a favore del trattamento della durata di 36 mesi vs 63 mesi come moderato nei pazienti pT4 e/o N2 (con HR per OS pari a 1.03, (95% CI 0.89 - 1.20; HR per DFS pari a 1.13, 95 CI 1.03 - 1.22) per la popolazione che riceveva XELOX per 6 mesi.), considerando quindi la perdita in efficacia come minima.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																					
	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																													
Overall survival in ITT follow up: intervallo 61.8 mesia 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.08 (0.98 a 1.19)	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																										
	29 per 100	31 per 100 (28 a 33)																																													
Overall survival in chi ha ricevuto XELOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.03 (0.89 a 1.20)	2203 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																										
	302 per 1.000	309 per 1.000 (273 a 350)																																													
Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio		HR 1.12 (0.98 a 1.27)	3070 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																										
	275 per 1.000	303 per 1.000 (271 a 336)																																													
Disease-free survival (DFS)	Popolazione in studio		HR 1.13	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{c,d,e}																																										
	39 per 100	43 per 100 (40 a 46)																																													

			(1.03 a 1.22)			
Quality of life (QoL) valutato con: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scala da: 1 a 7 follow up: 12 mesi	La media quality of life era 0	MD 1.48 maggiore (0.19 inferiore a 3.14 maggiore)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,f,g,h}	
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. Results included patients other than pT4 and/or N2 c. All included studies did not reach the planned sample size d. 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. e. I-squared<26% 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>						

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records. Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi.</p> <p>L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysisne negli altri singoli studi).</p>	<p>l'impatto in termini di risparmio di tossicità' a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere largo nei pazienti con tumore del colon in stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2).</p>

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months				
Diarrhea grade >3	Popolazione in studio		RR 0.63 (0.54 a 0.73)	9079 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
	9 per 100	6 per 100 (5 a 6)				
Neuropathy	Popolazione in studio		RR 0.18 (0.15 a 0.22)	9245 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
	14 per 100	2 per 100 (2 a 3)				
Fatigue grade >3	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.28 a 0.56)	6395 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
	4 per 100	1 per 100 (1 a 2)				

a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.
 b. Results included patients other than pT4 and/or N2
 c. All included studies did not reach the planned sample size
 d. 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.

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Abbiamo deciso di eseguire il downgrade per un elevato rischio performance and detection bias. Alcuni 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>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>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>

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		Il panel si pronuncia come probabilmente a favore del confronto (XELOX tre mesi) tenuto conto del risparmio in tossicità.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies 	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 2 records e inclusi. Nello studio di Yu et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologi sui risultati della pooled analysis dell'IDEA collaboration. Una lista di 16 domande è stata sviluppata da quattro medici oncologi e distribuita a colleghi del Canadian Cancer Trials Group, the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, the New Zealand Society for Oncology, the GI Cancers Alliance (U.S.), the Brazilian Society of Clinical Oncology, the Brazilian Gastrointestinal Tumors Group, and the Thai Society of Clinical Oncology. Tutti contattati tramite e-mail. Le risposte sono arrivate da 145 clinici, la maggior parte di questi a conoscenza	

<p>○ Don't know</p>	<p>dei risultati dell'IDEA collaboration. Dei 145, 103 hanno risposto che i risultati hanno cambiato la pratica clinica, 109 supportano la possibilità di somministrare 3 cicli di chemioterapia adiuvante. Dei 145, 69 ritengono che sia conveniente comunicare i risultati dell'IDEA collaboration, 44 ritengono che potrebbe non essere conveniente, 32 che sia complicato. (Yu IS, Pereira AAL, Lee M, et al: Medical Oncologists' Perspectives on How the Results of the IDEA Collaboration Impact the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer. Oncologist 25:229-234, 2020) Nello studio di Quali et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologici sui risultati della pooledanalysis dell'IDEA collaboration. Lo studio era rivolto a 3 gruppi cooperativi francesi: FédérationFrancophone de Cancérologie Digestive (FFCD); French Multi- disciplinary Group in Oncology (GERCOR); and UnicancerGastrointestinal Group (UCGI). In totale 198 clinici hanno completato la survey. Per i pazienti con stadio III a basso rischio, l'84% dei partecipanti ha risposto che ha prescritto la chemioterapia adiuvante per 3 mesi, prevalentemente regime CAPOX (75%) rispetto a FOLFOX (8%); per i pazienti in stadio III ad alto rischio, il 94% ha prescritto FOLFOX per 6 mesi, il 5.5% CAPOX per 6 mesi, lo 0.5% FOLFOX per 3 mesi. (Quali K, Turpin A, Neuzillet C, et al: Impact of the IDEA Collaboration Study Results on Clinical Practice in France for Patients With Stage III Colon Cancer: A National GERCOR - PRODIGE Survey. ClinColorectal Cancer 20:79-83.e4, 2021)</p>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know</p>	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	<p>Da compilare.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante secondo il regime XELOX delle durata di 3 mesi può essere presa in considerazione.

QUESITO

Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

POPULATION:

pT4 and/or N2 colon cancer

INTERVENTION:

An adjuvant chemotherapy regimen secondo il regime FOLFOX of 3 months

COMPARISON:	The same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Overall survival in ITT; Overall survival in chi ha ricevuto XELOX; Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX; Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade >3; Neuropathy; Fatigue grade >3
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il panel ha considerato come prioritaria la scelta della durata del trattamento adiuvante a base di oxaliplatino nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records. Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi.</p> <p>L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysisne negli altri singoli studi).</p>	Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e DFS a favore del trattamento della durata di 6 mesi vs 3 mesi come moderato nei pazienti pT4 e/o N2 (con HR per OS pari a 1.12, (95% CI 0.98 - 1.27); HR per DFS pari a 1.13, 95 CI 1.03 -

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months				
Overall survival in ITT follow up: intervallo 61.8 mesia 84.3 mesi	Popolazione in studio 29 per 100	31 per 100 (28 a 33)	HR 1.08 (0.98 a 1.19)	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	1.22), considerando quindi la perdita in efficacia dei 3 mesi come rilevante.
Overall survival in chi ha ricevuto XELOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio 302 per 1.000	309 per 1.000 (273 a 350)	HR 1.03 (0.89 a 1.20)	2203 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
Overall survival in chi ha ricevuto FOLFOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio 275 per 1.000	303 per 1.000 (271 a 336)	HR 1.12 (0.98 a 1.27)	3070 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
Disease-free survival (DFS)	Popolazione in studio 39 per 100	43 per 100 (40 a 46)	HR 1.13 (1.03 a 1.22)	5273 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{c,d,e}	
Quality of life (QoL) valutato con: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scala da: 1 a 7 follow up: 12 mesi	La media quality of life era 0	MD 1.48 maggiore (0.19 inferiore a 3.14 maggiore)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,f,g,h}	
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. Results included patients other than pT4 and/or N2 c. All included studies did not reach the planned sample size d. 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. e. I-squared<26%</p>						

- 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.

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records. Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi.</p> <p>L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysisne negli altri singoli studi).</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con the same regimen for 6 months</th> <th>Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea grade >3</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.63 (0.54 a 0.73)</td> <td rowspan="2">9079 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>9 per 100</td> <td>6 per 100 (5 a 6)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neuropathy</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.18 (0.15 a 0.22)</td> <td rowspan="2">9245 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>14 per 100</td> <td>2 per 100 (2 a 3)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fatigue grade >3</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.40 (0.28 a 0.56)</td> <td rowspan="2">6395 (6 RCT)^a</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA^{b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>4 per 100</td> <td>1 per 100 (1 a 2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	Diarrhea grade >3	Popolazione in studio		RR 0.63 (0.54 a 0.73)	9079 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		9 per 100	6 per 100 (5 a 6)	Neuropathy	Popolazione in studio		RR 0.18 (0.15 a 0.22)	9245 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		14 per 100	2 per 100 (2 a 3)	Fatigue grade >3	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.28 a 0.56)	6395 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		4 per 100	1 per 100 (1 a 2)	<p>l'impatto in termini di risparmio di tossicità' a favore dei 3 mesi vs 6 mesi risulta essere largo nei pazienti con tumore del colon in stadio III ad alto rischio (pT4 e/o N2)..</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																												
	Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months																																				
Diarrhea grade >3	Popolazione in studio		RR 0.63 (0.54 a 0.73)	9079 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																	
	9 per 100	6 per 100 (5 a 6)																																				
Neuropathy	Popolazione in studio		RR 0.18 (0.15 a 0.22)	9245 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																	
	14 per 100	2 per 100 (2 a 3)																																				
Fatigue grade >3	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.28 a 0.56)	6395 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}																																	
	4 per 100	1 per 100 (1 a 2)																																				

	<ul style="list-style-type: none"> b. Results included patients other than pT4 and/or N2 c. All included studies did not reach the planned sample size d. 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. 	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Abbiamo deciso di eseguire il downgrade per un elevato rischio performance and detection bias. Alcuni 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>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important 	<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</p>	<p>Qual Life Res (2010) 19:391–400</p>

uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	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).	
---	---	--

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata.	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 2 records e inclusi.</p> <p>Nello studio di Yu et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologi sui risultati della pooledanalysis dell'IDEA collaboration. Una lista di 16 domande è stata sviluppata da quattro medici oncologi e distribuiti a colleghi del Canadian Cancer Trials Group, the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, the New Zealand Society for Oncology, the GI Cancers Alliance (U.S.), the Brazilian Society of Clinical Oncology, the BrazilianGastrointestinalTumors Group, and the Thai Society of Clinical Oncology. Tutti contattati tramite e-mail. Le risposte sono arrivate da 145 clinici, la maggior parte di questi a conoscenza dei risultati dell'IDEA collaboration. Dei 145, 103 hanno risposto che i risultati hanno cambiato la pratica clinica, 109 supportano la possibilità di somministrare 3 cicli di chemioterapia adiuvante. Dei 145, 69 ritengono che sia conveniente comunicare i risultati dell'IDEA collaboration, 44 ritengono che potrebbe non essere conveniente, 32 che sia complicato.</p> <p>(Yu IS, Pereira AAL, Lee M, et al: Medical Oncologists' Perspectives on How the Results of the IDEA Collaboration Impact the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer. Oncologist 25:229-234, 2020)</p> <p>Nello studio di Ouali et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologici sui risultati della pooledanalysis dell'IDEA collaboration. Lo studio era rivolto a 3 gruppi cooperativi francesi: FédérationFrancophone de Cancérologie Digestive (FFCD); French Multi- disciplinary Group in Oncology (GERCOR); and UnicancerGastrointestinal Group (UCGI). In totale 198 clinici hanno completato la survey. Per i pazienti con stadio III a basso rischio, l'84% dei partecipanti ha risposto che ha prescritto la chemioterapia adiuvante per 3 mesi, prevalentemente regime CAPOX (75%) rispetto a FOLFOX (8%); per i pazienti in stadio III ad alto rischio, il 94% ha prescritto FOLFOX per 6 mesi, il 5.5% CAPOX per 6 mesi, lo 0.5% FOLFOX per 3 mesi.</p> <p>(Ouali K, Turpin A, Neuzillet C, et al: Impact of the IDEA Collaboration Study Results on Clinical Practice in France for Patients With Stage III Colon Cancer: A National GERCOR - PRODIGE Survey. ClinColorectal Cancer 20:79-83.e4, 2021)</p>	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

GIUDIZI							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 una chemioterapia adiuvante secondo il regime FOLFOX della durata di 3 mesi non deve essere presa in considerazione come prima opzione.

Autore/i:

Domanda : An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months rispetto a the same regimen for 6 months per pT3N1 colon cancer

Setting: inpatients

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

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall survival per ITT (follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi)

6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	494/3754 (13.2%)	514/3753 (13.7%)	HR 0.95 (0.84 a 1.08)	1 meno per 100 (da 2 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Overall survival per chi ha ricevuto XELOX (follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi)

6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	179/1428 (12.5%)	207/1417 (14.6%)	HR 0.85 (0.69 a 1.04)	2 meno per 100 (da 4 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Overall survival per chi ha ricevuto FOLFOX (follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi)

6 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	315/2326 (13.5%)	307/2336 (13.1%)	HR 1.02 (0.87 a 1.19)	0 meno per 100 (da 2 meno a 2 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Disease-free survival

6 ^a	studi randomizzati	serio ^e	non importante ^f	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	816/3754 (21.7%)	787/3753 (21.0%)	HR 1.04 (0.94 a 1.15)	1 più per 100 (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
----------------	--------------------	--------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	--------------------------------------	------------------	----------

Quality of life (follow up: 12 mesi; valutato con: EORTC QLQ C30 Global Health Status; Scala da: 1 a 7)

1	studi randomizzati	serio ^b	non importante	serio ^{c,g}	serio ^h	nessuno	916	913	-	MD 1.48 maggiore (0.19 inferiore a 3.14 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	IMPORTANT
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------------	--------------------	---------	-----	-----	---	--	---------------------	-----------

Diarrhea grade ≥ 3

6 ^a	studi randomizzati	serio ^e	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	251/4528 (5.5%)	403/4551 (8.9%)	RR 0.63 (0.54 a 0.73)	3 meno per 100 (da 4 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
----------------	--------------------	--------------------	----------------	-----------------------------	-----------------------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	--	------------------	----------

Neuropathy grade ≥ 3

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months	the same regimen for 6 months	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
6 ^a	studi randomizzati	serio ^e	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	117/4603 (2.5%)	643/4642 (13.9%)	RR 0.18 (0.15 a 0.22)	11 meno per 100 (da 12 meno a 11 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
Fatigue grade ≥ 3												
6 ^a	studi randomizzati	serio ^e	non importante	non importante ^c	non importante ^d	nessuno	46/3195 (1.4%)	116/3200 (3.6%)	RR 0.40 (0.28 a 0.56)	2 meno per 100 (da 3 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL

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

Spiegazioni

- a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.
- b. 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.
- 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. I-squared<26%
- g. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients
- h. SCOT study did not reach the planned sample size

QUESITO

Nei pazienti con tumore del colon operato pT1-3N1, senza fattori di rischio, dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

POPULATION:	pT3N1 colon cancer
INTERVENTION:	An oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months
COMPARISON:	The same regimen for 6 months
MAIN OUTCOMES:	Overall survival per ITT; Overall survival per chi ha ricevuto XELOX; Overall survival per chi ha ricevuto FOLFOX; Disease-free survival; Quality of life; Diarrhea grade \geq 3; Neuropathy grade \geq 3; Fatigue grade \geq 3;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	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	

Desirable effects								
How substantial are the desirable anticipated effects?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi. L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysisne negli altri singoli studi).</p>					<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di OS e DFS a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come moderato nei pT1-3N1</p>		
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months					
	Overall survival per ITT follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio 14 per 100	13 per 100 (12 a 15)	HR 0.95 (0.84 a 1.08)	7507 (6 RCT) ^a		⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
Overall survival per chi ha ricevuto XELOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio 15 per 100	13 per 100 (10 a 15)	HR 0.85 (0.69 a 1.04)	2845 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}			
Overall survival per chi ha ricevuto FOLFOX follow up: intervallo 61.8 mesi a 84.3 mesi	Popolazione in studio 13 per 100	13 per 100 (12 a 15)	HR 1.02 (0.87 a 1.19)	4662 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}			

Disease-free survival (DFS)	Popolazione in studio		HR 1.04 (0.94 a 1.15)	7507 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,e,f}	
	21 per 100	22 per 100 (20 a 24)				
Quality of life (QoL) valutato con: EORTC QLQ C30 Global Health Status Scala da: 1 a 7 follow up: 12 mesi	La media quality of life era 0	MD 1.48 maggiore (0.19 inferiore a 3.14 maggiore)	-	1829 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,d,g,h}	
<p>a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis. b. Results included patients with T1N1 or T2N1 c. All included studies did not reach the planned sample size d. 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. e. I-squared<26% f. 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. g. SCOT study included rectum cancer and high risk stage II patients h. SCOT study did not reach the planned sample size</p>						

Undesirable effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 3075 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 38 records in full-text, di cui 10 per mancanza di confronto, 5 per disegno dello studio non appropriato, 9 poichè non aderenti al PICO, 3 per mancanza di outcomes di interesse.</p> <p>Sono stati inclusi 2 studi:</p> <p>E' stato incluso 1 pooledanalysis di 6 studi: CALGB/SWOG 80702, IDEA France, SCOT, ACHIEVE, TOSCA, and HORG. Sono stati arruolati pazienti affetti da adenocarcinoma del colon operati, in stadio III e randomizzati a trattamento con fluoropirimidine e oxaliplatino per 3 mesi e 6 mesi. L'esito sulla qualità della vita è stato reperito singolarmente nello studio SCOT (poichè non valutato complessivamente nè nella pooledanalysis nè negli altri singoli studi).</p>					<p>Il panel ha considerato l'impatto in termini di risparmio di tossicità a favore dei 3 mesi vs 6 mesi come largo nei pT1-3N1</p>	
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con the same regimen for 6 months	Rischio con an oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy regimen of 3 months				
	Diarrhea grade ≥ 3	Popolazione in studio		RR 0.63 (0.54 a 0.73)	9079 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}	
	9 per 100	6 per 100 (5 a 6)					
Neuropathy grade ≥ 3	Popolazione in studio		RR 0.18 (0.15 a 0.22)	9245 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		
	14 per 100	2 per 100 (2 a 3)					
Fatigue grade ≥ 3	Popolazione in studio		RR 0.40 (0.28 a 0.56)	6395 (6 RCT) ^a	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{b,c,d}		
	4 per 100	1 per 100 (1 a 2)					

- a. Results from pooled analysis, not a meta-analysis.
- b. Results included patients with T1N1 or T2N1
- c. All included studies did not reach the planned sample size
- d. 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.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente Moderata per i seguenti motivi:</p> <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. - lo 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 	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>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>

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	Il panel ha valutato pertanto il bilancio beneficio/danno a favore dei 3 mesi nei pT1-3N1.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 2 records e inclusi.</p> <p>Nello studio di Yu et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologi sui risultati della pooledanalysis dell'IDEA collaboration. Una lista di 16 domande è stata sviluppata da quattro medici oncologi e distribuita a colleghi del Canadian Cancer Trials Group, the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, the New Zealand Society for Oncology, the GI Cancers Alliance (U.S.), the Brazilian Society of Clinical Oncology, the BrazilianGastrointestinalTumors Group, and the Thai Society of Clinical Oncology. Tutti contattati tramite e-mail. Le</p>	

	<p>risposte sono arrivate da 145 clinici, la maggior parte di questi a conoscenza dei risultati dell'IDEA collaboration. Dei 145, 103 hanno risposto che i risultati hanno cambiato la pratica clinica, 109 supportano la possibilità di somministrare 3 cicli di chemioterapia adiuvante. Dei 145, 69 ritengono che sia conveniente comunicare i risultati dell'IDEA collaboration, 44 ritengono che potrebbe non essere conveniente, 32 che sia complicato.</p> <p>(Yu IS, Pereira AAL, Lee M, et al: Medical Oncologists' Perspectives on How the Results of the IDEA Collaboration Impact the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer. <i>Oncologist</i> 25:229-234, 2020)</p> <p>Nello studio di Ouali et al. è stata condotta una survey relativa alla visione dei medici oncologici sui risultati della pooledanalysis dell'IDEA collaboration. Lo studio era rivolto a 3 gruppi cooperativi francesi: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); French Multidisciplinary Group in Oncology (GERCOR); and UnicancerGastrointestinal Group (UCGI). In totale 198 clinici hanno completato la survey. Per i pazienti con stadio III a basso rischio, l'84% dei partecipanti ha risposto che ha prescritto la chemioterapia adiuvante per 3 mesi, prevalentemente regime CAPOX (75%) rispetto a FOLFOX (8%); per i pazienti in stadio III ad alto rischio, il 94% ha prescritto FOLFOX per 6 mesi, il 5.5% CAPOX per 6 mesi, lo 0.5% FOLFOX per 3 mesi.</p> <p>(Ouali K, Turpin A, Neuzillet C, et al: Impact of the IDEA Collaboration Study Results on Clinical Practice in France for Patients With Stage III Colon Cancer: A National GERCOR - PRODIGE Survey. <i>ClinColorectal Cancer</i> 20:79-83.e4, 2021)</p>	
--	--	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 mesi.

Author(s): MM

Question: Bevacizumab compared to ANTI-EGFR in wt RAS-BRAF metastatic right colon cancer patients as first line treatment

Setting: inpatients

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ANTI-EGFR	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival												
4 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	245 participants	215 participants	HR 0.85 (0.68 to 1.05) [Death for any cause]	2 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
							-	84.2%		2 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)		
Progression-free survival												
4 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	245 participants	215 participants	HR 0.73 (0.60 to 0.89) [progression or death for any cause]	2 more per 100 (from 1 more to 3 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
							-	92.9%		2 more per 100 (from 1 more to 3 more)		
Objective response rate												
4 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	128/245 (52.2%)	110/215 (51.2%)	OR 1.04 (0.71 to 1.51)	30 fewer per 1.000 (from 100 fewer to 160 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
Bleeding 3/4 grade												
1 ²	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	1/295 (0.3%)	2/297 (0.7%)	RR 0.50 (0.05 to 5.52)	3 fewer per 1.000 (from 6 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hypertension grade 3/4												
3 ^{3,4}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	26/194 (13.4%)	8/202 (4.0%)	RR 3.46 (0.92 to 13.07)	97 more per 1.000 (from 3 fewer to 478 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Skin disorders grade 3/4												
4 ^{2,3,4,5}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^d	none	10/896 (1.1%)	244/903 (27.0%)	RR 0.05 (0.02 to 0.10)	257 fewer per 1.000 (from 265 fewer to 243 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bevacizumab	ANTI-EGFR	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Diarrhea grade 3/4												
4 ^{2,3,5,6}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^{d,e}	none	104/1355 (7.7%)	138/1370 (10.1%)	RR 0.68 (0.41 to 1.12)	32 fewer per 1.000 (from 59 fewer to 12 more)	 Very low	IMPORTANT

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

- a. Performance bias (open label study)
- b. Eventi avversi in pazienti wt-KRAS ma non solo con tumore del colon destro
- c. Numero piccolo di eventi ed ampio intervallo di confidenza
- d. Basso numero di eventi
- e. Eterogeneità (I2=70%)

References

1. Daniele Rossini, Alessandra Boccaccino, Martina Carullo, Carlotta Antoniotti, Giovanni Dima, Paolo Ciraci, Federica Marmorino, Roberto Moretto, Gianluca Masi, Chiara Cremolini. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*; 2023.
2. Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. 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*; 2014.
3. Marinde J G Bond*, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncology*; 2023.
4. Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. 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. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*; 2014.
5. Jun Watanabe, MD, PhD, Kei Muro, MD, PhD, Kohei Shitara, MD, PhD, Kentaro Yamazaki, MD, PhD, Manabu Shiozawa, MD, PhD, Hisatsugu Ohori, MD, PhD, Atsuo Takashima, MD, PhD, Mitsuru Yokota, MD, PhD, Akitaka Makiyama, MD, PhD, Naoya Akazawa, MD, Hitoshi Ojima, MD, PhD, Yasuhiro Yuasa, MD, PhD, Keisuke Miwa, MD, PhD, Hirofumi Yasui, MD, PhD, Eiji Oki, MD, PhD, Takeo Sato, MD, PhD, Takeshi Naitoh, MD, PhD, Yoshito Komatsu, MD, PhD, Takeshi Kato, MD, PhD, Masamitsu Hihara, MS, Junpei Soeda, MD, PhD, Toshihiro Misumi, PhD, Kouji Yamamoto, PhD, Kiwamu Akagi, MD, PhD, Atsushi Ochiai, MD, PhD, Hiroyuki Uetake, MD, PhD, Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Takayuki Yoshino, MD, PhD. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2023.
6. Alan P. Venook, MD, Donna Niedzwiecki, PhD, Heinz-Josef Lenz, MD, Innocenti, Federico, Briant Fruth, BS, Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH, Deborah Schrag, MD, MPH, Greene, Claire, Bert H. O'Neil, MD, James Norman Atkins, MD, Scott Berry, BSc, MD, MHSc, FRCPC, Blase N. Polite, MD, Eileen M. O'Reilly, MD, Richard M. Goldberg, MD, Howard S. Hochster, MD, Richard L. Schilsky, MD, Monica M. Bertagnolli, MD, Anthony B. El-Khoueiry, MD, Peter Watson, MD, Al B. Benson III, MD, Daniel L. Mulkerin, MD, Robert J. Mayer, MD, Blanke, Charles. 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.

QUESITO

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?

POPULATION:	wt RAS-BRAF metastatic right colon cancer patients as first line treatment
INTERVENTION:	Bevacizumab
COMPARISON:	ANTI-EGFR
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression-free survival; Objective response rate; Bleeding 3/4 grade; Hypertension grade 3/4; Skin disorders grade 3/4; Diarrhea grade 3/4
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT

- Trivial
- **Small**
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

RESEARCH EVIDENCE

E' stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text ed infine inclusi 6 lavori.

Di seguito i risultati:

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with ANTI-EGFR	Risk with Bevacizumab				
Overall Survival (OS)	High		HR 0.85 (0.68 to 1.05) [Death for any cause]	460 (4 RCTs) ¹	⊕⊕⊕⊕ High	
	84 per 100	86 per 100 (83 to 89)				
Progression-free survival (PFS)	High		HR 0.73 (0.60 to 0.89) [progression or death for any cause]	460 (4 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
	93 per 100	95 per 100 (94 to 96)				
Objective response rate (ORR)	Study population		OR 1.04 (0.71 to 1.51)	460 (4 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	
	512 per 1.000	521 per 1.000 (427 to 613)				

1. Daniele Rossini, Alessandra Boccaccino, Martina Carullo, Carlotta Antoniotti, Giovanni Dima, Paolo Ciraci, Federica Marmorino, Roberto Moretto, Gianluca Masi, Chiara Cremolini. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. European Journal of Cancer; 2023.

- a. Performance bias (open label study)

ADDITIONAL CONSIDERATIONS

Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

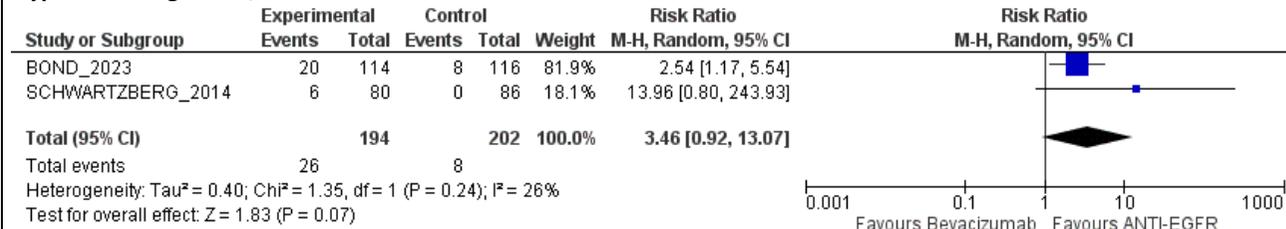
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																													
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text ed infine inclusi 6 lavori.</p> <p>Di seguito i risultati:</p> <table border="1" data-bbox="427 576 1711 1169"> <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 ANTI-EGFR</th> <th>Risk with Bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Bleeding 3/4 grade</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.50 (0.05 to 5.52)</td> <td rowspan="2">592 (1 RCT)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Low^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>7 per 1.000</td> <td>3 per 1.000 (0 to 37)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hypertension grade 3/4</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 3.46 (0.92 to 13.07)</td> <td rowspan="2">396 (3 RCTs)^{2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Low^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>40 per 1.000</td> <td>137 per 1.000 (36 to 518)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Skin disorders grade 3/4</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.05 (0.02 to 0.10)</td> <td rowspan="2">1799 (4 RCTs)^{1,2,3,4}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Low^{a,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>270 per 1.000</td> <td>14 per 1.000 (5 to 27)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrhea grade 3/4</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.68 (0.41 to 1.12)</td> <td rowspan="2">2725 (4 RCTs)^{1,2,4,5}</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Very low^{a,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>101 per 1.000</td> <td>68 per 1.000 (41 to 113)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. FOLFIRI plus cetuximab versus</p>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with ANTI-EGFR	Risk with Bevacizumab	Bleeding 3/4 grade	Study population		RR 0.50 (0.05 to 5.52)	592 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}		7 per 1.000	3 per 1.000 (0 to 37)	Hypertension grade 3/4	Study population		RR 3.46 (0.92 to 13.07)	396 (3 RCTs) ^{2,3}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}		40 per 1.000	137 per 1.000 (36 to 518)	Skin disorders grade 3/4	Study population		RR 0.05 (0.02 to 0.10)	1799 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Low ^{a,c}		270 per 1.000	14 per 1.000 (5 to 27)	Diarrhea grade 3/4	Study population		RR 0.68 (0.41 to 1.12)	2725 (4 RCTs) ^{1,2,4,5}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}		101 per 1.000	68 per 1.000 (41 to 113)	<p>Il panel ha considerato come la stima degli effetti collaterali tra le due opzioni come indifferente considerando il diverso profilo di tossicità atteso tra i fue farmaci biologici</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																					
	Risk with ANTI-EGFR	Risk with Bevacizumab																																													
Bleeding 3/4 grade	Study population		RR 0.50 (0.05 to 5.52)	592 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}																																										
	7 per 1.000	3 per 1.000 (0 to 37)																																													
Hypertension grade 3/4	Study population		RR 3.46 (0.92 to 13.07)	396 (3 RCTs) ^{2,3}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}																																										
	40 per 1.000	137 per 1.000 (36 to 518)																																													
Skin disorders grade 3/4	Study population		RR 0.05 (0.02 to 0.10)	1799 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Low ^{a,c}																																										
	270 per 1.000	14 per 1.000 (5 to 27)																																													
Diarrhea grade 3/4	Study population		RR 0.68 (0.41 to 1.12)	2725 (4 RCTs) ^{1,2,4,5}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}																																										
	101 per 1.000	68 per 1.000 (41 to 113)																																													

	<p>FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i>; 2014.</p> <p>2. Marinde J G Bond*, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. <i>Lancet Oncology</i>; 2023.</p> <p>3. Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. 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. <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</i>; 2014.</p> <p>4. Jun Watanabe, MD, PhD, Kei Muro, MD, PhD, Kohei Shitara, MD, PhD, Kentaro Yamazaki, MD, PhD, Manabu Shiozawa, MD, PhD, Hisatsugu Ohori, MD, PhD, Atsuo Takashima, MD, PhD, Mitsuru Yokota, MD, PhD, Akitaka Makiyama, MD, PhD, Naoya Akazawa, MD, Hitoshi Ojima, MD, PhD, Yasuhiro Yuasa, MD, PhD, Keisuke Miwa, MD, PhD, Hirofumi Yasui, MD, PhD, Eiji Oki, MD, PhD, Takeo Sato, MD, PhD, Takeshi Naitoh, MD, PhD, Yoshito Komatsu, MD, PhD, Takeshi Kato, MD, PhD, Masamitsu Hihara, MS, Junpei Soeda, MD, PhD, Toshihiro Misumi, PhD, Kouji Yamamoto, PhD, Kiwamu Akagi, MD, PhD, Atsushi Ochiai, MD, PhD, Hiroyuki Uetake, MD, PhD, Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Takayuki Yoshino, MD, PhD. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i>; 2023.</p> <p>5. Alan P. Venook, MD, Donna Niedzwiecki, PhD, Heinz-Josef Lenz, MD, Innocenti, Federico, Briant Fruth, BS, Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH, Deborah Schrag, MD, MPH, Greene, Claire, Bert H. O'Neil, MD, James Norman Atkins, MD, Scott Berry, BSc, MD, MHS, FRCPC, Blase N. Polite, MD, Eileen M. O'Reilly, MD, Richard M. Goldberg, MD, Howard S. Hochster, MD, Richard L. Schilsky, MD, Monica M. Bertagnolli, MD, Anthony B. El-Khoueiry, MD, Peter Watson, MD, Al B. Benson III, MD, Daniel L. Mulkerin, MD, Robert J. Mayer, MD, Blanke, Charles. 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. <i>Jama</i>; 2017.</p> <p>a. Eventi avversi in pazienti wt-KRAS ma non solo con tumore del colon destro b. Numero piccolo di eventi ed ampio intervallo di confidenza</p>	
--	--	--

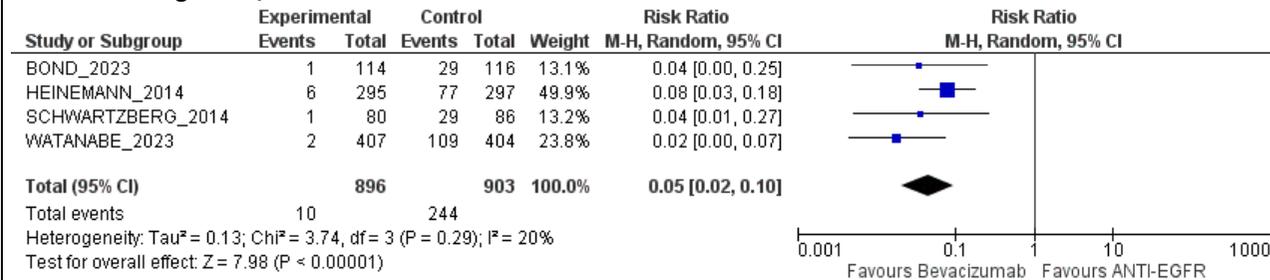
- c. Basso numero di eventi
- d. Eterogeneità (I²=70%)

FOREST PLOT:

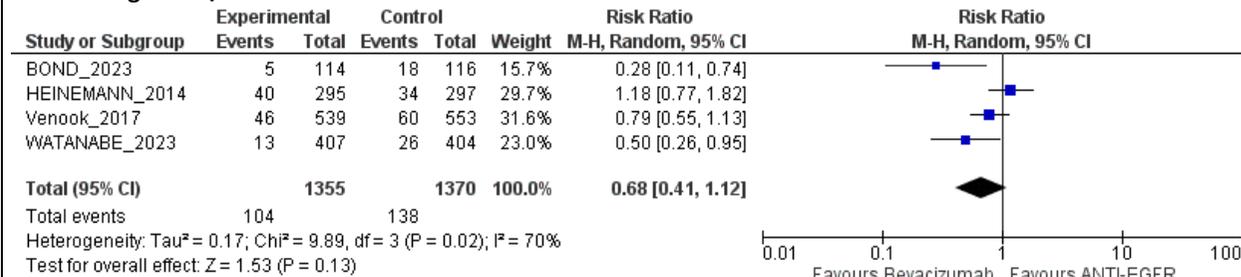
Hypertension grade 3/4



Skin Disorders grade 3/4



Diarrhoea grade 3/4



Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza delle prove è stata complessivamente giudicata MOLTO BASSA per indirectness, imprecisione ed eterogeneità per alcuni esiti	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra aumentare la sopravvivenza globale rispetto ad Anti-EGFR con una alta certezza delle prove</p> <p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra aumentare la sopravvivenza libera da progressione o morte per ogni causa rispetto ad Anti-EGFR con una moderata certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra aumentare il tasso di risposte oggettive rispetto ad Anti-EGFR con una moderata certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra aumentare il numero di casi di ipertensione grave rispetto ad Anti-EGFR con una bassa certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra ridurre il numero di tossicità cutanee gravi e sanguinamenti gravi rispetto ad Anti-EGFR con una bassa certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di Bevacizumab sembra ridurre il numero di casi di diarrea grave rispetto ad Anti-EGFR con una certezza nelle prove molto bassa</p>	<p>Il panel ha giudicato come il bilancio degli effetti sia probabilmente a favore del bevacizumab</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

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

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	---	--

CONCLUSIONS

Recommendation

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

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): MM

Question: Anti-EGFR compared to bevacizumab in wt RAS-BRAF metastatic left colon cancer patients as first line treatment

Setting: inpatients

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-EGFR	bevacizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall Survival

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Anti-EGFR	bevacizumab	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4 ¹	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	696 participants	647 participants	HR 0.77 (0.68 to 0.88) [death for any cause]	4 more per 100 (from 2 more to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ High	CRITICAL
							-	78.9%		4 more per 100 (from 2 more to 6 more)		
Progression-free survival												
5 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	805 participants	754 participants	HR 0.92 (0.81 to 1.04) [progression or death for any cause]	1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
							-	85.7%		1 more per 100 (from 1 fewer to 3 more)		
Objective response rate												
5 ¹	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	601/812 (74.0%)	470/761 (61.8%)	OR 1.77 (1.39 to 2.26)	12 more per 100 (from 7 more to 17 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
Bleeding 3/4 grade												
1 ²	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^c	none	2/297 (0.7%)	1/295 (0.3%)	RR 1.99 (0.18 to 21.79)	3 more per 1.000 (from 3 fewer to 70 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Hypertension grade 3/4												
2 ^{3,4}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^d	none	8/202 (4.0%)	26/194 (13.4%)	RR 0.29 (0.08 to 1.09)	95 fewer per 1.000 (from 123 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
Skin disorders grade 3/4												
4 ^{2,3,4,5}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	very serious ^{e,f}	none	294/903 (32.6%)	10/896 (1.1%)	RR 22.14 (10.35 to 47.39)	236 more per 1.000 (from 104 more to 518 more)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
Diarrhea grade 3/4												
4 ^{2,3,5,6}	randomised trials	serious ^b	not serious	not serious	serious ^d	none	138/1370 (10.1%)	104/1355 (7.7%)	RR 1.47 (0.90 to 2.41)	36 more per 1.000 (from 8 fewer to 108 more)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

CI: confidence interval; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: risk ratio

Explanations

- Performance bias (Studi in aperto)
- Eventi avversi in pazienti wt-KRAS ma non solo con il tumore del colon sinistro
- Basso numero di eventi ed ampio intervallo di confidenza
- Basso numero di eventi
- Eterogeneità (I²=70%)

References

- Daniele Rossini, Alessandra Boccaccino, Martina Carullo, Carlotta Antoniotti, Giovanni Dima, Paolo Ciraci, Federica Marmorino, Roberto Moretto, Gianluca Masi, Chiara Cremolini. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*; 2023.
- Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. 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*; 2014.
- Marinde J G Bond*, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncology*; 2023.
- Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. 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. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*; 2014.
- Jun Watanabe, MD, PhD, Kei Muro, MD, PhD, Kohei Shitara, MD, PhD, Kentaro Yamazaki, MD, PhD, Manabu Shiozawa, MD, PhD, Hisatsugu Ohori, MD, PhD, Atsuo Takashima, MD, PhD, Mitsuru Yokota, MD, PhD, Akitaka Makiyama, MD, PhD, Naoya Akazawa, MD, Hitoshi Ojima, MD, PhD, Yasuhiro Yuasa, MD, PhD, Keisuke Miwa, MD, PhD, Hirofumi Yasui, MD, PhD, Eiji Oki, MD, PhD, Takeo Sato, MD, PhD, Takeshi Naitoh, MD, PhD, Yoshito Komatsu, MD, PhD, Takeshi Kato, MD, PhD, Masamitsu Hihara, MS, Junpei Soeda, MD, PhD, Toshihiro Misumi, PhD, Kouji Yamamoto, PhD, Kiwamu Akagi, MD, PhD, Atsushi Ochiai, MD, PhD, Hiroyuki Uetake, MD, PhD, Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Takayuki Yoshino, MD, PhD. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2023.
- Alan P. Venook, MD, Donna Niedzwiecki, PhD, Heinz-Josef Lenz, MD, Innocenti, Federico, Briant Fruth, BS, Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH, Deborah Schrag, MD, MPH, Greene, Claire, Bert H. O'Neil, MD, James Norman Atkins, MD, Scott Berry, BSc, MD, MHSc, FRCPC, Blase N. Polite, MD, Eileen M. O'Reilly, MD, Richard M. Goldberg, MD, Howard S. Hochster, MD, Richard L. Schilsky, MD, Monica M. Bertagnolli, MD, Anthony B. El-Khoueiry, MD, Peter Watson, MD, Al B. Benson III, MD, Daniel L. Mulkerin, MD, Robert J. Mayer, MD, Blanke, Charles. 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.

QUESITO

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?

POPULATION:	wt RAS-BRAF metastatic left colon cancer patients as first line treatment
INTERVENTION:	Anti-EGFR
COMPARISON:	Bevacizumab
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression-free survival; Objective response rate; Bleeding 3/4 grade; Hypertension grade 3/4; Skin disorders grade 3/4; Diarrhea grade 3/4
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem		
Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text ed infine inclusi 6 lavori.</p> <p>Di seguito i risultati:</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 bevacizumab</th> <th>Risk with Anti-EGFR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall Survival (OS)</td> <td colspan="2">High</td> <td rowspan="2">HR 0.77 (0.68 to 0.88) [death for any cause]</td> <td rowspan="2">1343 (4 RCTs)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ High</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>79 per 100</td> <td>83 per 100 (81 to 85)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression-free survival (PFS)</td> <td colspan="2">High</td> <td rowspan="2">HR 0.92 (0.81 to 1.04) [progression or death for any cause]</td> <td rowspan="2">1559 (5 RCTs)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderate^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>86 per 100</td> <td>87 per 100 (85 to 88)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Objective response rate (ORR)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">OR 1.77 (1.39 to 2.26)</td> <td rowspan="2">1573 (5 RCTs)¹</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderate^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>62 per 100</td> <td>74 per 100 (69 to 78)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Daniele Rossini, Alessandra Boccaccino, Martina Carullo, Carlotta Antoniotti, Giovanni Dima, Paolo Ciraci, Federica Marmorino, Roberto Moretto, Gianluca Masi, Chiara Cremolini. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. European Journal of Cancer; 2023.</p> <p>a. Performance bias (Studi in aperto)</p>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with bevacizumab	Risk with Anti-EGFR	Overall Survival (OS)	High		HR 0.77 (0.68 to 0.88) [death for any cause]	1343 (4 RCTs) ¹	⊕⊕⊕⊕ High		79 per 100	83 per 100 (81 to 85)	Progression-free survival (PFS)	High		HR 0.92 (0.81 to 1.04) [progression or death for any cause]	1559 (5 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a		86 per 100	87 per 100 (85 to 88)	Objective response rate (ORR)	Study population		OR 1.77 (1.39 to 2.26)	1573 (5 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a		62 per 100	74 per 100 (69 to 78)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																												
	Risk with bevacizumab	Risk with Anti-EGFR																																				
Overall Survival (OS)	High		HR 0.77 (0.68 to 0.88) [death for any cause]	1343 (4 RCTs) ¹	⊕⊕⊕⊕ High																																	
	79 per 100	83 per 100 (81 to 85)																																				
Progression-free survival (PFS)	High		HR 0.92 (0.81 to 1.04) [progression or death for any cause]	1559 (5 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a																																	
	86 per 100	87 per 100 (85 to 88)																																				
Objective response rate (ORR)	Study population		OR 1.77 (1.39 to 2.26)	1573 (5 RCTs) ¹	⊕⊕⊕○ Moderate ^a																																	
	62 per 100	74 per 100 (69 to 78)																																				

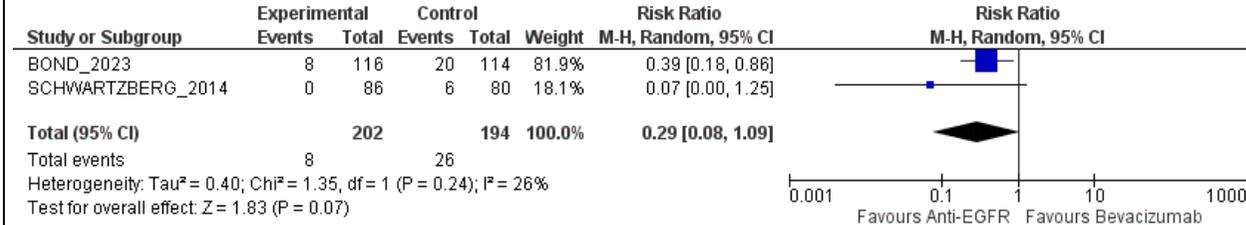
Undesirable effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase da marzo 2021 fino a luglio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 591 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text ed infine inclusi 6 lavori.</p> <p>Di seguito i risultati:</p>						
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		Risk with bevacizumab	Risk with Anti-EGFR				
	Bleeding 3/4 grade	Study population		RR 1.99 (0.18 to 21.79)	592 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	
		3 per 1.000	7 per 1.000 (1 to 74)				
	Hypertension grade 3/4	Study population		RR 0.29 (0.08 to 1.09)	396 (2 RCTs) ^{2,3}	⊕⊕○○ Low ^{a,c}	
	134 per 1.000	39 per 1.000 (11 to 146)					
Skin disorders grade 3/4	Study population		RR 22.14 (10.35 to 47.39)	1799 (4 RCTs) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Low ^{a,b}		
	11 per 1.000	247 per 1.000 (116 to 529)					
Diarrhea grade 3/4	Study population		RR 1.47 (0.90 to 2.41)	2725 (4 RCTs) ^{1,2,4,5}	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}		
	77 per 1.000	113 per 1.000 (69 to 185)					
<p>1. Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. FOLFIRI plus cetuximab versus</p>							

	<p>FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet</i>; 2014.</p> <p>2. Marinde J G Bond*, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. <i>Lancet Oncology</i>; 2023.</p> <p>3. Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. 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. <i>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY</i>; 2014.</p> <p>4. Jun Watanabe, MD, PhD, Kei Muro, MD, PhD, Kohei Shitara, MD, PhD, Kentaro Yamazaki, MD, PhD, Manabu Shiozawa, MD, PhD, Hisatsugu Otori, MD, PhD, Atsuo Takashima, MD, PhD, Mitsuru Yokota, MD, PhD, Akitaka Makiyama, MD, PhD, Naoya Akazawa, MD, Hitoshi Ojima, MD, PhD, Yasuhiro Yuasa, MD, PhD, Keisuke Miwa, MD, PhD, Hirofumi Yasui, MD, PhD, Eiji Oki, MD, PhD, Takeo Sato, MD, PhD, Takeshi Naitoh, MD, PhD, Yoshito Komatsu, MD, PhD, Takeshi Kato, MD, PhD, Masamitsu Hihara, MS, Junpei Soeda, MD, PhD, Toshihiro Misumi, PhD, Kouji Yamamoto, PhD, Kiwamu Akagi, MD, PhD, Atsushi Ochiai, MD, PhD, Hiroyuki Uetake, MD, PhD, Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Takayuki Yoshino, MD, PhD. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i>; 2023.</p> <p>5. Alan P. Venook, MD, Donna Niedzwiecki, PhD, Heinz-Josef Lenz, MD, Innocenti, Federico, Briant Fruth, BS, Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH, Deborah Schrag, MD, MPH, Greene, Claire, Bert H. O'Neil, MD, James Norman Atkins, MD, Scott Berry, BSc, MD, MHS, FRCP, Blase N. Polite, MD, Eileen M. O'Reilly, MD, Richard M. Goldberg, MD, Howard S. Hochster, MD, Richard L. Schilsky, MD, Monica M. Bertagnolli, MD, Anthony B. El-Khoueiry, MD, Peter Watson, MD, Al B. Benson III, MD, Daniel L. Mulkerin, MD, Robert J. Mayer, MD, Blanke, Charles. 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. <i>Jama</i>; 2017.</p> <p>a. Eventi avversi in pazienti wt-KRAS ma non solo con il tumore del colon sinistro b. Basso numero di eventi ed ampio intervallo di confidenza</p>	
--	--	--

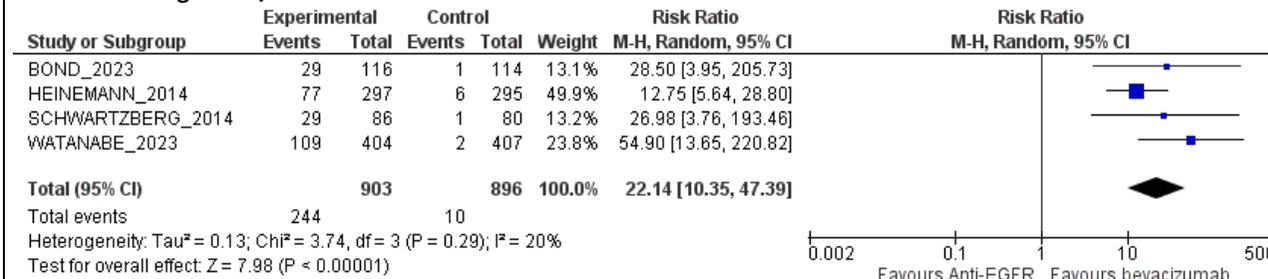
- c. Basso numero di eventi
- d. Eterogeneità (I²=70%)

FOREST PLOT:

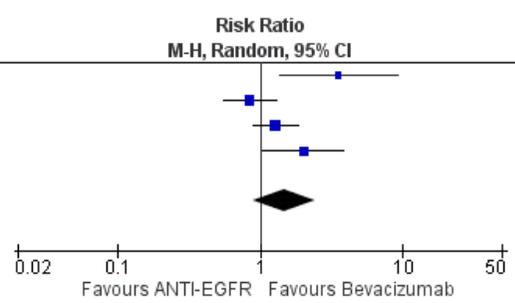
Hypertension grade 3/4



Skin Disorders grade 3/4



Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
BOND_2023	18	116	5	114	15.7%	3.54	[1.36, 9.21]
HEINEMANN_2014	34	297	40	295	29.7%	0.84	[0.55, 1.30]
Venook_2017	60	553	46	539	31.6%	1.27	[0.88, 1.83]
WATANABE_2023	26	404	13	407	23.0%	2.01	[1.05, 3.86]
Total (95% CI)		1370		1355	100.0%	1.47	[0.90, 2.41]
Total events	138		104				
Heterogeneity: Tau ² = 0.17; Chi ² = 9.89, df = 3 (P = 0.02); I ² = 70%							
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)							



Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza delle prove è stata complessivamente giudicata MOLTO BASSA per indirectness, imprecisione ed eterogeneità per alcuni esiti	

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra aumentare la sopravvivenza globale rispetto a bevacizumab con una alta certezza delle prove</p> <p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra aumentare la sopravvivenza libera da progressione o morte per ogni causa rispetto a bevacizumab con una moderata certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra aumentare il tasso di risposte oggettive rispetto a bevacizumab con una moderata certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra ridurre il numero di casi di ipertensione grave rispetto a bevacizumab con una bassa certezza nelle prove</p> <p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra aumentare il numero di casi di diarrea grave rispetto a bevacizumab con una certezza nelle prove molto bassa</p> <p>L'utilizzo di ANTI- EGFR sembra aumentare il numero di sanguinamenti gravi e tossicità cutanee gravi rispetto a bevacizumab con una bassa certezza nelle prove</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no 	Nessuna evidenza trovata	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

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

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONS

Recommendation

Nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea, l'impiego di anti-EGFR rispetto a bevacizumab in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica può essere preso in considerazione

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

References

1. Daniele Rossini, Alessandra Boccaccino, Martina Carullo, Carlotta Antoniotti, Giovanni Dima, Paolo Ciraci, Federica Marmorino, Roberto Moretto, Gianluca Masi, Chiara Cremolini. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials. *European Journal of Cancer*; 2023.
2. Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hielscher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Höffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing. 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*; 2014.
3. Marinde J G Bond*, Karen Bolhuis*, Olaf J L Loosveld, Jan Willem B de Groot, Helga Droogendijk, Helgi H Helgason, Mathijs P Hendriks, Joost M Klaase, Geert Kazemier, Mike S L Liem, Arjen M Rijken, Cornelis Verhoef, Johannes H W de Wilt, Koert P de Jong, Michael F Gerhards, Martinus J van Amerongen, Marc R W Engelbrecht, Krijn P van Lienden, I Quintus Molenaar, Bart de Valk, Brigitte C M Haberkorn, Emile D Kerver, Frans Erdkamp, Robbert J van Alphen, Daniëlle Mathijssen-van Stein, Aysun Komurcu, Marta Lopez-Yurda, Rutger-Jan Swijnenburg*, Cornelis J A Punt*, on behalf of the Dutch Colorectal Cancer Study Group. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet Oncology*; 2023.
4. Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go. 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. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*; 2014.
5. Jun Watanabe, MD, PhD, Kei Muro, MD, PhD, Kohei Shitara, MD, PhD, Kentaro Yamazaki, MD, PhD, Manabu Shiozawa, MD, PhD, Hisatsugu Otori, MD, PhD, Atsuo Takashima, MD, PhD, Mitsuru Yokota, MD, PhD, Akitaka Makiyama, MD, PhD, Naoya Akazawa, MD, Hitoshi Ojima, MD, PhD, Yasuhiro Yuasa, MD, PhD, Keisuke Miwa, MD, PhD, Hirofumi Yasui, MD, PhD, Eiji Oki, MD, PhD, Takeo Sato, MD, PhD, Takeshi Naitoh, MD, PhD, Yoshito Komatsu, MD, PhD, Takeshi Kato, MD, PhD, Masamitsu Hihara, MS, Junpei Soeda, MD, PhD, Toshihiro Misumi, PhD, Kouji Yamamoto, PhD, Kiwamu Akagi, MD, PhD, Atsushi Ochiai, MD, PhD, Hiroyuki Uetake, MD, PhD, Katsuya Tsuchihara, MD, PhD, Takayuki Yoshino, MD, PhD. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 2023.
6. Alan P. Venook, MD, Donna Niedzwiecki, PhD, Heinz-Josef Lenz, MD, Innocenti, Federico, Briant Fruth, BS, Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH, Deborah Schrag, MD, MPH, Greene, Claire, Bert H. O'Neil, MD, James Norman Atkins, MD, Scott Berry, BSc, MD, MHS, FRCP, Blase N. Polite, MD, Eileen M. O'Reilly, MD, Richard M. Goldberg, MD, Howard S. Hochster, MD, Richard L. Schilsky, MD, Monica M. Bertagnoli, MD, Anthony B. El-Khoueiry, MD, Peter Watson, MD, Al B. Benson III, MD, Daniel L. Mulkerin, MD, Robert J. Mayer, MD, Blanke, Charles. 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.

Autore/i: MC

Domanda: Un trattamento di prima linea con Pembrolizumab rispetto a chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica in pazienti affetti da CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR)

Setting: inpatients

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento di prima linea con Pembrolizumab	chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^a	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	62/153 (40.5%)	78/154 (50.6%)	HR 0.74 (0.53 a 1.03) ^c	10 meno per 100 (da 19 meno a 1 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Progression free survival (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	molto serio ^{b,e}	nessuno	68/153 (44.4%)	95/154 (61.7%)	HR 0.61 (0.44 a 0.83) ^c	17 meno per 100 (da 27 meno a 7 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Response Rate (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^f	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	69/153 (45.1%)	51/154 (33.1%)	RR 1.36 (1.02 a 1.81)	12 più per 100 (da 1 più a 27 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Safety grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	serio ^g	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	86/153 (56.2%)	112/143 (78.3%)	RR 0.72 (0.61 a 0.85)	22 meno per 100 (da 31 meno a 12 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Diarrea any grade (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^g	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	68/153 (44.4%)	89/143 (62.2%)	RR 0.71 (0.57 a 0.89)	18 meno per 100 (da 27 meno a 7 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Fatica grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	serio ^g	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	6/153 (3.9%)	13/143 (9.1%)	RR 0.43 (0.17 a 1.10)	5 meno per 100 (da 8 meno a 1 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Anemia grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	un trattamento di prima linea con Pembrolizumab	chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^h	nessuno	8/153 (5.2%)	15/143 (10.5%)	RR 0.50 (0.22 a 1.14)	5 meno per 100 (da 8 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Aspartate aminotransferase increase grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ⁱ	nessuno	4/153 (2.6%)	3/143 (2.1%)	RR 1.25 (0.28 a 5.47)	1 più per 100 (da 2 meno a 9 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Alanine aminotransferase increase grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ⁱ	nessuno	4/153 (2.6%)	3/143 (2.1%)	RR 1.25 (0.28 a 5.47)	1 più per 100 (da 2 meno a 9 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
Colitis grado 3+ (follow up: mediana 32 mesi)												
1 ²	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante ⁱ	nessuno	5/153 (3.3%)	0/143 (0.0%)	RR 10.28 (0.57 a 184.27)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di cross over bias (i pazienti potevano passare al braccio di intervento dopo progressione)
- b. E' stata abbassata la la certezza nelle prove in quanto l'Optimal information size OIS non è stata raggiunta
- c. E' stata abbassata la certezza nelle prove per assunzione di proporzionalità degli Hazard violato
- d. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label) e per numero maggiore di censorizzati nel braccio di pembrolizumab
- e. E' stata abbassata la certezza nelle prove a causa dello sbilanciamento nel numero di pazienti censorizzati tra i due bracci
- f. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label)
- g. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance e detection bias (studio open label)
- h. E' stata abbassata la certezza nelle prove per l'esiguo numero di eventi
- i. Non è stata abbassata la certezza nelle prove per imprecisione perché si tratta di un evento raro (braccio controllo meno del 5%)

References

- 1.L.A.; Diaz. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol.; 2022.
- 2.André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al.. Pembrolizumab in microsatellite-Instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med.; 2020.

QUESITO

Dovrebbe un trattamento di prima linea con pembrolizumab vs chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica essere utilizzato per pazienti affetti da CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR)?

POPULATION:	Pazienti affetti da CRC avanzato con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR)
INTERVENTION:	Un trattamento di prima linea con pembrolizumab
COMPARISON:	Chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Progression free survival; Response Rate; Safety grado 3+; Diarrea any grade; Fatica grado 3+; Anemia grado 3+; Aspartate aminotransferase increase grado 3+; Alanine aminotranferase increase grado 3+; Colitis grado 3+
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	Popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 598 records. E' stato acquisito un full text e incluso. Dopo aggiornamento di agosto 2023 è stata considerata anche l'analisi aggiornata dallo studio Keynote-177 (Diaz 2022) Andrè et al 2020 (Keynote-177), è uno studio di fase 3 che ha incluso pazienti con colorectal cancer metastatico MSI-H–dMMR e ha randomizzato 307 pazienti assegnandoli a due bracci: 153 soggetti al braccio pembrolizumab e 154 soggetti al braccio della chemioterapia, stabilita dal medico prima dalla fase di randomizzazione.</p>						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica	Rischio con un trattamento di prima linea con Pembrolizumab				
	Overall Survival (OS) follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		HR 0.74 (0.53 a 1.03) ^c	307 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{b,c}	Pembrolizumab sembra non avere effetto sull'overall survival.
	51 per 100	41 per 100 (31 a 52)					
Progression free survival (PFS) follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		HR 0.61 (0.44 a 0.83) ^c	307 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{b,d,e}	Pembrolizumab sembra incrementare la PFS.	
	62 per 100	44 per 100 (34 a 55)					

Response Rate (RR) follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 1.36 (1.02 a 1.81)	307 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{b,f}	Pembrolizumab sembra incrementare la risposta.
	33 per 100	45 per 100 (34 a 60)				
<ol style="list-style-type: none"> 1. L.A.; Diaz. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol.; 2022. 2. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al.. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med.; 2020. <ol style="list-style-type: none"> a. E' stata abbassata la certezza nelle prove per assunzione di proporzionalità degli Hazard violato b. E' stata abbassata la la certezza nelle prove in quanto l'Optimal information size OIS non è stata raggiunta c. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di cross over bias (i pazienti potevano passare al braccio di intervento dopo progressione) d. E' stata abbassata la certezza nelle prove a causa dello sbilanciamento nel numero di pazienti censorizzati tra i due bracci e. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label) e per numero maggiore di censorizzati nel braccio di pembrolizumab f. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance bias (studio open label) 						

Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 598 records. E' stato acquisito un full text e incluso.</p> <p>Dopo aggiornamento di agosto 2023 è stata considerata anche l'analisi aggiornata dallo studio Keynote-177 (Diaz 2022) Andrè et al 2020 (Keynote-177), è uno studio di fase 3 che ha incluso pazienti con colorectal cancer metastatico MSI-H-dMMR e ha randomizzato 307 pazienti assegnandoli a due bracci: 153 soggetti al braccio pembrolizumab e 154 soggetti al braccio della chemioterapia, stabilita dal medico prima dalla fase di randomizzazione.</p> <table border="1" data-bbox="510 836 1599 1414"> <thead> <tr> <th data-bbox="510 836 768 1078">siti</th> <th colspan="2" data-bbox="768 836 1099 911">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="1099 836 1189 1078">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1189 836 1323 1078">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1323 836 1435 1078">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1435 836 1599 1078">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="768 911 927 1078">Rischio con chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica</th> <th data-bbox="927 911 1099 1078">Rischio con un trattamento di prima linea con Pembrolizumab</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="510 1078 768 1206">Safety grado 3+ follow up: mediana 32 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="768 1078 1099 1126">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1099 1078 1189 1206">RR 0.72 (0.61 a 0.85)</td> <td data-bbox="1189 1078 1323 1206">296 (1 RCT)^{1,2}</td> <td data-bbox="1323 1078 1435 1206">⊕⊕○ ○ Bassa^{a,b}</td> <td data-bbox="1435 1078 1599 1206">Pembrolizumab probabilmente non incrementa la tossicità.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="768 1126 927 1206">78 per 100</td> <td data-bbox="927 1126 1099 1206">56 per 100 (48 a 67)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1206 768 1414">Diarrea any grade follow up: mediana 32 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="768 1206 1099 1254">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="1099 1206 1189 1334">RR 0.71 (0.57 a 0.89)</td> <td data-bbox="1189 1206 1323 1334">296 (1 RCT)¹</td> <td data-bbox="1323 1206 1435 1334">⊕⊕○ ○ Bassa^{a,b}</td> <td data-bbox="1435 1206 1599 1334">Pembrolizumab probabilmente non incrementa la diarrea in qualsiasi grado.</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="768 1254 927 1334">62 per 100</td> <td data-bbox="927 1254 1099 1334">44 per 100 (35 a 55)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	siti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica	Rischio con un trattamento di prima linea con Pembrolizumab					Safety grado 3+ follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.72 (0.61 a 0.85)	296 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	Pembrolizumab probabilmente non incrementa la tossicità.		78 per 100	56 per 100 (48 a 67)					Diarrea any grade follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.71 (0.57 a 0.89)	296 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	Pembrolizumab probabilmente non incrementa la diarrea in qualsiasi grado.		62 per 100	44 per 100 (35 a 55)					
siti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																						
	Rischio con chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica	Rischio con un trattamento di prima linea con Pembrolizumab																																										
Safety grado 3+ follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.72 (0.61 a 0.85)	296 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	Pembrolizumab probabilmente non incrementa la tossicità.																																						
	78 per 100	56 per 100 (48 a 67)																																										
Diarrea any grade follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.71 (0.57 a 0.89)	296 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	Pembrolizumab probabilmente non incrementa la diarrea in qualsiasi grado.																																						
	62 per 100	44 per 100 (35 a 55)																																										

Fatica grado 3+ follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.43 (0.17 a 1.10)	296 (1 RCT) ¹	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}	Pembrolizumab probabilmente non incrementa la fatica grado 3+
	9 per 100	4 per 100 (2 a 10)				
Anemia grado 3+ follow up: mediana 32 mesi	Popolazione in studio		RR 0.50 (0.22 a 1.14)	296 (1 RCT) ¹	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^b	Pembrolizumab probabilmente non incrementa l'anemia grado 3+
	10 per 100	5 per 100 (2 a 12)				
<p>1. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al.. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med.; 2020.</p> <p>2. L.A.; Diaz. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol.; 2022.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance e detection bias (studio open label)</p> <p>b. E' stata abbassata la certezza nelle prove per l'esiguo numero di eventi</p>						

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA, prevalentemente a causa del rischio di performance e detection bias e per l'esiguo numero di eventi</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>Pembrolizumab incrementa l'overall survival. Pembrolizumab sembra incrementare la PFS la risposta.</p> <p>Pembrolizumab probabilmente non aumenta la tossicità, la diarrea di qualsiasi grado, la fatica grado 3+, la anemia grado 3+. Pembrolizumab probabilmente incrementa l'aspartate aminotransferase e l'alanine aminotranferase grado 3+. Pembrolizumab incrementa la colitis grado 3+.</p>	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nessuna prova trovata.</p>	<p>Il test di MSI in immunoistochimica dovrebbe essere disponibile in tutto il territorio italiano.</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes 	<p>Nessuna prova trovata.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna prova trovata.	Il test di MSI in immunostochimica dovrebbe essere disponibile in tutto il territorio italiano.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included

	GIUDIZI						
							studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti affetti da neoplasia del colon avanzata con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR), il trattamento di prima linea con Pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione, rispetto a chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica.

Autore/i: MC, IM, MG

Domanda: La terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine rispetto a no terapia di mantenimento in pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab

Setting: Inpatients

Bibliografia: 1,2,3,4,5

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine	no terapia di mantenimento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival (follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi)												
1 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante ^b	serio ^c	non importante	nessuno	643/810 (79.4%)	631/811 (77.8%)	HR 0.97 (0.87 a 1.09)	1 meno per 100 (da 5 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

Progression free Survival (follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine	no terapia di mantenimento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	non importante ^{a,d}	serio ^e	serio ^c	non importante	nessuno	696/801 (86.9%)	797/807 (98.8%) ⁱ	HR 0.62 (0.56 a 0.69)	5 meno per 100 (da 7 meno a 4 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Haematologicaltoxicity - Haemorrhage (follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi; valutato con: CTC-NCI version 3)												
1 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^c	serio ^f	nessuno	3/534 (0.6%)	5/532 (0.9%)	RR 0.64 (0.17 a 2.48)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Haematologicaltoxicity - Thrombosis (follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi; valutato con: CTC-NCI version 3)												
1 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^c	serio ^f	nessuno	25/534 (4.7%)	15/532 (2.8%)	RR 1.63 (0.88 a 3.02)	2 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Non haematologicaltoxicity - Hypertension (follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi; valutato con: CTC-NCI)												
1 ^{1,2,3,4}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^c	serio ^f	nessuno	95/812 (11.7%)	64/811 (7.9%)	RR 1.45 (1.08 a 1.94)	4 più per 100 (da 1 più a 7 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Non haematologicaltoxicity - Proteinuria (follow up: mediana 36.7 mesi; valutato con: CTC-NCI)												
1 ¹	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^c	serio ^f	nessuno	0/131 (0.0%)	0/131 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Non haematologicaltoxicity - GI perforation (follow up: intervallo 29 mesi a 36.7 mesi; valutato con: CTC-NCI)												
1 ^{1,2}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	serio ^c	serio ^f	nessuno	1/289 (0.3%)	0/289 (0.0%)	RR 3.00 (0.12 a 73.09)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANTE
Quality of life (follow up: mediana 48 mesi)												
1 ^{3,4,5}	studi randomizzati	serio ^{a,g}	non importante	serio ^h	non importante	nessuno	<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 signifi can't 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."</p> <p>In the AIO KRK 0207 trial, no significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (20.5% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 36.1% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).</p>			⊕⊕○○ BASSA	CRITICO	

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

Spiegazioni

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

References

- Koerberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol*; Apr 2015.
- Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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*; Oct 2015.
- Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J.. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol*; Mar 1 2018.
- Simkens, L. H., van Tinteren, H., May, A., ten Tije, A. J., Creemers, G. J., Loosveld, O. J., de Jongh, F. E., Erdkamp, F. L., Erjavec, Z., van der Torren, A. M., Tol, J., Braun, H. J., Nieboer, P., van der Hoeven, J. J., Haasjes, J. G., Jansen, R. L., Wals, J., Cats, A., Derleyn, V. A., Honkoop, A. H., Mol, L., Punt, C. J., Koopman, M.. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*; May 9 2015.
- Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol*; Dec 2016.

QUESITO

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 con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab
INTERVENTO:	La terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine
CONFRONTO:	No terapia di mantenimento
ESITI PRINCIPALI:	Overall Survival; Progression free Survival; Haetological toxicity - Haemorrhage ; Haetological toxicity - Thrombosis ; Non haematological toxicity - Hypertension ; Non haematological toxicity - Proteinuria ; Non haematological toxicity - GI perforation ; Quality of life
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	

CONFLITTI DI INTERESSE

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 	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 DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/MedlineeEmbase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 8 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 14083 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 21 documenti, di cui 16 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no intervento (5) e no confronto di interesse (11).</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati CAIRO3 (1), SAKK 41/06 (2), AIO 0207 (3, 4), PRODIGE 9 (5) che hanno incluso un totale di 1623 pazienti.</p> <p>Nello studio AIO 0207 (3) la terapia di mantenimento era di bevacizumab e fluoropirimidine, nello studio CAIRO3 (1) la terapia di mantenimento era di bevacizumab e capecitabina, mentre negli altri due studi la terapia di mantenimento era solo con bevacizumab (2, 5).</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine				
Overall Survival (OS) follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.97 (0.87 a 1.09)	1621 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b,c}	
	78 per 100	77 per 100 (73 a 81)				
Progression free Survival (PFS) follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.62 (0.56 a 0.69)	1608 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d,e}	
	99 per 100	93 per 100 (91 a 95)				
Haetologicaltoxicity - Haemorrhage valutato con: CTC-NCI version 3 follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.64 (0.17 a 2.48)	1066 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 2)				
Haetologicaltoxicity - Thrombosis valutato con: CTC-NCI version 3 follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.63 (0.88 a 3.02)	1066 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	3 per 100	5 per 100 (2 a 9)				
Non haematologicaltoxicity - Hypertension valutato con: CTC-NCI follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.45 (1.08 a 1.94)	1623 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	8 per 100	11 per 100 (9 a 15)				
Non haematologicaltoxicity - Proteinuria valutato con: CTC-	Popolazione in studio		non stimabile	262 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				

<p>NCI follow up: mediana 36.7 mesi</p>							
<p>Non haematologicaltoxicity - GI perforation valutato con: CTC- NCI follow up: intervallo 29 mesi a 36.7 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="734 408 891 555">0 per 100</td> <td data-bbox="891 408 1061 555">0 per 100 (0 a 0)</td> </tr> </table>	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)	<p>RR 3.00 (0.12 a 73.09)</p>	<p>578 (2 RCT)^{1,2}</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA^{a,b,f}</p>	
0 per 100	0 per 100 (0 a 0)						
<p>Quality of life (QOL) follow up: mediana 48 mesi</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." 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</p>	<p>-</p>	<p>492 (3 RCT)^{3,4,5}</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA^{b,g,h}</p>			

	<p>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." In the AIO KRK 0207 trial, no significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (20.5% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 36.1% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Koeberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Ann Oncol</i>; Apr 2015. 2. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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. <i>Lancet Oncol</i>; Oct 2015. 3. Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J.. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). <i>J Clin Oncol</i>; Mar 1 2018. 4. Simkens, L. H., van Tinteren, H., May, A., ten Tije, A. J., Creemers, G. J., Loosveld, O. J., de Jongh, F. E., Erdkamp, F. L., Erjavec, Z., van der Torren, A. M., Tol, J., Braun, H. J., Nieboer, P., van der Hoeven, J. J., Haasjes, J. G., Jansen, R. L., Wals, J., Cats, A., Derleyn, V. A., Honkoop, A. H., Mol, L., Punt, C. J., Koopman, M.. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. <i>Lancet</i>; May 9 2015. 		

	<p>5. Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. Ann Oncol; Dec 2016.</p> <p>a. Not in all included studies the maintenance therapy include fluoropyrimidine as requested by the clinical question</p> <p>b. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up</p> <p>c. I-squared=29%</p> <p>d. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in three out of four studies</p> <p>e. I-squared=92%</p> <p>f. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p> <p>g. High risk of detection bias due to lack of blinding</p> <p>h. Maintenance therapy included Capecitabine other than Bevacizumab</p>	
Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/MedlineeEmbase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 8 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 14083 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 21 documenti, di cui 16 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no intervento (5) e no confronto di interesse (11). Sono stati inclusi 4 studi controllati randomizzati CAIRO3 (1), SAKK 41/06 (2), AIO 0207 (3, 4), PRODIGE 9 (5) che hanno incluso un totale di 1623 pazienti. Nello studio AIO 0207 (3) la terapia di mantenimento era di bevacizumab e fluoropirimidine, nello studio CAIRO3 (1) la terapia di mantenimento era di bevacizumab e capecitabina, mentre negli altri due studi la terapia di mantenimento era solo con bevacizumab (2, 5).	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidine				
Overall Survival (OS) follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.97 (0.87 a 1.09)	1621 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b,c}	
	78 per 100	77 per 100 (73 a 81)				
Progression free Survival (PFS) follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.62 (0.56 a 0.69)	1608 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,d,e}	
	99 per 100	93 per 100 (91 a 95)				
Haetologicaltoxicity - Haemorrhage valutato con: CTC- NCI version 3 follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.64 (0.17 a 2.48)	1066 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	1 per 100	1 per 100 (0 a 2)				
Haetologicaltoxicity - Thrombosis valutato con: CTC- NCI version 3 follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.63 (0.88 a 3.02)	1066 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	3 per 100	5 per 100 (2 a 9)				
Non haematologicaltoxicity - Hypertension valutato con: CTC- NCI follow up: intervallo 29 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.45 (1.08 a 1.94)	1623 (4 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	8 per 100	11 per 100 (9 a 15)				
Non haematologicaltoxicity - Proteinuria valutato con: CTC-	Popolazione in studio		non stimabile	262 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b,f}	
	0 per 100	0 per 100 (0 a 0)				

<p>NCI follow up: mediana 36.7 mesi</p>					
<p>Non haematologicaltoxicity - GI perforation valutato con: CTC- NCI follow up: intervallo 29 mesi a 36.7 mesi</p>	<p>Popolazione in studio</p>		<p>RR 3.00 (0.12 a 73.09)</p>	<p>578 (2 RCT)^{1,2}</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA^{a,b,f}</p>
<p>Quality of life (QOL) follow up: mediana 48 mesi</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 signifi can't 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</p>	<p>-</p>	<p>492 (3 RCT)^{3,4,5}</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA^{b,g,h}</p>	

	<p>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." In the AIO KRK 0207 trial, no significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (20.5% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 36.1% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Koeberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Ann Oncol</i>; Apr 2015. 2. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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. <i>Lancet Oncol</i>; Oct 2015. 3. Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J.. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). <i>J Clin Oncol</i>; Mar 1 2018. 4. Simkens, L. H., van Tinteren, H., May, A., ten Tije, A. J., Creemers, G. J., Loosveld, O. J., de Jongh, F. E., Erdkamp, F. L., Erjavec, Z., van der Torren, A. M., Tol, J., Braun, H. J., Nieboer, P., van der Hoeven, J. J., Haasjes, J. G., Jansen, R. L., Wals, J., Cats, A., Derleyn, V. A., Honkoop, A. H., Mol, L., Punt, C. J., Koopman, M.. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. <i>Lancet</i>; May 9 2015. 		

	<p>5. Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. Ann Oncol; Dec 2016.</p> <p>a. Not in all included studies the maintenance therapy include fluoropyrimidine as requested by the clinical question</p> <p>b. Some concerns rose even due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up</p> <p>c. I-squared=29%</p> <p>d. Possible high risk of detection bias due to lack of masking of outcome assessors in three out of four studies</p> <p>e. I-squared=92%</p> <p>f. We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval</p> <p>g. High risk of detection bias due to lack of blinding</p> <p>h. Maintenance therapy included Capecitabine other than Bevacizumab</p>	
--	---	--

Certeza delle prove
Qual è la certezza complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 delle prove è stata giudicata come Bassa, principalmente per indirectness (in uno studio la terapia di mantenimento era di bevacizumab e fluoropirimidine, mentre negli altri tre studi la terapia di mantenimento era solo con bevacizumab) e per imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza.</p>	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 ● Nessuna incertezza o variabilità importante 	Nessuna evidenza è stata trovata.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 ● Probabilmente è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia o Non lo so 	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 bevaciuzmab e fluoropirimidine vs osservazione, il panel ha valutato il bilancio beneficio/danno probabilmente a favore del mantenimento	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Riduce l'equità o Probabilmente riduce l'equità 	Nessuna evidenza è stata trovata.	

<ul style="list-style-type: none"> ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente migliora l'equità ○ Migliora l'equità ○ Varia ○ Non so 		
<p>Accettabilità</p> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non so 	<p>Nessuna evidenza è stata trovata.</p>	
<p>Fattibilità</p> <p>È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ Non so 	<p>Nessuna evidenza è stata trovata.</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
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 control'intervento	Raccomandazione condizionata control'intervento	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
--	---	--	--

○	○	●	○
---	---	---	---

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.

Autore/i:

Domanda : La terapia di mantenimento con solo bevacizumab rispetto a no terapia di mantenimento in pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab

Setting: Inpatients

Bibliografia: 1, 2, 3, 4

Certaintyassessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia di mantenimento con solo bevacizumab	no terapia di mantenimento	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												
3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante ^b	non importante	non importante	nessuno	420/532 (78.9%)	392/532 (73.7%)	HR 1.00 (0.87 a 1.15)	0 meno per 100 (da 5 meno a 5 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Progression free survival (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												
3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	serio ^{a,c}	serio ^d	non importante	non importante	nessuno	494/529 (93.4%)	527/528 (99.8%)	HR 0.80 (0.71 a 0.91)	0 meno per 100 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ BASSA	CRITICO
Hemorrhage grade >=3 (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												
3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	3/532 (0.6%)	5/532 (0.9%)	RR 0.65 (0.17 a 2.49)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Thrombosis grade >=3 (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												
3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	25/532 (4.7%)	15/532 (2.8%)	RR 1.51 (0.81 a 2.81)	1 più per 100 (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Hypertension grade >=3 (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												
3 ^{1,2,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	23/532 (4.3%)	15/532 (2.8%)	RR 1.55 (0.82 a 2.94)	2 più per 100 (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Proteinuria grade >=3 (follow up: mediana 36.7 mesi)												
1 ³	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	0/131 (0.0%)	1/131 (0.8%)	RR 0.33 (0.01 a 8.11)	1 meno per 100 (da 1 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
GI perforation grade >=3 (follow up: intervallo 17 mesi a 36.7 mesi)												
2 ^{1,3}	studi randomizzati	non importante ^a	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	0/287 (0.0%)	0/289 (0.0%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
Qualità della vita (follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi)												

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la terapia di mantenimento con solo bevacizumab	no terapia di mantenimento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2 ^{2,4}	studi randomizzati	serio ^{a,c}	non importante	non importante	non importante	nessuno	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." In the AIO KRK 0207 trial no significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (17.2% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 43.8% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).		⊕⊕⊕○ MODERATA		CRITICO	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- 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

References

1. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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*; Oct 2015.
2. Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J.. Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). *J Clin Oncol*; Mar 1 2018.
3. Koeberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol*; Apr 2015.
4. Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. *Ann Oncol*; Dec 2016.

QUESITO:

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:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 		

Effetti desiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/MedlineEmbase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 8 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9407 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 20 studi, di cui 16 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: (2) no trattamento di interesse, (10) no confronto, (1) no popolazione di interesse e (3) revisione sistematiche di cui sono stati controllati gli studi inclusi).</p> <p>Sono stati inclusi 3 studi randomizzati, PRODIGE 9 (1); SAKK 41/06 (2) e AIO 0207 (3, 4), che hanno incluso un totale di 1064 pazienti.</p> <table border="1" data-bbox="555 678 1527 1417"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con no terapia di mantenimento</th> <th>Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi</td> <td>Popolazione in studio 74 per 100</td> <td>74 per 100 (69 a 78)</td> <td>HR 1.00 (0.87 a 1.15)</td> <td>1064 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi</td> <td>Popolazione in studio 100 per 100</td> <td>99 per 100 (99 a 100)</td> <td>HR 0.80 (0.71 a 0.91)</td> <td>1057 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td>⊕⊕○○ BASSA^{a,c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage grade =>3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi</td> <td>Popolazione in studio 1 per 100</td> <td>1 per 100 (0 a 2)</td> <td>RR 0.65 (0.17 a 2.49)</td> <td>1064 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA^{a,e}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab	Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 74 per 100	74 per 100 (69 a 78)	HR 1.00 (0.87 a 1.15)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}		Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 100 per 100	99 per 100 (99 a 100)	HR 0.80 (0.71 a 0.91)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c,d}		Hemorrhage grade =>3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 1 per 100	1 per 100 (0 a 2)	RR 0.65 (0.17 a 2.49)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab																														
Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 74 per 100	74 per 100 (69 a 78)	HR 1.00 (0.87 a 1.15)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}																											
Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 100 per 100	99 per 100 (99 a 100)	HR 0.80 (0.71 a 0.91)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c,d}																											
Hemorrhage grade =>3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 1 per 100	1 per 100 (0 a 2)	RR 0.65 (0.17 a 2.49)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}																											

	Thrombosis grade >=3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 3 per 100	4 per 100 (2 a 8)	RR 1.51 (0.81 a 2.81)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
	Hypertension grade >=3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio 3 per 100	4 per 100 (2 a 8)	RR 1.55 (0.82 a 2.94)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
	Proteinuria grade >=3 follow up: mediana 36.7 mesi	Popolazione in studio 1 per 100	0 per 100 (0 a 6)	RR 0.33 (0.01 a 8.11)	262 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
	GI perforation grade >=3 follow up: intervallo 17 mesi a 36.7 mesi	Popolazione in studio 0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)	non stimabile	576 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
	Qualità della vita follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	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." In the AIO KKK 0207 trial no		-	(2 RCT) ^{2,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,c}	

	<p>significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (17.2% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 43.8% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).</p>				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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. <i>Lancet Oncol</i>; Oct 2015. 2. Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J..Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). <i>J ClinOncol</i>; Mar 1 2018. <ol style="list-style-type: none"> a. Koeberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Ann Oncol</i>; Apr 2015.Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. <i>Ann Oncol</i>; Dec 2016.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

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Variano ○ Non so 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/MedlineeEmbase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 8 marzo 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 9407 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 20 studi, di cui 16 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: (2) no trattamento di interesse, (10) no confronto, (1) no popolazione di interesse e (3) revisione sistematiche di cui sono stati controllati gli studi inclusi). Sono stati inclusi 3 studi randomizzati, PRODIGE 9 (1); SAKK 41/06 (2) e AIO 0207 (3, 4), che hanno incluso un totale di 1064 pazienti.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con no terapia di mantenimento</th> <th>Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.00 (0.87 a 1.15)</td> <td rowspan="2">1064 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ ALTA^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>74 per 100</td> <td>74 per 100 (69 a 78)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 0.80 (0.71 a 0.91)</td> <td rowspan="2">1057 (3 RCT)^{1,2,3}</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{a,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>100 per 100</td> <td>99 per 100 (99 a 100)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab	Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 1.00 (0.87 a 1.15)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}		74 per 100	74 per 100 (69 a 78)	Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.80 (0.71 a 0.91)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c,d}		100 per 100	99 per 100 (99 a 100)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																			
	Rischio con no terapia di mantenimento	Rischio con la terapia di mantenimento con solo bevacizumab																											
Overall survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 1.00 (0.87 a 1.15)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}																								
	74 per 100	74 per 100 (69 a 78)																											
Progression free survival follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		HR 0.80 (0.71 a 0.91)	1057 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c,d}																								
	100 per 100	99 per 100 (99 a 100)																											

	Hemorrhage grade ≥ 3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 0.65 (0.17 a 2.49)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
		1 per 100	1 per 100 (0 a 2)				
	Thrombosis grade ≥ 3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.51 (0.81 a 2.81)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
		3 per 100	4 per 100 (2 a 8)				
	Hypertension grade ≥ 3 follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	Popolazione in studio		RR 1.55 (0.82 a 2.94)	1064 (3 RCT) ^{1,2,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}	
		3 per 100	4 per 100 (2 a 8)				
Proteinuria grade ≥ 3 follow up: mediana 36.7 mesi	Popolazione in studio		RR 0.33 (0.01 a 8.11)	262 (1 RCT) ³	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}		
	1 per 100	0 per 100 (0 a 6)					
GI perforation grade ≥ 3 follow up: intervallo 17 mesi a 36.7 mesi	Popolazione in studio		non stimabile	576 (2 RCT) ^{1,3}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,e}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)					
Qualità della vita follow up: intervallo 17 mesi a 54.9 mesi	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		-	(2 RCT) ^{2,4}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,c}		

	<p>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." In the AIO KRK 0207 trial no significant differences between treatment arms in the mean GHS/QoL scores were observed at any time point. Also, rates of GHS/QoL score deterioration were similar (17.2% and 20.7% of patients), whereas a score improvement occurred in 43.8% and 42.1% (arms maintenance therapy and no maintenance therapy).</p>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Al-Batran, S. E., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Tannapfel, A., Reinacher-Schick, A., Quidde, J., Trarbach, T., Hinke, A., Schmoll, H. J., Arnold, D.. 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. <i>Lancet Oncol</i>; Oct 2015. 2. Aparicio, T., Ghiringhelli, F., Boige, V., Le Malicot, K., Taieb, J., Bouché, O., Phelip, J. M., François, E., Borel, C., Faroux, R., Dahan, L., Jacquot, S., Genet, D., Khemissa, F., Suc, E., Desseigne, F., Texereau, P., Lepage, C., Bennouna, J..Bevacizumab Maintenance Versus No Maintenance During Chemotherapy-Free Intervals in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Trial (PRODIGE 9). <i>J ClinOncol</i>; Mar 1 2018. 3. Koeberle, D., Betticher, D. C., von Moos, R., Dietrich, D., Brauchli, P., Baertschi, D., Matter, K., Winterhalder, R., Borner, M., Anchisi, S., Moosmann, P., Kollar, A., Saletti, P., Roth, A., Frueh, M., Kueng, M., Popescu, R. A., Schacher, S., Hess, V., Herrmann, R.. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). <i>Ann Oncol</i>; Apr 2015. 4. Quidde, J., Hegewisch-Becker, S., Graeven, U., Lerchenmüller, C. A., Killing, B., Depenbusch, R., Steffens, C. C., Lange, T., Dietrich, G., Stoehlmacher, J., Reinacher, A., Tannapfel, A., Trarbach, T., Marschner, N., Schmoll, H. J., Hinke, A., Al-Batran, S. E., Arnold, D.. Quality of life assessment in patients with metastatic colorectal cancer receiving maintenance therapy after first-line 	

	<p>induction treatment: a preplanned analysis of the phase III AIO KRK 0207 trial. Ann Oncol; Dec 2016.</p> <ol style="list-style-type: none"> Some concerns rose due to the lack of information on random sequence generation, allocation concealment and lost to follow-up I-squared=15% High risk of detection bias due to lack of outcome assessors' blinding in all the included studies I-squared=48% We decided to downgrade for imprecision due to the small number of events and very wide confidence interval 	
--	--	--

Certeza delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 delle prove è stata giudicata come Bassa, principalmente per rischio di distorsione (performance bias) e per imprecisione delle stime di effetto dovuta al basso numero di eventi e al conseguente ampio intervallo di confidenza.</p>	

Valori		
C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 	Nessuna evidenza è stata trovata.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ 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 DI EVIDENZA	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 	Nessuna evidenza è stata trovata.	
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna evidenza è stata trovata.	
Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <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 	Nessuna evidenza è stata trovata.	

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

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 è stato possibile dare una valutazione sul danno perché gli outcome di danno non sono stati considerati critici dal panel e comunque la frequenza di tossicità è risultata essere troppo bassa per poter dare una valutazione.

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

Autore/i: MC

Domanda: Depotenziamento rispetto a continuare il trattamento per pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR

Setting: inpatients

Bibliografia: SAPPHIRE, MACRO2 TTD, HERMES

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento	continuare il trattamento	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall survival												
3	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	427 partecipanti	485 partecipanti	HR 0.87 (0.72 a 1.04) [morte per ogni causa]	4 più per 100 (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	56.9%		4 più per 100 (da 1 meno a 10 più)		
Progression free survival												
3	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	427 partecipanti	485 partecipanti	HR 1.06 (0.90 a 1.24) [progressione o morte per ogni causa]	1 meno per 100 (da 3 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	85.6%		1 meno per 100 (da 3 meno a 1 più)		
Tossicità cutanea grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^d	serio ^b	non importante	serio ^c	nessuno	72/422 (17.1%)	85/483 (17.6%)	RR 1.00 (0.56 a 1.79)	0 meno per 100 (da 8 meno a 14 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Neutropenia grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^d	serio ^a	non importante	serio ^c	nessuno	67/422 (15.9%)	102/483 (21.1%)	RR 0.86 (0.58 a 1.29)	3 meno per 100 (da 9 meno a 6 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO

Diarrea grado 3/4

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento	continuare il trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	32/422 (7.6%)	46/483 (9.5%)	RR 0.78 (0.51 a 1.20)	2 meno per 100 (da 5 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. I-quadro=53%
- b. I-quadro=57%
- c. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300
- d. Alto rischio di performance e detection bias

QUESITO

Dovrebbe depotenziamento vs continuare il trattamento essere utilizzato per pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR ?

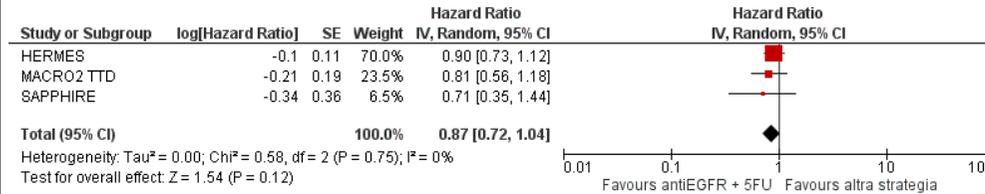
POPULATION:	Pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR
INTERVENTION:	Depotenziamento
COMPARISON:	Continuare il trattamento
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Tossicità cutanea grado 3/4; Neutropenia grado 3/4; Diarrea grado 3/4
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	Popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

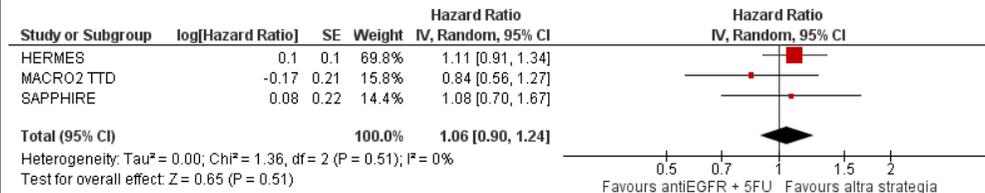
Problem																																	
Is the problem a priority?																																	
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know																																	
Desirable Effects																																	
How substantial are the desirable anticipated effects?																																	
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 records. Di questi 3 sono stati inclusi (SAPPHIRE, MACRO2 TTD, HERMES)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con continuare il trattamento</th> <th>Rischio con depotenziamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">overall survival</td> <td>Moderata</td> <td></td> <td rowspan="2">HR 0.87 (0.72 a 1.04) [morte per ogni causa]</td> <td rowspan="2">912 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕ ○ Moderata^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>57 per 100</td> <td>61 per 100 (56 a 67)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td>Alta</td> <td></td> <td rowspan="2">HR 1.06 (0.90 a 1.24) [progressione o morte per ogni causa]</td> <td rowspan="2">912 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕ ○ Moderata^b</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>86 per 100</td> <td>85 per 100 (82 a 87)</td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con continuare il trattamento	Rischio con depotenziamento	overall survival	Moderata		HR 0.87 (0.72 a 1.04) [morte per ogni causa]	912 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a		57 per 100	61 per 100 (56 a 67)	Progression free survival	Alta		HR 1.06 (0.90 a 1.24) [progressione o morte per ogni causa]	912 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^b		86 per 100	85 per 100 (82 a 87)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)		Commenti																										
	Rischio con continuare il trattamento	Rischio con depotenziamento																															
overall survival	Moderata		HR 0.87 (0.72 a 1.04) [morte per ogni causa]	912 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^a																												
	57 per 100	61 per 100 (56 a 67)																															
Progression free survival	Alta		HR 1.06 (0.90 a 1.24) [progressione o morte per ogni causa]	912 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^b																												
	86 per 100	85 per 100 (82 a 87)																															

- a. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300
- b. Alto rischio di performance e detection bias

OVERALL SURVIVAL

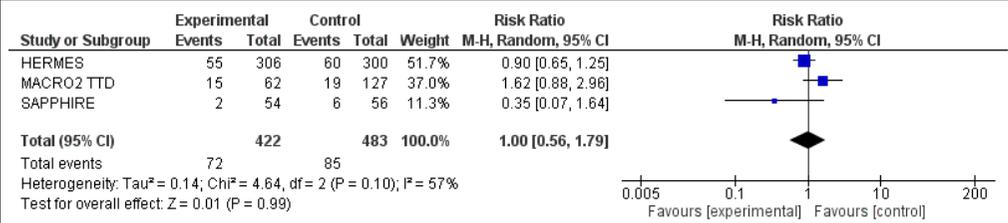


PROGRESSION FREE SURVIVAL

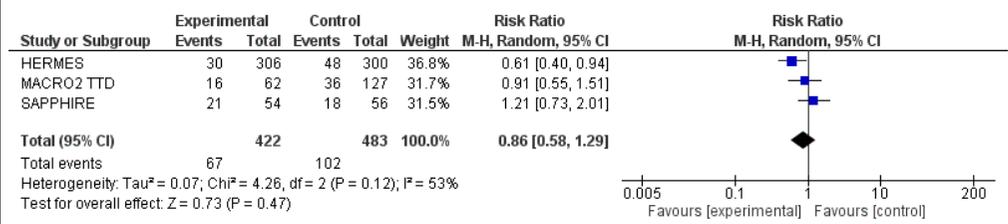


Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

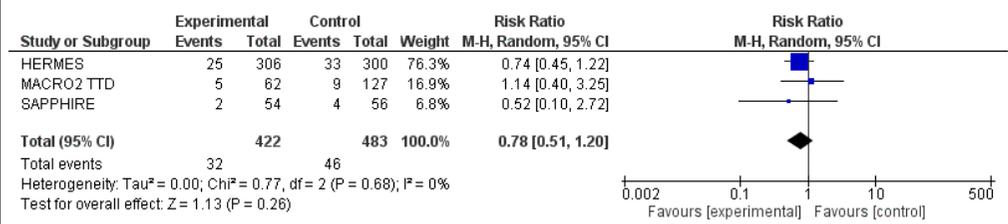
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<p>x Trivial</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 records. Di questi 3 sono stati inclusi (SAPPHIRE, MACRO2 TTD, HERMES)</p> <table border="1" data-bbox="568 547 1563 1098"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con continuare il trattamento</th> <th>Rischio con depotenziamento</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tossicità cutanea grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.00 (0.56 a 1.79)</td> <td rowspan="2">905 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Molto bassa^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>18 per 100</td> <td>18 per 100 (10 a 32)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neutropenia grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.86 (0.58 a 1.29)</td> <td rowspan="2">905 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ ○ Molto bassa^{a,b,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>21 per 100</td> <td>18 per 100 (12 a 27)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrea grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.78 (0.51 a 1.20)</td> <td rowspan="2">905 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>10 per 100</td> <td>7 per 100 (5 a 11)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300 b. Alto rischio di performance e detection bias c. I-quadro=57% d. I-quadro=53%</p> <p>TOSSICITA' CUTANEA</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con continuare il trattamento	Rischio con depotenziamento	Tossicità cutanea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.56 a 1.79)	905 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}		18 per 100	18 per 100 (10 a 32)	Neutropenia grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.86 (0.58 a 1.29)	905 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,d}		21 per 100	18 per 100 (12 a 27)	Diarrea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.78 (0.51 a 1.20)	905 (3 RCT)	⊕⊕○○○ Bassa ^{a,b}		10 per 100	7 per 100 (5 a 11)	<p>La valutazione del danno legato al trattamento depotenziato viene considerato con "trivial" rispetto alla prosecuzione del trattamento</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																												
	Rischio con continuare il trattamento	Rischio con depotenziamento																																				
Tossicità cutanea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.00 (0.56 a 1.79)	905 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,c}																																	
	18 per 100	18 per 100 (10 a 32)																																				
Neutropenia grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.86 (0.58 a 1.29)	905 (3 RCT)	⊕○○○ ○ Molto bassa ^{a,b,d}																																	
	21 per 100	18 per 100 (12 a 27)																																				
Diarrea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 0.78 (0.51 a 1.20)	905 (3 RCT)	⊕⊕○○○ Bassa ^{a,b}																																	
	10 per 100	7 per 100 (5 a 11)																																				



NEUTROPENIA



DIARRREA



Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle prove globale è stata giudicata MOLTO BASSA per alto rischio di bias, imprecisione, indirectness ed eterogeneità.</p> <p>Per il confronto depotenziamento vs continuazione è stata giudicata MOLTO BASSA</p>	

Values
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability x Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Esiti</th> <th style="width: 33%;">Importanza</th> <th style="width: 33%;">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>overall survival</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^a</td> </tr> <tr> <td>Progression free survival</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata^b</td> </tr> <tr> <td>Tossicità cutanea grado 3/4</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia grado 3/4</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕○○○ Molto bassa^{a,b,d}</td> </tr> <tr> <td>Diarrea grado 3/4</td> <td>CRITICO</td> <td>⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300 b. Alto rischio di performance e detection bias</p>	Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)	overall survival	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^a	Progression free survival	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^b	Tossicità cutanea grado 3/4	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}	Neutropenia grado 3/4	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,d}	Diarrea grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	
Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)																		
overall survival	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^a																		
Progression free survival	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^b																		
Tossicità cutanea grado 3/4	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,c}																		
Neutropenia grado 3/4	CRITICO	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b,d}																		
Diarrea grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																		

	c. I-quadro=57% d. I-quadro=53%	
--	------------------------------------	--

Balance of effects
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel considera che il trattamento depotenziato sia facilmente implementabile a livello nazionale rispetto alla prosecuzione del trattamento standard

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Va rie s	Don' t kno w

GIUDIZI							
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

GIUDIZI							
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS, dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR, un trattamento depotenziato può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto alla continuazione del trattamento con anti-EGFR e doppietta di chemioterapia. (condizionata a favore)

Justification

Subgroup considerations

Nessuna

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Autore/i: MC

Domanda: Depotenziamento rispetto a continuare il trattamento per pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS, dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR

Setting: inpatients

Bibliografia: SAPPHIRE, MACRO2 TTD, HERMES

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento	continuare il trattamento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
overall survival												
3	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	427 partecipanti	485 partecipanti	HR 0.87 (0.72 a 1.04) [morte per ogni causa]	4 più per 100 (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	56.9%		4 più per 100 (da 1 meno a 10 più)		
Progression free survival												
3	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	non importante	nessuno	427 partecipanti	485 partecipanti	HR 1.06 (0.72 a 1.24) [progressione o morte per ogni causa]	1 meno per 100 (da 3 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	85.6%		1 meno per 100 (da 3 meno a 1 più)		
Tossicità cutanea grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^d	serio ^b	non importante	serio ^c	nessuno	72/422 (17.1%)	85/483 (17.6%)	RR 1.00 (0.56 a 1.79)	0 meno per 100 (da 8 meno a 14 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Neutropenia grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^d	serio ^a	non importante	serio ^c	nessuno	67/422 (15.9%)	102/483 (21.1%)	RR 0.86 (0.58 a 1.29)	3 meno per 100 (da 9 meno a 6 più)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Diarrea grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^d	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	32/422 (7.6%)	46/483 (9.5%)	RR 0.78 (0.51 a 1.20)	2 meno per 100 (da 5 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. I-quadro=53%
- b. I-quadro=57%

c. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300
d. Alto rischio di performance e detection bias

QUESITO

Dovrebbe depotenziamento (antiEGFR + 5FU) vs altra strategia terapeutica essere utilizzato per pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR ?

POPULATION:	Pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR
INTERVENTION:	Depotenziamento (antiEGFR + 5FU)
COMPARISON:	Altra strategia terapeutica
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; overall survival - interruzione trattamento o solo 5FU; overall survival - antiEGFR; Progression free survival; Progression free survival - interruzione trattamento o solo 5FU; Progression free survival - antiEGFR; QoL - interruzione trattamento o solo 5FU; Tossicità cutanea grado 3/4; Tossicità cutanea grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU; Tossicità cutanea grado 3/4 - antiEGFR; Neutropenia grado 3/4; Neutropenia grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU; Neutropenia grado 3/4 - antiEGFR; Diarrea grado 3/4; Diarrea grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU; Diarrea grado 3/4 - antiEGFR
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

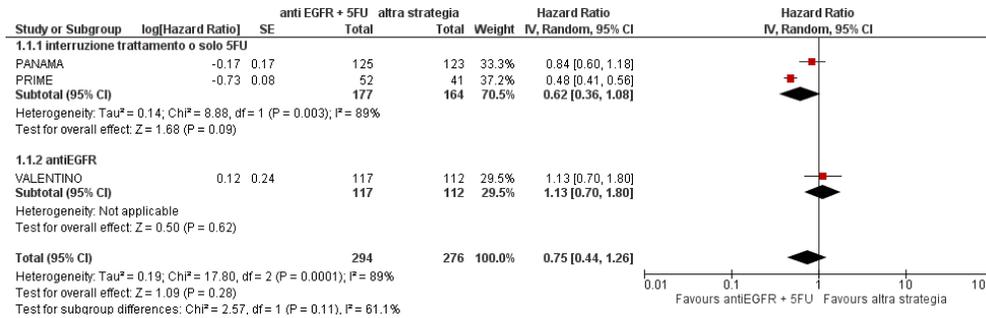
VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes		

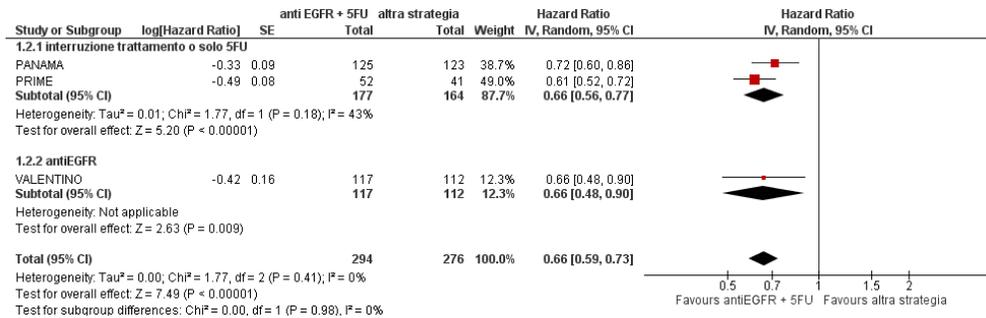
<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 																																				
<p>Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																				
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>																																		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small x Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 records. Di questi 3 sono stati inclusi (PANAMA, PRIME, VALENTINO)</p> <table border="1" data-bbox="528 632 1563 1209"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altra strategia terapeutica</th> <th>Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">overall survival</td> <td colspan="2">Moderata</td> <td rowspan="2">HR 0.75 (0.44 a 1.26) [morte per ogni causa]</td> <td rowspan="2">570 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○ ○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>46 per 100</td> <td>56 per 100 (37 a 71)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td colspan="2">Alta</td> <td rowspan="2">HR 0.66 (0.59 a 0.73) [progressione o morte per ogni causa]</td> <td rowspan="2">570 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕ ○ Moderata^c</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>82 per 100</td> <td>87 per 100 (86 a 89)</td> </tr> <tr> <td>QoL - interruzione trattamento o solo 5FU</td> <td>La media qoL - interruzione trattamento o solo 5FU era 0</td> <td>MD 6.62 maggiore (1.4 maggiore a 11.84 maggiore)</td> <td>-</td> <td>248 (1 RCT)</td> <td>⊕○○ ○ Molto bassa^{c,d,e}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a. I-quadro=89% b. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300 c. Alto rischio di performance e detection bias d. numero di soggetti inferiore a 400</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altra strategia terapeutica	Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	overall survival	Moderata		HR 0.75 (0.44 a 1.26) [morte per ogni causa]	570 (3 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}		46 per 100	56 per 100 (37 a 71)	Progression free survival	Alta		HR 0.66 (0.59 a 0.73) [progressione o morte per ogni causa]	570 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^c		82 per 100	87 per 100 (86 a 89)	QoL - interruzione trattamento o solo 5FU	La media qoL - interruzione trattamento o solo 5FU era 0	MD 6.62 maggiore (1.4 maggiore a 11.84 maggiore)	-	248 (1 RCT)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{c,d,e}		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																										
	Rischio con altra strategia terapeutica	Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)																																		
overall survival	Moderata		HR 0.75 (0.44 a 1.26) [morte per ogni causa]	570 (3 RCT)	⊕⊕○ ○ Bassa ^{a,b}																															
	46 per 100	56 per 100 (37 a 71)																																		
Progression free survival	Alta		HR 0.66 (0.59 a 0.73) [progressione o morte per ogni causa]	570 (3 RCT)	⊕⊕⊕ ○ Moderata ^c																															
	82 per 100	87 per 100 (86 a 89)																																		
QoL - interruzione trattamento o solo 5FU	La media qoL - interruzione trattamento o solo 5FU era 0	MD 6.62 maggiore (1.4 maggiore a 11.84 maggiore)	-	248 (1 RCT)	⊕○○ ○ Molto bassa ^{c,d,e}																															

e. Alto rischio di selective outcome reporting bias. Esito atteso in tutte le pubblicazioni ma non riportato in alcune o, se riportato, dati non estraibili

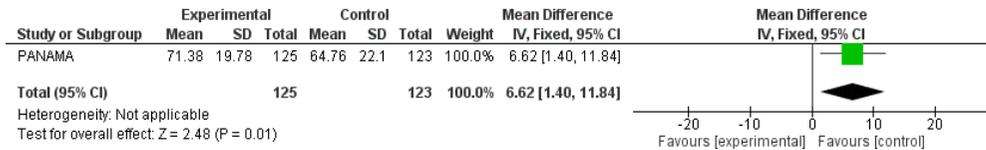
OVERALL SURVIVAL



PROGRESSION FREE SURVIVAL

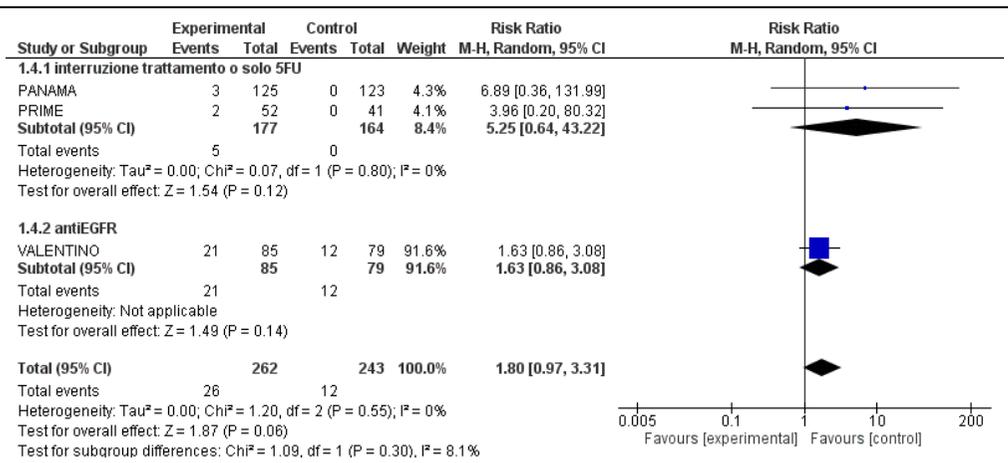


QUALITY OF LIFE

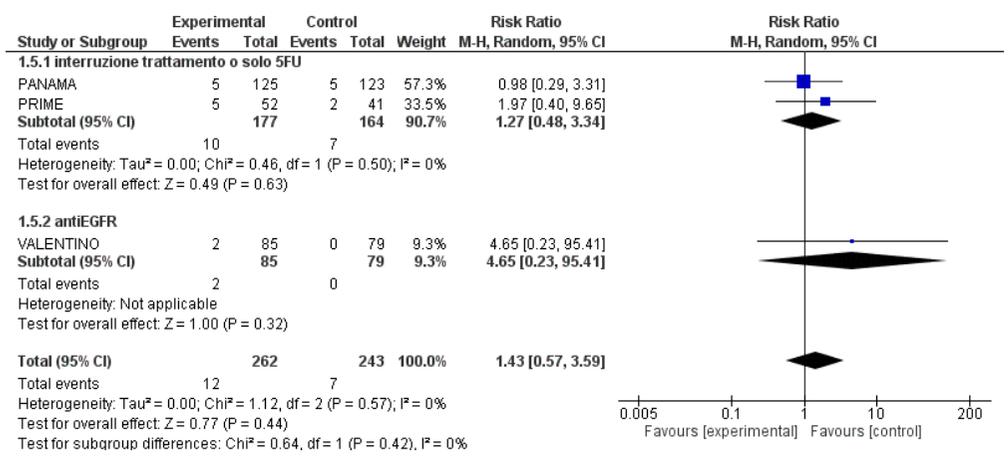


Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

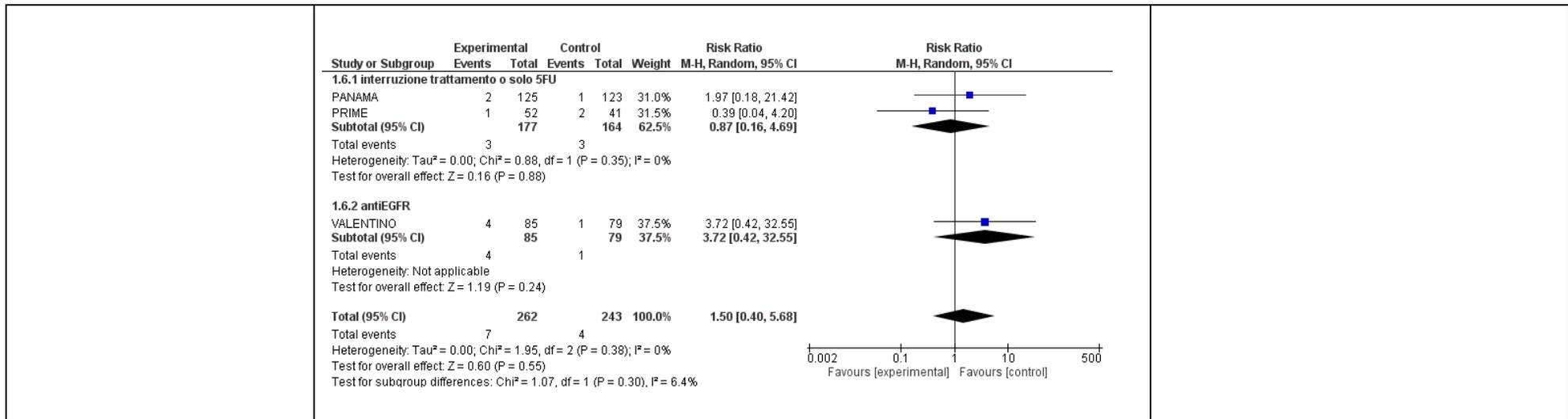
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> x Trivial o Small o Moderate o Large o Varies o Don't know 	<p>E' stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Pubmed/Medline, Embase e Cochrane Library fino al 7 agosto 2023. Dopo rimozione dei duplicati sono stati valutati in full-text 21 records. 3 studi randomizzati e controllati sono stati inclusi (PANAMA, PRIME, VALENTINO)</p> <table border="1" data-bbox="528 539 1565 1034"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con altra strategia terapeutica</th> <th>Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tossicità cutanea grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.80 (0.97 a 3.31)</td> <td rowspan="2">505 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>5 per 100</td> <td>9 per 100 (5 a 16)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neutropenia grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.43 (0.57 a 3.59)</td> <td rowspan="2">505 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>3 per 100</td> <td>4 per 100 (2 a 10)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Diarrea grado 3/4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.50 (0.40 a 5.68)</td> <td rowspan="2">505 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa^a</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>2 per 100</td> <td>2 per 100 (1 a 9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300 b. Alto rischio di performance e detection bias c. non abbassato per imprecisione in quanto evento raro</p> <p>TOSSICITA' CUTANEA</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con altra strategia terapeutica	Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	Tossicità cutanea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.80 (0.97 a 3.31)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		5 per 100	9 per 100 (5 a 16)	Neutropenia grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.43 (0.57 a 3.59)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}		3 per 100	4 per 100 (2 a 10)	Diarrea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.50 (0.40 a 5.68)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a		2 per 100	2 per 100 (1 a 9)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																												
	Rischio con altra strategia terapeutica	Rischio con depotenziamento (antiEGFR + 5FU)																																				
Tossicità cutanea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.80 (0.97 a 3.31)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																																	
	5 per 100	9 per 100 (5 a 16)																																				
Neutropenia grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.43 (0.57 a 3.59)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																																	
	3 per 100	4 per 100 (2 a 10)																																				
Diarrea grado 3/4	Popolazione in studio		RR 1.50 (0.40 a 5.68)	505 (3 RCT)	⊕⊕○○ Bassa ^a																																	
	2 per 100	2 per 100 (1 a 9)																																				



NEUTROPENIA



DIARREA



Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza delle prove globale è stata giudicata MOLTO BASSA per alto rischio di bias, imprecisione, indirectness ed eterogeneità.</p>	

Values																							
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?																							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability x Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Esiti</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Importanza</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Certezza delle prove (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">overall survival</td> <td style="text-align: center;">CRITICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">overall survival - interruzione trattamento o solo 5FU</td> <td style="text-align: center;">CRITICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{a,b}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Progression free survival - interruzione trattamento o solo 5FU</td> <td style="text-align: center;">CRITICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕⊕○ Moderata^c</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Tossicità cutanea grado 3/4</td> <td style="text-align: center;">CRITICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Neutropenia grado 3/4</td> <td style="text-align: center;">CRITICO</td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^{b,c}</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Diarrea grado 3/4</td> <td></td> <td style="text-align: center;">⊕⊕○○ Bassa^b</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;"> a. I-quadro=89% b. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300 c. Alto rischio di performance e detection bias d. numero di soggetti inferiore a 400 e. Alto rischio di selective outcome reporting bias. Esito atteso in tutte le pubblicazioni ma non riportato in alcune o, se riportato, dati non estraibili f. non abbassato per imprecisione in quanto evento raro </p>	Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)	overall survival	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	overall survival - interruzione trattamento o solo 5FU	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}	Progression free survival - interruzione trattamento o solo 5FU	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^c	Tossicità cutanea grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}	Neutropenia grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}	Diarrea grado 3/4		⊕⊕○○ Bassa ^b	<p>Il panel ha valutato che anche il paziente probabilmente percepisce come ugualmente critici gli esiti valutati in questa analisi</p>
Esiti	Importanza	Certezza delle prove (GRADE)																					
overall survival	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																					
overall survival - interruzione trattamento o solo 5FU	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{a,b}																					
Progression free survival - interruzione trattamento o solo 5FU	CRITICO	⊕⊕⊕○ Moderata ^c																					
Tossicità cutanea grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}																					
Neutropenia grado 3/4	CRITICO	⊕⊕○○ Bassa ^{b,c}																					
Diarrea grado 3/4		⊕⊕○○ Bassa ^b																					

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		Il bilancio del beneficio/danno viene considerato come probabilmente a favo del trattamento anti EGFR e 5FU.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	il panel giudica come il trattamento di mantenimento con anti ECGFR e 5FU probabilmente non impatta in termini di equità rispetto ad altra strategia.

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel giudica che il trattamento depotenziato (anti EGFR e 5FU) sia probabilmente accettabile da tutti gli stakeholders
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuno studio è stato incluso	Il panel ha giudicato come il mantenimento 5FU ed anti ECGFR sia probabilmente implementabile e fattibile a livello nazionale.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

GIUDIZI							
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

GIUDIZI							
			compar ison				
EQUITY	Reduc ed	Proba bly redu ced	Probab ly no impact	Probabl y increas ed	Increas ed	V ar ie s	Don 't kno w
ACCEPTA BILITY	No	Proba bly no	Probab ly yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w
FEASIBILI TY	No	Proba bly no	Probab ly yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS, dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR, il trattamento con Anti-EGFR e 5-FU può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto al solo 5-FU o al solo anti-EGFR

Justification

Subgroup considerations

Nessuna

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Autore/i: MC

Domanda: Depotenziamento (antiEGFR + 5FU) rispetto a altra strategia terapeutica per pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF WT e MSS , dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta chemioterapia ed anti-EGFR

Setting: inpatients

Bibliografia: PANAMA, PRIME, VALENTINO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	altra strategia terapeutica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
overall survival												
3	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	serio ^b	nessuno	294 partecipanti	276 partecipanti	HR 0.75 (0.44 a 1.26)	10 più per 100 (da 8 meno a 25 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	altra strategia terapeutica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
							-	45.7%	[morte per ogni causa]	10 più per 100 (da 8 meno a 25 più)		
overall survival - interruzione trattamento o solo 5FU												
2	studi randomizzati	non importante	serio ^a	non importante	serio ^b	nessuno	177 partecipanti	164 partecipanti	HR 0.62 (0.36 a 1.08) [morte per ogni causa]	13 più per 100 (da 2 meno a 24 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
							-	58.5%		13 più per 100 (da 2 meno a 24 più)		
overall survival - antiEGFR												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	117 partecipanti	112 partecipanti	HR 1.13 (0.70 a 1.80) [morte per ogni causa]	4 meno per 100 (da 18 meno a 13 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	29.5%		4 meno per 100 (da 18 meno a 13 più)		
Progression free survival												
3	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	294 partecipanti	276 partecipanti	HR 0.66 (0.59 a 0.73) [progressione o morte per ogni causa]	6 più per 100 (da 5 più a 7 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	81.5%		6 più per 100 (da 5 più a 7 più)		
Progression free survival - interruzione trattamento o solo 5FU												
2	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	177 partecipanti	164 partecipanti	HR 0.66 (0.56 a 0.77) [progressione o morte per ogni causa]	7 più per 100 (da 4 più a 9 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	79.3%		7 più per 100 (da 4 più a 9 più)		
Progression free survival - antiEGFR												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	altra strategia terapeutica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante	nessuno	117 partecipanti	112 partecipanti	HR 0.66 (0.48 a 0.90) [progressione o morte per ogni causa]	5 più per 100 (da 1 più a 8 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
							-	83.9%		5 più per 100 (da 1 più a 8 più)		

QoL - interruzione trattamento o solo 5FU

1	studi randomizzati	molto serio ^{c,d}	non importante	non importante	serio ^e	nessuno	125	123	-	MD 6.62 maggiore (1.4 maggiore a 11.84 maggiore)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
---	--------------------	----------------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	---	---------------------	---------

Tossicità cutanea grado 3/4

3	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	26/262 (9.9%)	12/243 (4.9%)	RR 1.80 (0.97 a 3.31)	4 più per 100 (da 0 meno a 11 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	---------------------------------------	---------------	---------

Tossicità cutanea grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU

2	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	5/177 (2.8%)	1/164 (0.6%)	RR 1.51 (0.19 a 12.03)	0 meno per 100 (da 0 meno a 7 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	---------	--------------	--------------	---------------------------	---------------------------------------	------------------	---------

Tossicità cutanea grado 3/4 - antiEGFR

1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	21/85 (24.7%)	12/79 (15.2%)	RR 1.63 (0.86 a 3.08)	10 più per 100 (da 2 meno a 32 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	---------------	--------------------------	--	---------------	---------

Neutropenia grado 3/4

3	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	12/262 (4.6%)	7/243 (2.9%)	RR 1.43 (0.57 a 3.59)	1 più per 100 (da 1 meno a 7 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------	--------------------------	--------------------------------------	---------------	---------

Neutropenia grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU

2	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	10/177 (5.6%)	7/164 (4.3%)	RR 1.27 (0.48 a 3.34)	1 più per 100 (da 2 meno a 10 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---------------	--------------	--------------------------	---------------------------------------	---------------	---------

Neutropenia grado 3/4 - antiEGFR

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	depotenziamento (antiEGFR + 5FU)	altra strategia terapeutica	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	non importante ^f	nessuno	2/85 (2.4%)	1/79 (1.3%)	RR 4.65 (0.23 a 95.41)	5 più per 100 (da 1 meno a 100 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
Diarrea grado 3/4												
3	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	7/262 (2.7%)	4/243 (1.6%)	RR 1.50 (0.40 a 5.68)	1 più per 100 (da 1 meno a 8 più)	⊕⊕○○ Bassa	
Diarrea grado 3/4 - interruzione trattamento o solo 5FU												
2	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	3/177 (1.7%)	3/164 (1.8%)	RR 0.87 (0.16 a 4.09)	0 meno per 100 (da 2 meno a 6 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
Diarrea grado 3/4 - antiEGFR												
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	4/85 (4.7%)	1/79 (1.3%)	RR 3.72 (0.42 a 32.55)	3 più per 100 (da 1 meno a 40 più)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

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

Spiegazioni

- a. I-quadro=89%
- b. Ampi intervalli di confidenza e numero di eventi inferiore a 300
- c. Alto rischio di performance e detection bias
- d. Alto rischio di selective outcome reporting bias. Esito atteso in tutte le pubblicazioni ma non riportato in alcune o, se riportato, dati non estraibili
- e. numero di soggetti inferiore a 400
- f. non abbassato per imprecisione in quanto evento raro

QUESITO:

Dovrebbe encorafenib e cetuximab vs cetuximab + irinotecan/FOLFIRI essere utilizzato per neoplasia del colon metastatica con mutazione di BRAF V600E ed in progressione?

POPOLAZIONE:	Neoplasia del colon metastatica con mutazione di BRAF V600E ed in progressione
INTERVENTO:	Encorafenib e cetuximab
CONFRONTO:	Cetuximab + irinotecan/FOLFIRI
ESITI PRINCIPALI:	Progression Free Survival; Overall Survival; Response Rate; Safety grado 3-4; Diarrea qualsiasi grado; Fatigue grado 3-4; Febbre grado 3-4; Dermatite acneiforme grado 3-4; Dermatite acneiforme qualsiasi grado
SETTING:	Inpatients
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE	Nessun conflitto di interessi. Assenti alla votazione: Cannizzaro, Ricciardiello, Di Mauro, Aprile, Carnaghi

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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		

Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ● Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a marzo 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi.</p> <p>Lo studio BEACON ha randomizzato 665 pazienti con adenocarcinoma del colon metastatico e mutazione BRAF V600E, dopo progressione ad uno o due trattamenti assegnandoli a tre bracci: 224 pazienti a encorafenib, binimetinib e cetuximab; 220 pazienti a encorafenib e cetuximab e 221 al controllo. Il braccio di controllo era caratterizzato da cetuximab + irinotecan o cetuximab + folfiri (a scelta del clinico).</p> <table border="1" data-bbox="566 671 1507 1422"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con Cetuximab + Irinotecan /Folfiri</th> <th>Rischio con Encorafenib e Cetuximab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progressio Free Survival follow up: mediana 12.8 mesi</td> <td>Popolazione in studio 67 per 100</td> <td>38 per 100 (32 a 45)</td> <td>HR 0.44 (0.35 a 0.55)</td> <td>441 (1 RCT)^{1,2}</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA^{a,b}</td> <td>Encorafenib e cetuximab sembrano aumentare la progression-free survival.</td> </tr> <tr> <td>Overall Survival follow up: mediana 12.8 mesi</td> <td>Popolazione in studio 71 per 100</td> <td>53 per 100 (45 a 61)</td> <td>HR 0.61 (0.48 a 0.77)</td> <td>441 (1 RCT)^{1,2}</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA^b</td> <td>Encorafenib e cetuximab aumentano la sopravvivenza globale.</td> </tr> <tr> <td>Response Rate follow up: mediana 12.8 mesi</td> <td>Popolazione in studio 2 per 100</td> <td>20 per 100 (7 a 54)</td> <td>RR 10.80 (3.94 a 29.58)</td> <td>441 (1 RCT)^{1,2}</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATA^{a,b}</td> <td>Encorafenib e cetuximab sembrano determinare un grande aumento del tasso di risposta obiettiva.</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con Cetuximab + Irinotecan /Folfiri	Rischio con Encorafenib e Cetuximab	Progressio Free Survival follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 67 per 100	38 per 100 (32 a 45)	HR 0.44 (0.35 a 0.55)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano aumentare la progression-free survival.	Overall Survival follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 71 per 100	53 per 100 (45 a 61)	HR 0.61 (0.48 a 0.77)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Encorafenib e cetuximab aumentano la sopravvivenza globale.	Response Rate follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 2 per 100	20 per 100 (7 a 54)	RR 10.80 (3.94 a 29.58)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano determinare un grande aumento del tasso di risposta obiettiva.	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con Cetuximab + Irinotecan /Folfiri	Rischio con Encorafenib e Cetuximab																														
Progressio Free Survival follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 67 per 100	38 per 100 (32 a 45)	HR 0.44 (0.35 a 0.55)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano aumentare la progression-free survival.																										
Overall Survival follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 71 per 100	53 per 100 (45 a 61)	HR 0.61 (0.48 a 0.77)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Encorafenib e cetuximab aumentano la sopravvivenza globale.																										
Response Rate follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio 2 per 100	20 per 100 (7 a 54)	RR 10.80 (3.94 a 29.58)	441 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano determinare un grande aumento del tasso di risposta obiettiva.																										

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tabernero, Josep, Grothey, Axel, Cutsem, Eric Van, Yaeger, Rona, Wasan, Harpreet, Yoshino, Takayuki, Desai, Jayesh, Ciardiello, Fortunato, Loupakis, Fotios, Hong, Yong Sang, Steeghs, Neeltje, Guren, TormodKyrre, Arkenau, Hendrik-tobias, Garcia-alfonso, Pilar, Elez, Elena, Gollerkeri, Ashwin, Maharry, Kati, Christy-bittel, Janna, Kopetz, Scott. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E – Mutant Metastatic Colorectal Cancer : Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the abstract. 2021. 2. Kopetz, Scott, Grothey, Axel, Yaeger, Rona, Van Cutsem, Eric, Desai, Jayesh, Yoshino, Takayuki, Wasan, Harpreet, Ciardiello, Fortunato, Loupakis, Fotios, Hong, Yong Sang, Steeghs, Neeltje, Guren, Tormod K, Arkenau, Hendrik-Tobias, Garcia-Alfonso, Pilar, Pfeiffer, Per, Orlov, Sergey, Lonardi, Sara, Elez, Elena, Kim, Tae-Won, Schellens, Jan H M, Guo, Christina, Krishnan, Asha, Dekervel, Jeroen, Morris, Van, Calvo Ferrandiz, Aitana, Tarpgaard, L S, Braun, Michael, Gollerkeri, Ashwin, Keir, Christopher, Maharry, Kati, Pickard, Michael, Christy-Bittel, Janna, Anderson, Lisa, Sandor, Victor, Tabernero, Josep. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer..The New England journal of medicine; 2019. <ol style="list-style-type: none"> a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance e detection bias (studio open label) b. Non è stata abbassata la certezza delle prove per malattia rara (mutazione di BRAF). 	
--	--	--

Effetti indesiderabili
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

Grandi
 Moderati
 Piccoli
 Irrilevanti
 Variano
 Non so

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a marzo 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 25 records.
 Sono stati acquisiti 3 records in full-text e inclusi.
 Lo studio BEACON ha randomizzato 665 pazienti con adenocarcinoma del colon metastatico e mutazione BRAF V600E, dopo progressione ad uno o due trattamenti assegnandoli a tre bracci: 224 pazienti a encorafenib, binimetinib e cetuximab; 220 pazienti a encorafenib e cetuximab e 221 al controllo. Il braccio di controllo era caratterizzato da cetuximab + irinotecan o cetuximab + folfiri (a scelta del clinico).

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con Cetuximab + Irinotecan /Folfiri	Rischio con Encorafenib e Cetuximab				
Safety grado 3-4 follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.89 (0.76 a 1.04)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano non avere effetto nell'aumentare la tossicità di grado 3-4.
	64 per 100	57 per 100 (49 a 67)				
Diarrea qualsiasi grado follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.79 (0.63 a 0.98)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano ridurre la probabilità di sviluppare diarrea di qualsiasi grado.
	49 per 100	38 per 100 (31 a 48)				
Fatigue grado 3-4 follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.89 (0.36 a 2.20)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano non avere effetto sulla probabilità
	2 per 100	2 per 100 (1 a 5)				

						di sviluppare fatigue di grado 3-4
Febbre grado 3-4 follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.99 (0.28 a 25.56)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^b	Encorafenib e cetuximab sembrano non avere effetto sulla probabilità di sviluppare febbre di grado 3-4.
	1 per 100	1 per 100 (0 a 13)				
Dermatite acneiforme grado 3-4 follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.18 (0.02 a 1.51)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano non avere effetto sulla probabilità di sviluppare dermatite acneiforme di grado 3-4.
	3 per 100	0 per 100 (0 a 4)				
Dermatite acneiforme qualsiasi grado follow up: mediana 12.8 mesi	Popolazione in studio		RR 0.75 (0.58 a 0.98)	409 (1 RCT) ^{1,2}	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	Encorafenib e cetuximab sembrano ridurre la probabilità di dermatite acneiforme di qualsiasi grado.
	40 per 100	30 per 100 (23 a 39)				
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tabernero, Josep, Grothey, Axel, Cutsem, Eric Van, Yaeger, Rona, Wasan, Harpreet, Yoshino, Takayuki, Desai, Jayesh, Ciardiello, Fortunato, Loupakis, Fotios, Hong, Yong Sang, Steeghs, Neeltje, Guren, TormodKyrre, Arkenau, Hendrik-tobias, Garcia-alfonso, Pilar, Elez, Elena, Gollerkeri, Ashwin, Maharry, Kati, Christy-bittel, Janna, Kopetz, Scott. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E – Mutant Metastatic Colorectal Cancer : Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the abstract. 2021. 2. Kopetz, Scott, Grothey, Axel, Yaeger, Rona, Van Cutsem, Eric, Desai, Jayesh, Yoshino, Takayuki, Wasan, Harpreet, Ciardiello, Fortunato, Loupakis, Fotios, Hong, Yong Sang, Steeghs, Neeltje, Guren, Tormod K, Arkenau, Hendrik-Tobias, Garcia-Alfonso, Pilar, Pfeiffer, Per, Orlov, Sergey, Lonardi, Sara, Elez, Elena, Kim, Tae-Won, Schellens, Jan H M, Guo, Christina, Krishnan, Asha, Dekervel, Jeroen, Morris, Van, Calvo Ferrandiz, Aitana, Tarpgaard, L S, Braun, 						

	<p>Michael, Gollerkeri, Ashwin, Keir, Christopher, Maharry, Kati, Pickard, Michael, Christy-Bittel, Janna, Anderson, Lisa, Sandor, Victor, Tabernero, Josep. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer..The New England journal of medicine; 2019.</p> <p>a. E' stata abbassata la certezza nelle prove di un livello per alto rischio di performance e detection bias (studio open label)</p> <p>b. Non è stata abbassata la certezza delle prove per malattia rara.</p>	
--	---	--

Certezza delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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>Complessivamente la fiducia nelle prove è MODERATA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (performance e detection bias).</p>	

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Encorafenib e cetuximab sembrano aumentare la progression-free survival e il tasso di risposta obiettiva. Encorafenib e cetuximab aumentano la sopravvivenza globale.</p> <p>Encorafenib e cetuximab sembrano non avere effetto nell'aumentare la tossicità di grado 3-4, sulla probabilità di sviluppare fatigue di grado 3-4, sulla probabilità di sviluppare febbre di grado 3-4, sulla probabilità di sviluppare dermatite acneiforme di grado 3-4, sulla probabilità di interrompere il trattamento a causa di eventi avversi.</p> <p>Encorafenib e cetuximab sembrano ridurre la probabilità di sviluppare diarrea di qualsiasi grado e la dermatite acneiforme di qualsiasi grado.</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 	Nessuna evidenza trovata.	La doppietta è attualmente disponibile in un programma di uso nominale.
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 	Nessuna evidenza trovata.	

Fattibilità		
È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	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 	Nessuna evidenza trovata.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

GIUDIZI							
				or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti affetti da neoplasia del colon metastatica con mutazione di BRAF V600E in progressione a precedente trattamento sistemico, un trattamento con Encorafenib e Cetuximab dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione.

QUESITO: Cure palliative

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 nella 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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N ^o 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	-	-	-	-	-		
<p>a. The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p>							

- 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"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● 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"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di stime affette da rischi di bias e eterogeneità.</p>	

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 nno importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 		<p>Mantenere la migliore qualità della vita è 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"> <input type="radio"/> E' a favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente a favore del confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè il confronto né l'intervento <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> E' a favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> 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. 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 	<p>Nessuna prova trovata</p>	<p>Si può ipotizzare nel breve termine, siano necessari investimenti per implementare la disponibilità dei servizi di cure palliative in prossimità 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 può tuttavia 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>

		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.
--	--	---

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, è 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>

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"> ○ 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 	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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 		
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 aumenta l'equità ● Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	Nessuna prova trovata	<p>L'attivazione su tutto il territorio nazionale di ambulatori dedicati (in cui si realizza 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. 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"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so 	Nessuna prova trovata	<p>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 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,</p>

		<p>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. E' indispensabile la disponibilità 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>
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna prova trovata	<p>L'attuazione di un ambulatorio integrato è indispensabile per condividere il percorso di cura integrato e le scelte decisionali tra oncologo e team di cure palliative. Nella pratica clinica l'invio alle cure palliative è spesso ancora limitato alla fase terminale della malattia. È auspicabile che si mettano in atto tutte le risorse per attivare il team di cure palliative in prossimità dei servizi di oncologia o radioterapia per permettere l'attivazione degli ambulatori integrati. È 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	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		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 irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE PER LE 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

GIUDIZI							
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 control'intervento ○	Raccomandazione condizionata control'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 (nscl) 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 (ad 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?

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 6 records

Q2.: Lo screening universale della sindrome di Lynch dovrebbe essere eseguito per tutti i casi CRC?

MEDLINE (PubMed) (2021 a luglio 2023)

((((("Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/diagnosis"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/genetics"[Mesh] OR "Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis/pathology"[Mesh]))) OR ("Sindrome di 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 ((("DNA Mismatch Repair"[Mesh] OR ("Mismatch Repair, DNA" [Text Word] OR "Mismatch Repair" [Text Word] OR "mismatch repair-deficient" [Text Word] OR "mismatch repair deficient" [Text Word])) OR "universal screening" [Text Word]))) AND (((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "meta-analysis" [Title] OR "systematic review" [Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis" [Title]))) OR ("systematic literature review" [Title]))) OR ("systematic review" [Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type]))) OR (randomized [Title/Abstract] OR randomised [Title/Abstract] OR randomly [Title/Abstract])))

Results: 27

Embase (Embase.com) (2021 a luglio 2023)

#1 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer'/exp/mj
 #2 'sindrome di lynch' OR 'hnpcc' OR 'hereditary-non-polyposis-colorectal- cancer' OR 'hereditary nonpolyposis colorectal cancer' OR 'lynch syndrome':de,ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'mismatch repair'/exp/mj

#5 'mismatch repair, dna' OR 'mismatch repair' OR 'mismatch repair-deficient' OR 'mismatch repair deficient' OR 'universal screening':de,ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Results: 27

Q3. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon è opportuno che al momento della diagnosi con colonscopia vengano effettuati i prelievi biotici anche per l'immunoistochimica?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Colorectal Neoplasms"[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 ("Biopsy"[Mesh]) OR (biopsy[Title/Abstract])) AND (((("DNA Mismatch Repair"[Mesh]) OR ("Mismatch Repair"[Title/Abstract]) OR ("mismatch repair-deficient"[Title/Abstract] OR "mismatch repair deficient"[Title/Abstract]))

Results: 318

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 'biopsy'/exp/mj

#5 biops*:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'mismatch repair'/exp/mj

#8 'mismatch repair' OR 'mismatch repair-deficient' OR 'mismatch repair deficient':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Results: 56

Q4. Un eventuale posizionamento di stomia deve essere valutata preoperatoriamente?

MEDLINE (PubMed) (2019 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) (2019 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 11 records

Q5. La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

(((((("Colonic Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] 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 ("stage II" [Title/Abstract:~0])) AND (((("Chemotherapy, Adjuvant" [Mesh]) OR "adjuvant chemotherapy" [Title/Abstract] OR adjuvant [Title/Abstract])) AND ("Risk Stage" [Title/Abstract] OR "risk factor*" [Title/Abstract] OR risk [Title/Abstract]))

Records: 348

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 'stage ii':ab,ti

#5 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj

#6 'adjuvant chemotherapy' OR adjuvant

#7 'Risk Stage' OR risk:ab,ti

#8 #3 AND #4 AND (#5 OR #6) AND #7

Records: 257

Selezionati 4 records

Q6. Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con instabilità microsatellitare è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

Q7. Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con stabilità dei microsatelliti è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) ((2021 a luglio 2023)

(((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer" [Title/Abstract])))))))) OR (((("Colonic Neoplasms/genetics" [Mesh]) OR "Stomach Neoplasms" [Mesh]) OR ("Gastric Cancer*" [Title/Abstract] OR "Stomach Cancer*" [Title/Abstract] OR "Stomach Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm*" [Title/Abstract])) AND ((("Microsatellite Repeats/genetics" [Mesh]) OR ("Microsatellite instability" [Title/Abstract] OR "Microsatellite instability (MSI)" [Title/Abstract] OR "high-frequency Microsatellite instability" [Title/Abstract] OR "high-frequency MSI (MSI-H)" [Title/Abstract] OR "low frequency MSI (MSI-L)" [Title/Abstract] OR "microsatellite stable" [Title/Abstract] OR "low frequency Microsatellite instability" [Title/Abstract])) AND ((((((("Meta-

Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 141

Embase (Embase.com) ((2021 a luglio 2023)

#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 ii' OR 'stage 2':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'microsatellite instability'/exp/mj

#9 'microsatellite stability'/exp/mj

#10 'microsatellite instability' OR 'microsatellite instability (msi)' OR 'high-frequency microsatellite instability' OR 'high-frequency msi (msi-h)' OR 'low frequency msi (msi-l)' OR 'microsatellite stable' OR 'low frequency microsatellite instability':ti,ab

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 #3 AND #11

#13 #3 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 10

Selezionati 2 records

Q8. Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio, dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

Q9. Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio, dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

MEDLINE (Pubmed) (2019 to giugno 2023)

(((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR "Neoplasms"[Mesh])) OR (("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]))) AND ("stage II"[Title/Abstract] OR "stage 2"[Title/Abstract]))) AND (((Oxaliplatin*"[Title/Abstract] OR Eloxatine[Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract])) AND ((Xeloda[Title/Abstract] OR capecitabina[Title/Abstract])) OR (("Oxaloacetates"[Mesh]) OR ("XELOX"[Title/Abstract]) OR ((Fluorouracil[Title/Abstract] AND leucovorin[Title/Abstract] AND oxaliplatin[Title/Abstract]) OR ("FOLFOX"[Title/Abstract]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 116

Embase (2019 to giugno 2023)

#1 'colorectal tumor'/exp/mj OR 'neoplasm'/exp/mj

#2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 (stage NEXT/2 (ii OR 2)):ti,ab
 #5 'xelox' OR 'folfox':ti,ab
 #6 ('oxaliplatin'/exp/mj AND 'capecitabine'/exp/mj) OR ('oxaliplatin' AND 'capecitabine':ti,ab) OR (fluorouracil NEXT/2 leucovorin NEXT/2 oxaliplatin):ti,ab
 #7 #5 OR #6
 #8 #3 AND #4 AND #7
Records: 194

Selezionati 2 records

Q10a. Nei pazienti con tumore del colon in stadio III e buon PS quale è il regime di prima scelta da utilizzare come chemioterapia adiuvante?

Q10b. 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?

Q11. E' raccomandabile iniziare la chemioterapia adiuvante entro le 8 settimane dall'intervento chirurgico?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((("Colonic Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] 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 ("stage II"[Title/Abstract:~0])) AND (((("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR "adjuvant chemotherapy" [Title/Abstract]) OR adjuvant[Title/Abstract])))

Records: 582

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 'stage ii':ab,ti
 #5 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #6 'adjuvant chemotherapy' OR adjuvant
 #7 #3 AND #4 AND (#5 OR #6)
Records: 677

Selezionati 19 (Q10a:15;Q10b:2;Q11:2) records

Q12. Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con XELOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

Q13. Nei pazienti con tumore del colon pT4 e/o N2 (stadio III ad alto rischio), dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi?

Q14. Nei pazienti con tumore del colon pT1-3N1, senza fattori di rischio, è opportuno proporre un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino della durata di 3 anziché 6?

MEDLINE (PubMed) (2021 a luglio 2023)

((((((((((("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"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 93

Embase (Embase.com) (2021 a luglio 2023)

#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 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records: 22

Selezionati 2 records

Q15. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon cT3-T4, N0-2 e senza occlusione è proponibile la chemioterapia perioperatoria rispetto alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

(((((("Colorectal Neoplasms"[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 (((metastatic[Title/Abstract] OR (metasta*[Title/Abstract]) OR (advance*[Title/Abstract])) AND (((("Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ((chemotherapy[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]) AND (adjuvant[Title/Abstract] OR neoadjuvant[Title/Abstract])) OR (surgery[Title/Abstract] OR "upfront surgery"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Results: 635

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 metastatic:ti,ab OR metasta*:ti,ab OR advance*:ti,ab
 #5 #3 AND #4

#6 'neoadjuvant therapy'/exp/mj OR 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #7 ((chemotherapy OR therapy) NEXT/4 (adjuvant OR neoadjuvant)):ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #5 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
Results: 208

Selezionati 2 records

Q16. L'utilizzo di un programma di follow-up "intensivo" è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti

Q17. Qual è l'utilità del CEA nel follow-up e ogni quanto va dosato?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

(((((("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])))

Records: 851

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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')

Records: 109

Selezionati 13 records

Q18. 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?

Q19. Ogni quanto andrebbe ripetuta una colonscopia nei pazienti operati di carcinoma colon-rettale?

Q20. Le sequele tardive possono avere un impatto rilevante nella qualità della vita nel paziente con progresso carcinoma del colon-retto?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((((((((((((((("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: 113

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 4 records**Q21. Qual è l'importanza di un corretto stile di vita nei pazienti operati di tumore del colon?****MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)**

(((((("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: 329**Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)**

#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: 96**Selezionati records****Q22. Quanto deve essere la durata del follow-up nel carcinoma del colon-retto?****MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)**

Records: 238**Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)**

#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: 368**Selezionati 1 record****Q23. Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico?****MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)**

((("Colorectal Neoplasms" [MeSH Terms] AND "colorectal neoplasms/prevention and control" [MeSH Terms]) 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"[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 Terms] OR ("Mvasi"[Title/Abstract] OR "bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR "bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR "Avastin"[Title/Abstract])) AND "Chemotherapy"[Title/Abstract])

Records: 338

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 OR 'bevacizumab' OR avastin:ti,ab
 #9 #7 AND #8
 #10 chemotherap*:ti,ab
 #11 #7 AND #8 AND #9

Records: 395

Selezionati 1 record

Q24. 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?
Q25. 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) (2019 a giugno 2023)

((("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])))))))

Records: 364

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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: 295

Selezionati 2 record

Q26 a. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon destro e/o RAS mutato FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

Q26 b. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico ad origine dal colon sinistro e RAS/BRAF wild-type FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

Q26c. In pazienti fit con tumore del colon-retto metastatico BRAF mutato FOLFOXIRI + bevacizumab può essere considerato un'opzione di trattamento di I linea?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Colorectal Neoplasms"[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] AND "Fluorouracil"[Mesh] AND "Irinotecan"[Mesh]) OR ("Oxaliplatin[Title/Abstract] AND Fluorouracil [Title/Abstract] AND irinotecan[Title/Abstract] OR FOLFOXIRI[Title/Abstract])) AND (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR (Avastin[Title/Abstract]

Records: 695

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 AND 'fluorouracil'/exp/mj AND 'irinotecan'/exp/mj AND
 #5 'oxaliplatin' AND 'fluorouracil' AND 'irinotecan';ti,ab
 #6 avastin OR bevacizumab:de,ti,ab
 #7 'bevacizumab'/exp/mj
 #8 #3 AND (#4 OR #5) AND (#6 OR #7)

Records: 730

Selezionati 4 record

Q27. Nel paziente anziano o unfit con tumore del colon-retto metastatico la fluoropimidina associata a bevacizumab (anti-VEGF) rappresenta l'opzione preferibile in prima linea?

Q28. In associazione a irinotecan la capecitabina può sostituire il 5-Fluorouracile infusionale nel trattamento del tumore del colon-retto metastatico?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((((((("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 (((("5-FU/LV" [Text Word] OR "5-fluorouracil (5-FU)"[Text Word] OR Capecitabine[Text Word] AND (((("Bevacizumab"[Mesh] OR (Avastin[Text Word])

Records: 391**Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)**

#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 'capecitabine'/exp/mj AND 'bevacizumab'/exp/m
 #5 capecitabine AND ' bevacizumab ':ti,ab
 #6 avastin OR bevacizumab:de,ti,ab
 #8 #3 AND (#4 OR #5)

Records: 430**Selezionati 1 record**

Q29. Un trattamento di prima linea con pembrolizumab vs chemioterapia (con doppietta) con o senza terapia biologica dovrebbe essere utilizzato per pazienti affetti da neoplasia del colon avanzata e con instabilità dei microsatelliti (MSI-H/dMMR)?

Q30. 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?

Q31. 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) (2019 a giugno 2023)

((((((((((((((("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 ((chemotherapy[Text Word] OR "drug therapy"[Text Word]) AND (((("Bevacizumab"[Mesh] OR (Avastin[Text Word] OR pembrolizumab[Text Word]))

Records: 722**Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)**

#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 'bevacizumab'/exp/m
 #5 pembrolizumab OR ' bevacizumab ':ti,ab
 #6 chemotherap*:de,ti,ab
 #8 #3 AND (#4 OR #5)

Records: 630

Selezionati 5 record

Q32. Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e metastatico, dopo 4-6 mesi di trattamento di prima linea con doppietta di chemioterapia ed anti-EGFR, può essere preso in considerazione il depotenziamento (rispetto alla prosecuzione dell'intero medesimo trattamento)?

Q33. Nei pazienti affetti da CRC metastatico RAS/RAF wt e metastatico, trattati in prima linea con 4-6 mesi di doppietta di chemioterapia con anti-EGFR, un depotenziamento con antiEGFR e 5-FU può essere preso in considerazione rispetto ad altra strategia terapeutica (mantenimento con solo anti- EGFR o con solo 5FU)?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

(((((("Colorectal Neoplasms"[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 (((((metastatic[Title/Abstract] OR (metasta*[Title/Abstract])) OR (advance*[Title/Abstract])) OR ("wild-type"[Title/Abstract] OR "wildtype" RAS[Title/Abstract])) OR ("wild-type"[Title/Abstract] OR "wild type"[Title/Abstract] OR RAS[Title/Abstract]))) AND (((("5-FU/LV"[Title/Abstract] OR "5-fluorouracil (5-FU)"[Title/Abstract] OR leucovorin[Title/Abstract] OR "Folinic Acid"[Title/Abstract] OR "LV5FU2"[Title/Abstract] OR Capecitabine[Title/Abstract] OR FLOX[Title/Abstract] OR "5-FU/LV+oxaliplatin" [Title/Abstract] OR "mFOLFOX6"[Title/Abstract] OR "FOLFOX4" [Title/Abstract] OR oxaliplatin [Title/Abstract] OR Eloxatin[Title/Abstract] OR (((("Irinotecan"[Mesh]) OR "Capecitabine"[Mesh])) OR (Camptosar[Title/Abstract] OR xeloda[Title/Abstract]))) OR (FOLFOX[Title/Abstract] OR XELOX[Title/Abstract] OR (((("Bevacizumab"[Mesh]) OR "Cetuximab"[Mesh]) OR "Panitumumab"[Mesh])) OR Erbitux[Title/Abstract] OR Vectibix[Title/Abstract]))) OR ((((((("anti-EGFR"[Title/Abstract] OR Cetuximab[Title/Abstract] OR panitumumab[Title/Abstract] OR Fluorine[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Records: 817

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 (metastatic OR metasta* OR advance* OR 'wild-type' OR 'wildtype') AND ras OR 'wild-type' OR 'wild type' OR ras:ti,ab
 #5 #3 AND #4
 #6 'irinotecan'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'bevacizumab'/exp/mj OR 'cetuximab'/exp/mj
 #7 'irinotecan'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'bevacizumab'/exp/mj OR 'cetuximab'/exp/mj OR 'panitumumab'/exp/mj
 #8 '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 camptosar OR xeloda OR folfox OR xelox OR erbitux OR vectibix OR 'anti egfr' OR cetuximab OR panitumumab OR fluorine:ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #5 AND #9
 11 #5 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 349

Selezionati 3 record

Q34. Nei pazienti affetti da mCRC BRAF V600E mutato ed in progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica non contenente anti-EGFR, il trattamento combinato con encorafenib e cetuximab dovrebbe essere utilizzato?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] AND "colorectal neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) 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 "BRAF"[Text Word] AND ("Cetuximab"[Text Word] OR "Encorafenib"[Text Word]))

Records: 265

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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

Records: 188

Selezionati 4 record

Q35. Bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico?

Q36. 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?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] AND "colorectal neoplasms/prevention and control"[MeSH Terms]) 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"[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 Terms] OR ("Mvasi"[Title/Abstract] OR "bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR "bevacizumab awwb"[Title/Abstract] OR "Avastin"[Title/Abstract])) AND "Chemotherapy"[Title/Abstract]))

Records: 338

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 OR 'bevacizumab' OR avastin:ti,ab
 #9 #7 AND #8
 #10 chemotherap*:ti,ab
 #11 #7 AND #8 AND #9
Records: 395

Selezionati 2 record

Q37. Il cetuximab ed il panitumumab possono essere associati alla chemioterapia nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico nei pazienti RAS wt già sottoposti al trattamento di I linea con schedule contenenti il bevacizumab?

Q38. In pazienti RAS wt pretrattati cetuximab può essere utilizzato con o senza irinotecan?

Q39. In pazienti RAS wt pretrattati, che non abbiano già ricevuto un farmaco anti-EGFR o che abbiano sviluppato una reazione infusioneale a cetuximab, panitumumab può essere utilizzato in monoterapia?

MEDLINE (PubMed) (2019 agiugno 2021)

(((((("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] 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 Terms] 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 "Erbix" [Title/Abstract] OR "Panitumumab" [MeSH Terms] OR "Panitumumab" [Title/Abstract])

Records: 331

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2021)

#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:ti,ab
 #11 Panitumumab: ti,ab
 #12 #10 OR #11
 #13 #9 AND #12
Records: 395

Selezionati 1 record

Q40. Aflibercept in associazione a FOLFIRI può essere considerata un'opzione nel trattamento di II linea del tumore del colon-retto metastatico in pazienti pretrattati con oxaliplatino?

Q41. In pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati regorafenib può essere considerato un'opzione di trattamento?

MEDLINE (PubMed) (2019 agiugno 2021)

("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] 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 (("Aflibercept" [Text Word] OR "Regorafenib" [Text Word]) AND "FOLFIRI" [Text Word])

Records: 160

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2021)

#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 (Aflibercept OR Regorafenib) NEAR/4 FOLFIRI

#5 #3 AND #5

Records: 75

Q42. Bevacizumab può essere associato a trifluridina/tipiracil (TAS-102) nel trattamento di pazienti con tumore del colon-retto mts pretrattati con i citotossici convenzionali, un antiangiogenico e un anti-EGFR se indicati?

Q43. In pazienti con tumore del colon-retto metastatico pretrattati con i citotossici convenzionali, un antiangiogenico, un anti-EGFR e regorafenib e/o trifluridina/tipiracil se indicati, fruquintinib può essere considerato un'opzione di trattamento?

MEDLINE (PubMed) (2019 agiugno 2021)

("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] 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 ("trifluridina/tipiracil" [Text Word] OR "TAS-102" [Text Word])

Records: 120

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2021)

#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 "trifluridina/tipiracil" [Text Word] OR "TAS-102" [Text Word]

#5 #3 AND #5

Records: 45

Q44. Nei pazienti con adenocarcinoma del colon-retto metastatici dMMR/MSI-H, pretrattati, l'impiego della terapia di combinazione con ICI – nivolumab con ipilimumab è raccomandata rispetto a trattamenti standard?

Q45. Nei pazienti affetti da tumore del colonretto KRAS12C mutati, metastatici e refrattari a precedenti trattamenti (fluorouracile, oxaliplatino ed irinotecan +/- antiangiogenico o, ad essi

intolleranti), l'associazione sotorasib + panitumumab, potrebbe essere impiegata come strategia di trattamento?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2023)

((((((((((("Colorectal Neoplasms"[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 ("Biopsy"[Mesh]) OR (biopsy[Title/Abstract])) AND (((("DNA Mismatch Repair"[Mesh]) OR ("Mismatch Repair"[Title/Abstract])) OR ("mismatch repair-deficient"[Title/Abstract] OR "mismatch repair deficient"[Title/Abstract]))

Results: 318

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2023)

#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 'biopsy'/exp/mj
 #5 biops*:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'mismatch repair'/exp/mj
 #8 'mismatch repair' OR 'mismatch repair-deficient' OR 'mismatch repair deficient':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 AND #6 AND #9 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Results: 56

Q46. La chirurgia epatica laparoscopica rappresenta una valida alternativa a quella open?

Q47. 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?

Q48. 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?

Q49. 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?

Q50. In pazienti affetti da neoplasia del colon con carcinosi peritoneale è utile associare alla chirurgia citoriduttiva la chemioipertermia intraperitoneale?

Q51. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi ossee la radioterapia è efficace nel controllo del dolore?

Q52. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi polmonari la radioterapia è efficace nel controllo di malattia?

Q53. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon con metastasi linfonodali la radioterapia è efficace nel controllo di malattia?

Q54. Nei pazienti affetti da neoplasia avanzata/metastatica è raccomandabile l'integrazione di cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al solo "practice model"?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("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: 1093

((((("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: 249

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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

Selezionati records

Q55. Nel paziente candidato a intervento chirurgico per carcinoma del colon (locale o metastatico) è indicata l'immunizzazione perioperatoria?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((("Colorectal Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Colonic Neoplasms/surgery"[Mesh] OR ("Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Colorectal Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer" [Title/Abstract] OR "Gastric Cancer*" [Title/Abstract] OR "Stomach Cancer*" [Title/Abstract] OR "Stomach Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm*" [Title/Abstract] ti)) AND (((("Preoperative Care"[Mesh] OR "Perioperative Care"[Mesh] OR (Preoperative [Title/Abstract] OR Perioperative [Title/Abstract] OR surgery [Title/Abstract])) AND (((((((("Enteral Nutrition/methods"[Mesh] OR "Dietary Supplements"[Mesh] OR "Arginine/administration and dosage"[Mesh] OR "Fatty Acids, Omega-3"[Mesh] OR "Nucleotides"[Mesh] OR ("immune modulating nutrient*" [Title/Abstract] OR "immune-modulating nutrient*" [Title/Abstract] OR "perioperative enteral immunonutrition" [Title/Abstract] OR "preoperative enteral immunonutrition" [Title/Abstract] OR "Immunonutrition" [Title/Abstract] OR perioperative immunonutrition" [Title/Abstract] OR "oral Immunonutrition" [Title/Abstract] OR "dietary supplementation" [Title/Abstract] OR arginine [Title/Abstract] OR "omega 3 fatty acids" [Title/Abstract] OR nucleotides [Title/Abstract] OR

"specialized nutritional support"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 44

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'colon cancer'/exp/mj OR 'stomach cancer'/exp/mj

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

#3 #1 OR #2

#4 'enteric feeding'/exp/mj OR 'dietary supplement'/exp/mj

#5 'immune modulating nutrient*' OR 'immune-modulating nutrient*' OR 'perioperative enteral immunonutrition' OR 'preoperative enteral immunonutrition' OR immunonutrition OR 'perioperative immunonutrition' OR 'oral immunonutrition' OR 'dietary supplementation' OR arginine OR 'omega 3 fatty acids' OR nucleotides OR 'specialized nutritional support':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 23

Selezionati records

Q56. Nei pazienti con carcinoma del colon è indicata la valutazione della composizione corporea in corso di terapia attiva oncologica sistemica (adiuvante e per malattia avanzata)?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((("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 (((("Body Composition"[Mesh]) OR "Body Mass Index"[Mesh]) OR "Nutrition Assessment"[Mesh]) OR ("body composition"[Title/Abstract] OR "body surface area"[Title/Abstract] OR "body mass index" [Title/Abstract] OR "body mass"[Title/Abstract] OR "Quetelet* Index"[Title/Abstract] OR "muscle mass"[Title/Abstract] OR "nutrition assessment"[Title/Abstract] OR "nutrition global assessment*"[Title/Abstract] OR "Muscle mass loss"[Title/Abstract] OR "Muscle mass low"[Title/Abstract] OR sarcopenia[Title/Abstract] OR Malnutrition[Title/Abstract] OR "skeletal muscle index"[Title/Abstract] OR "skeletal muscle mass"[Title/Abstract])) OR ((muscle[Title/Abstract]) AND (index[Title/Abstract] OR low[Title/Abstract] OR less[Title/Abstract] OR mass[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/administration and dosage"[Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("Adjuvant Chemotherapy"[Title/Abstract] OR "Adjuvant Drug Therapy"[Title/Abstract]))

Records: 96

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'colon cancer'/exp/mj OR 'stomach cancer'/exp/mj

#2 'colorectal neoplasm*' OR 'colorectal tumor*' OR 'colorectal carcinoma*' OR 'colorectal cancer' OR 'gastric cancer*' OR 'stomach cancer*' OR 'stomach neoplasm*' OR 'gastric neoplasm*':ti,ab
 #3 #1 OR #2
 #4 'body composition'/exp/mj OR 'body mass'/exp/mj OR 'nutritional assessment'/exp/mj
 #5 'body composition' OR 'body surface area' OR 'body mass index' OR 'body mass' OR 'quetelet* index' OR 'muscle mass' OR 'nutrition assessment' OR 'nutrition global assessment*' OR 'muscle mass loss' OR 'muscle mass low' OR sarcopenia OR malnutrition OR 'skeletal muscle index' OR 'skeletal muscle mass':ti,ab
 #6 muscle NEAR/4 (index OR low OR less OR mass)
 #7 #4 OR #5 OR #6
 #8 #3 AND #7
 #9 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
 #10 'adjuvant chemotherapy' OR 'neoadjuvant chemotherapy':ti,ab
 #11 #9 OR #10
 #12 #8 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
Records: 76

Selezionati records

Q57. Nei pazienti con carcinoma coloretale in follow-up dopo terapia adiuvante è indicato il rispetto delle raccomandazioni del WCRF?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Colorectal Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]))) OR (((("Colonic Neoplasms/genetics"[Mesh]) OR "Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Gastric Cancer*"[Title/Abstract] OR "Stomach Cancer*"[Title/Abstract] OR "Stomach Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm*"[Title/Abstract]))) AND (((("Nutritional Status"[Mesh]) OR "Diet/trends"[Mesh]) OR ((nutrition*[Title/Abstract]) AND (intervention[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract] OR status[Title/Abstract] OR assessment[Title/Abstract])) OR ((diet*[Title/Abstract] OR weight[Title/Abstract] OR "physical inactivity"[Title/Abstract] OR "physical activity" OR[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) AND ("Follow-Up Studies"[Mesh])

Records: 28

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#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 'nutritional status'/exp/mj OR 'nutrition'/exp/mj
 #5 nutrition* NEAR/4 (intervention OR therapy OR status OR assessment)
 #6 diet* OR weight OR 'physical inactivity' OR 'physical activity':ti,ab
 #7 #4 OR #5 OR #6
 #8 #3 AND #7
 #9 'cancer survivor'/exp/mj

#10 #8 AND #9

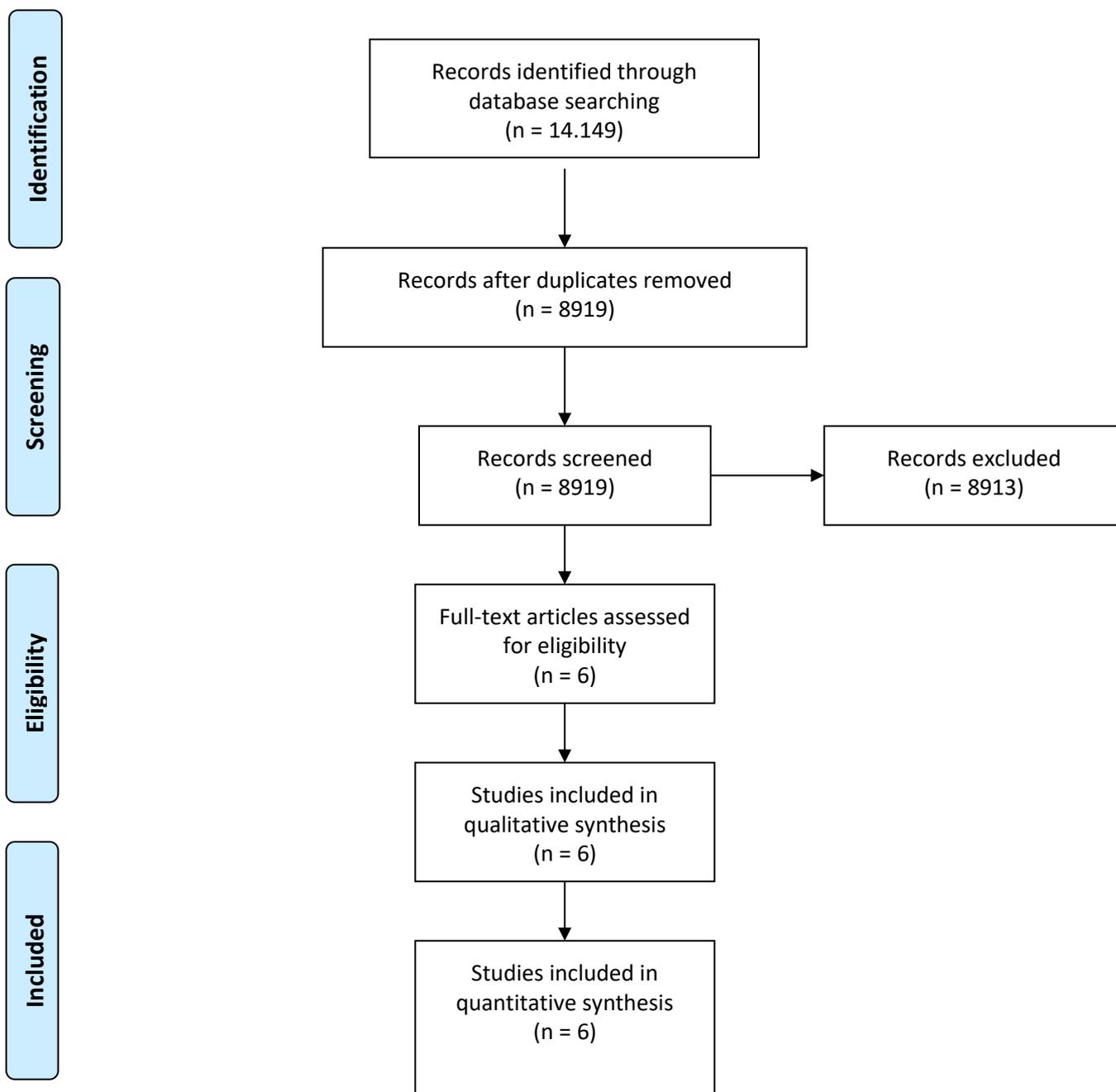
#11 #3 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 47

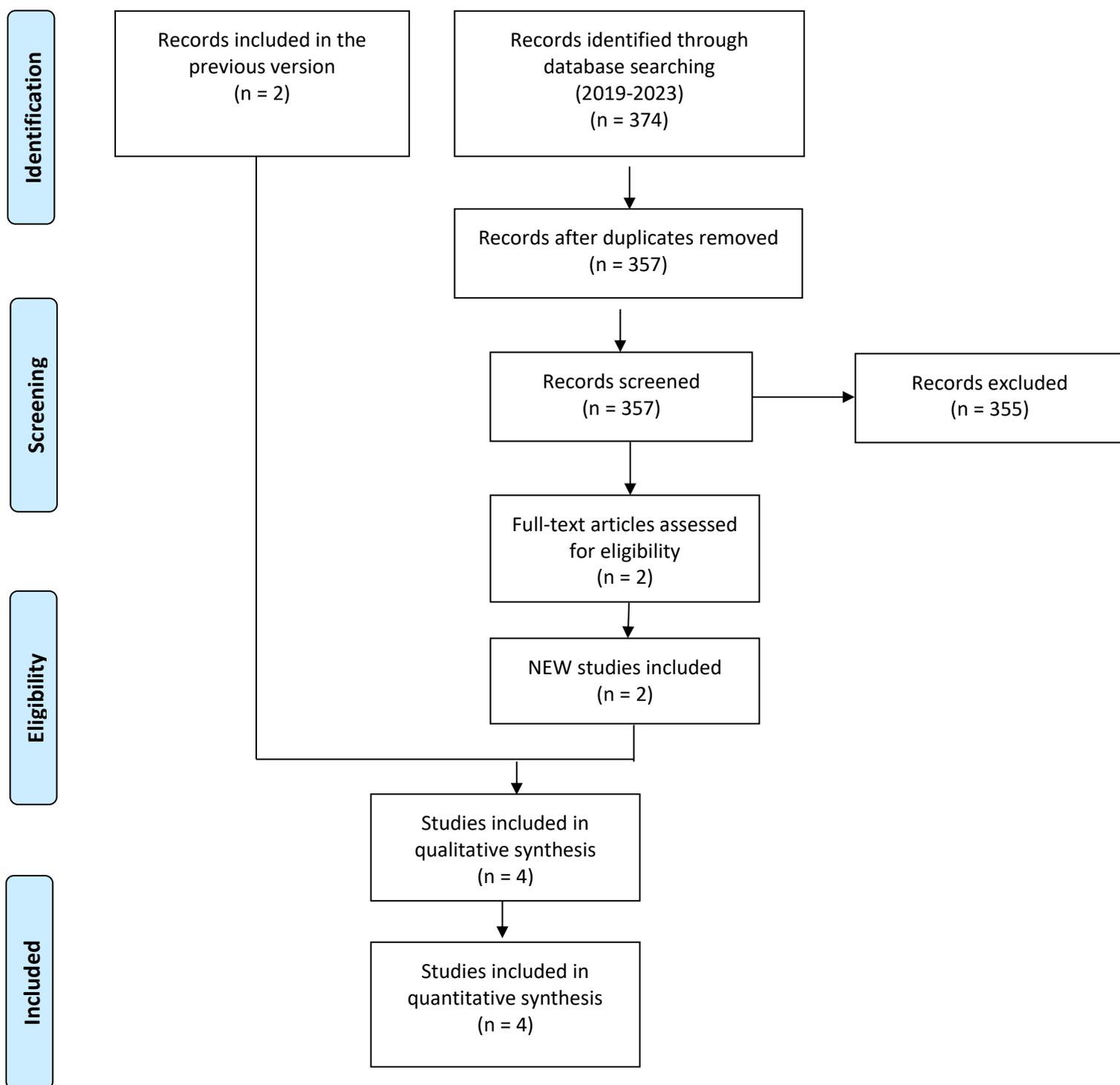
Selezionati record



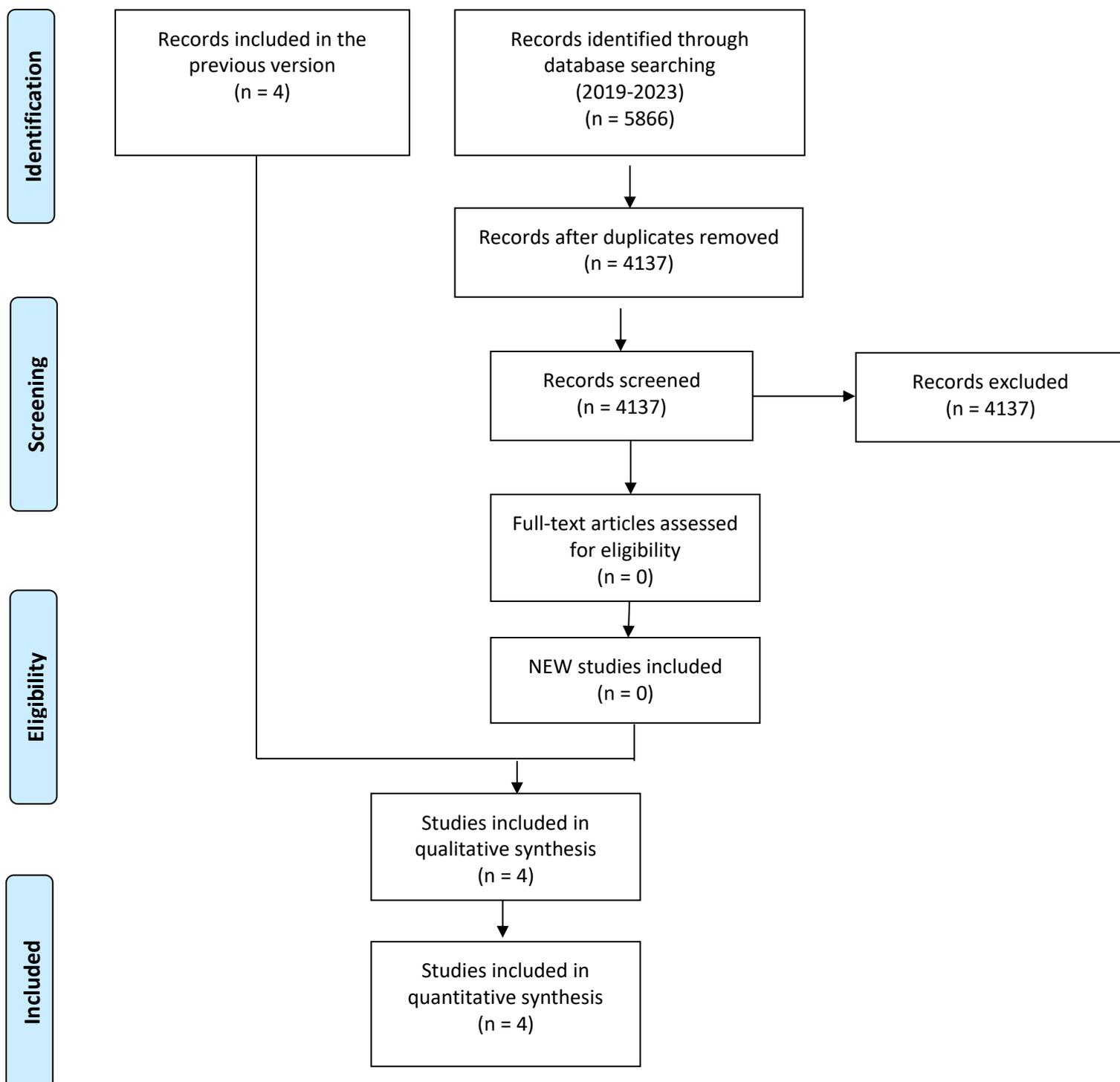
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1-2



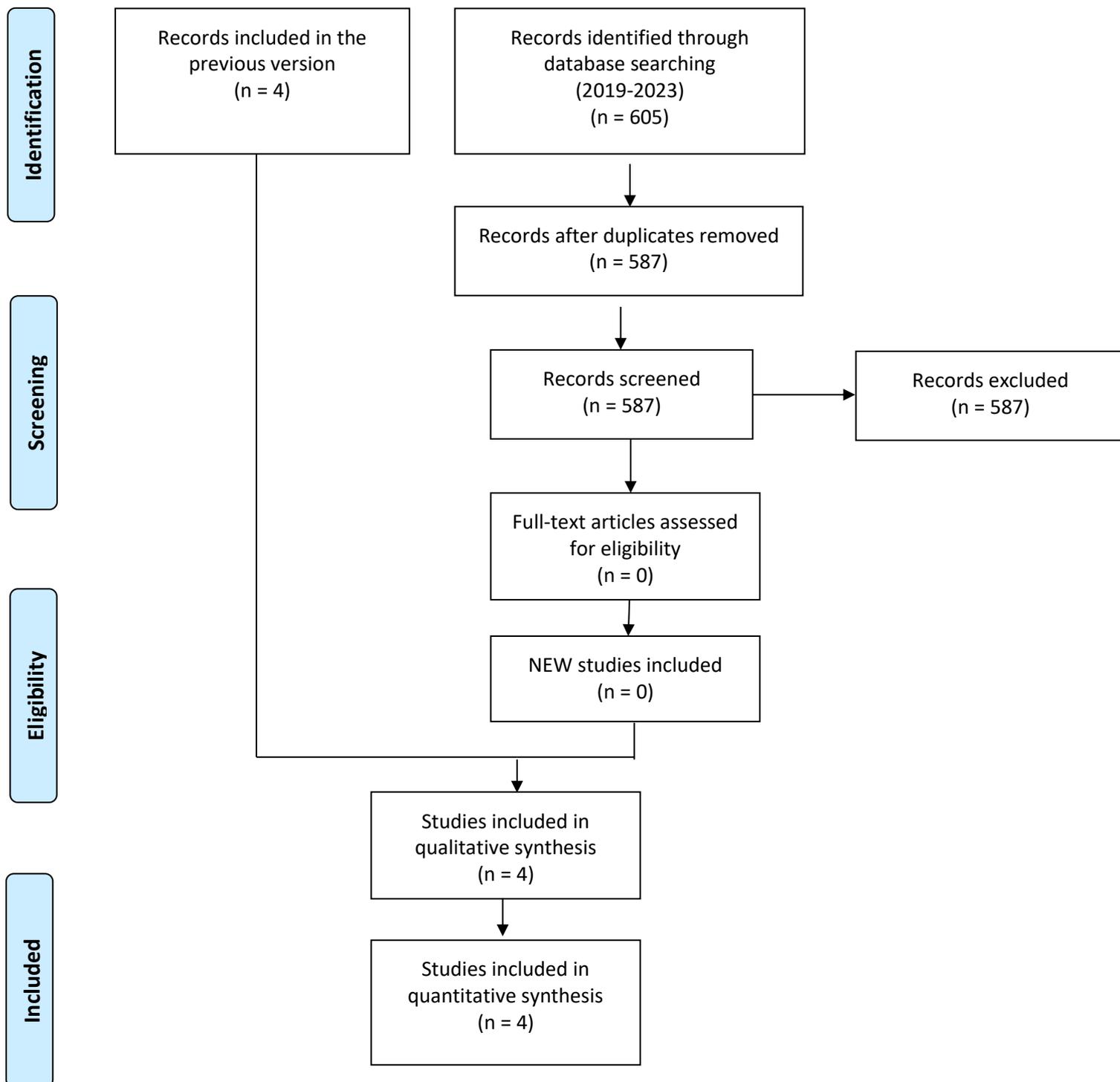
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nei pazienti affetti da carcinoma del colon è opportuno che al momento della diagnosi con colonscopia vengano effettuati i prelievi biotici anche per l'immunoistochimica?



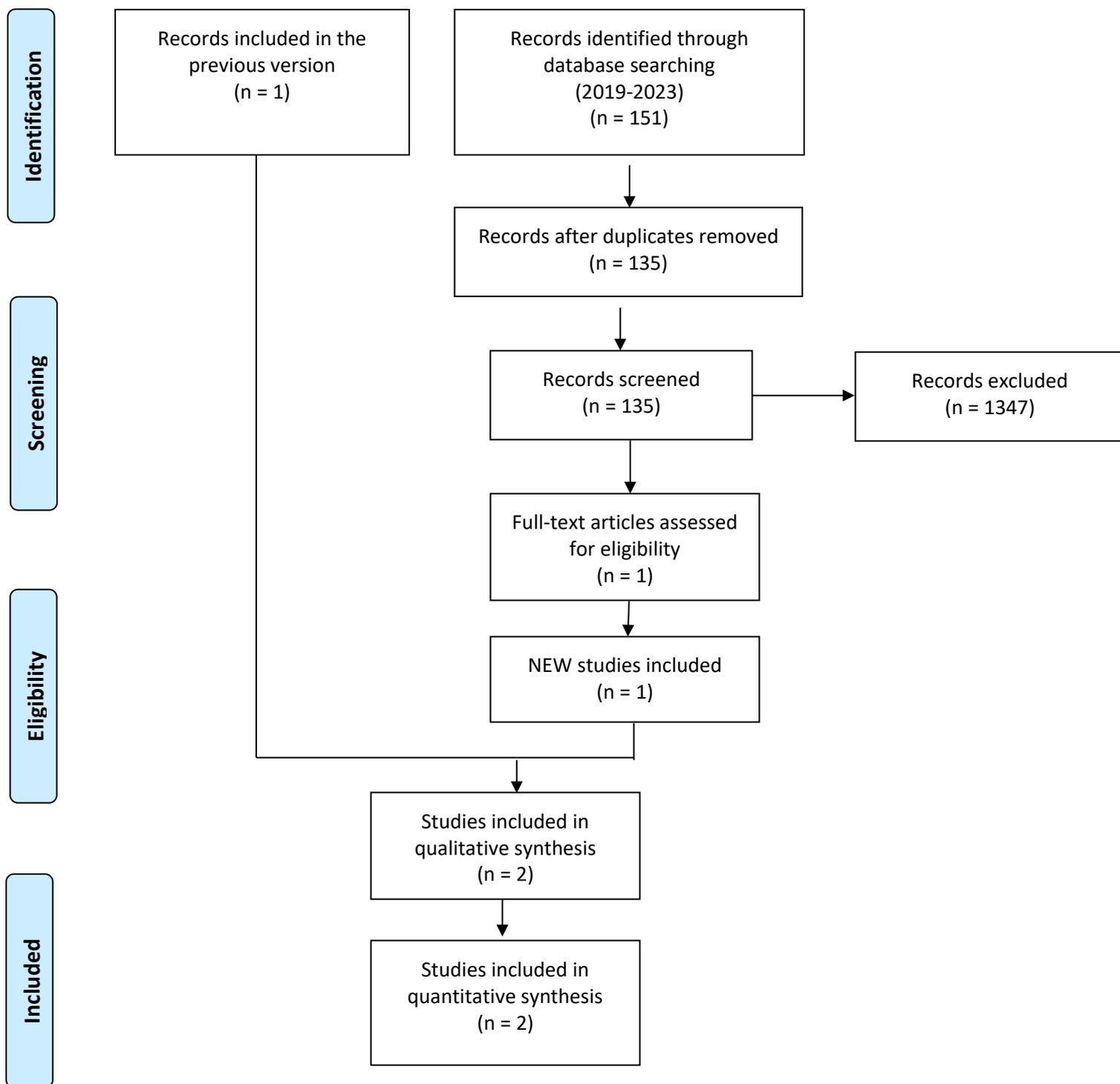
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Un eventuale posizionamento di stomia deve essere valutata preoperatoriamente?



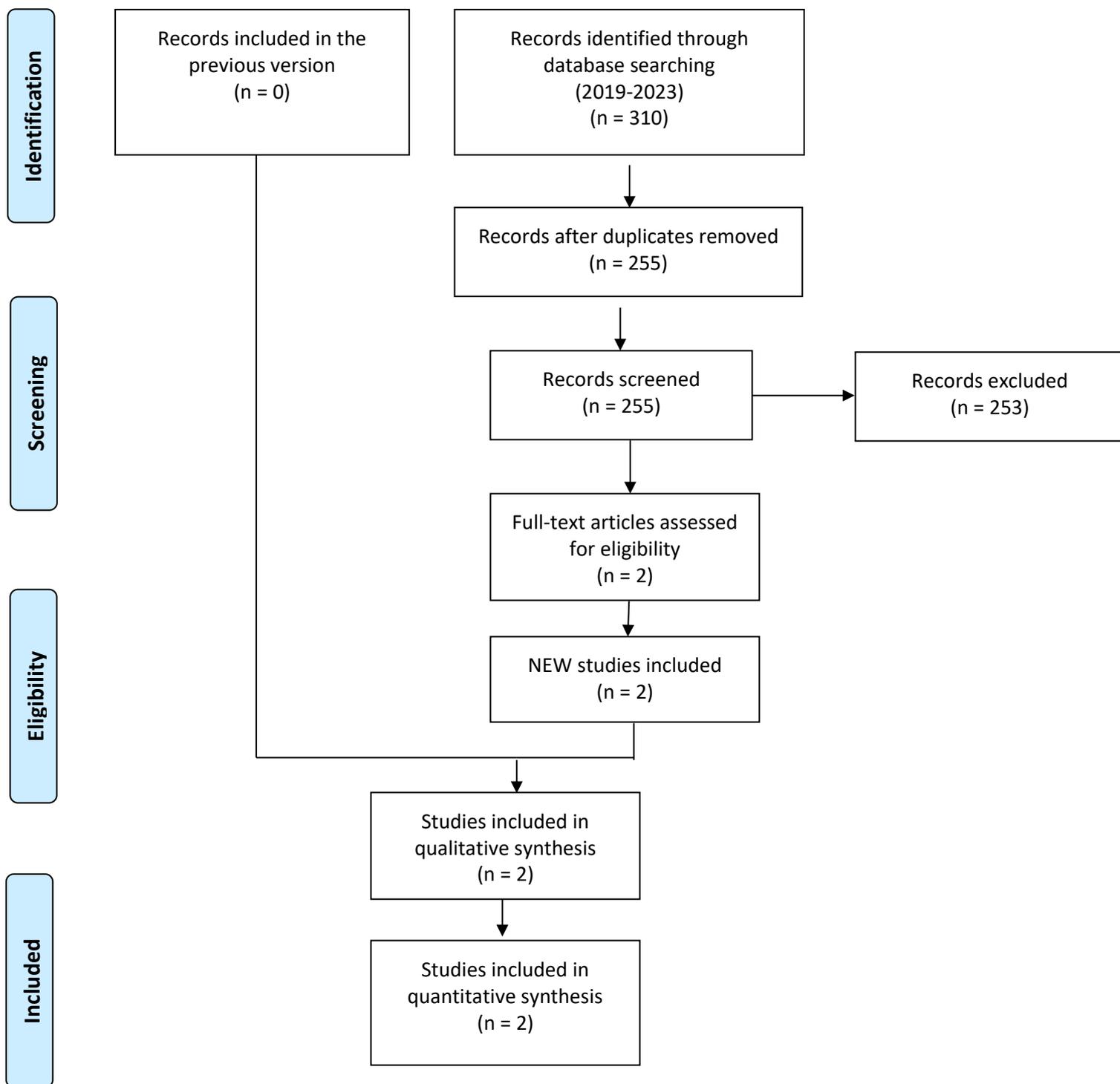
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: La chemioterapia adiuvante è indicata nel tumore del colon in stadio II con fattori di rischio?



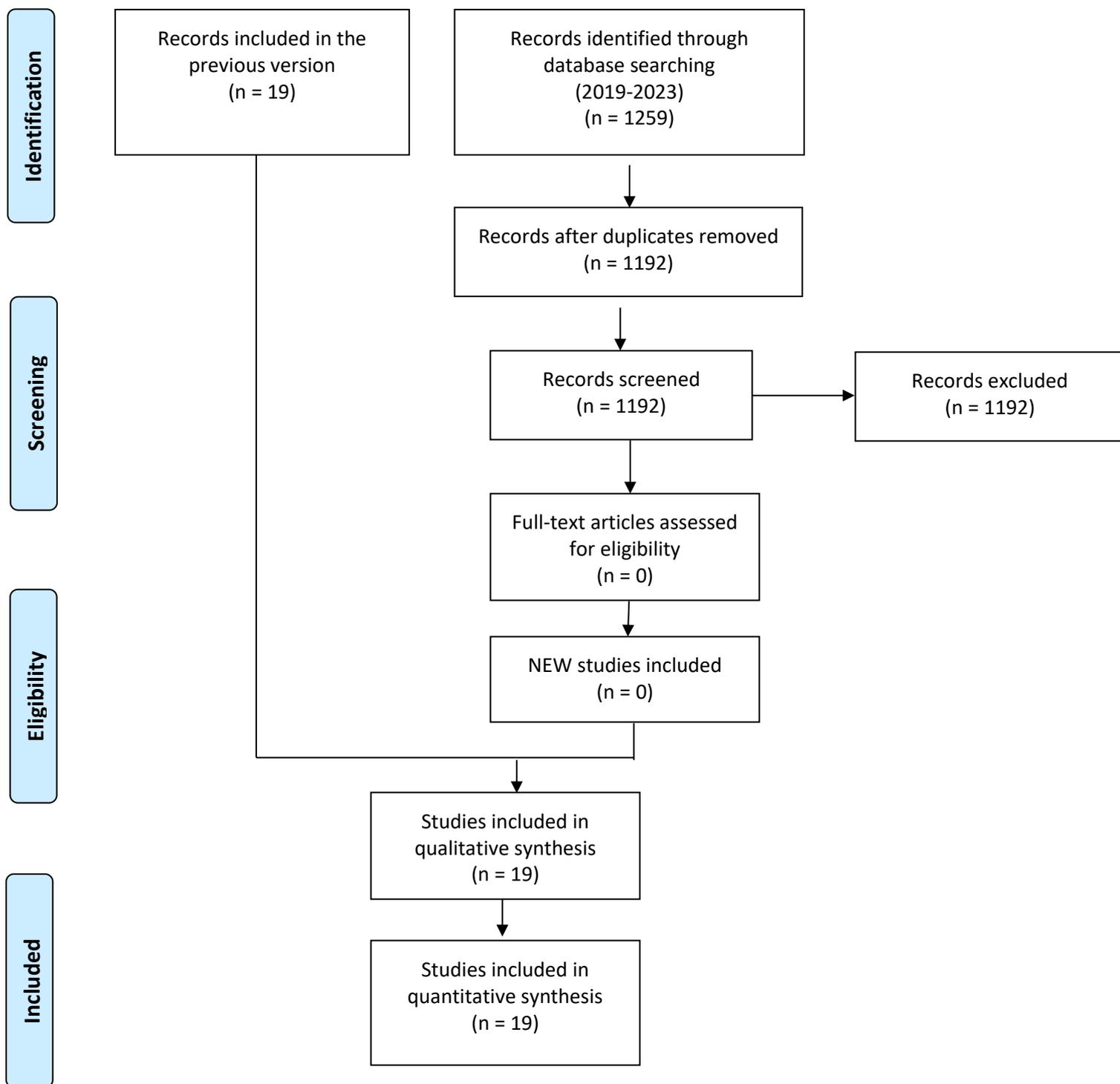
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 &7



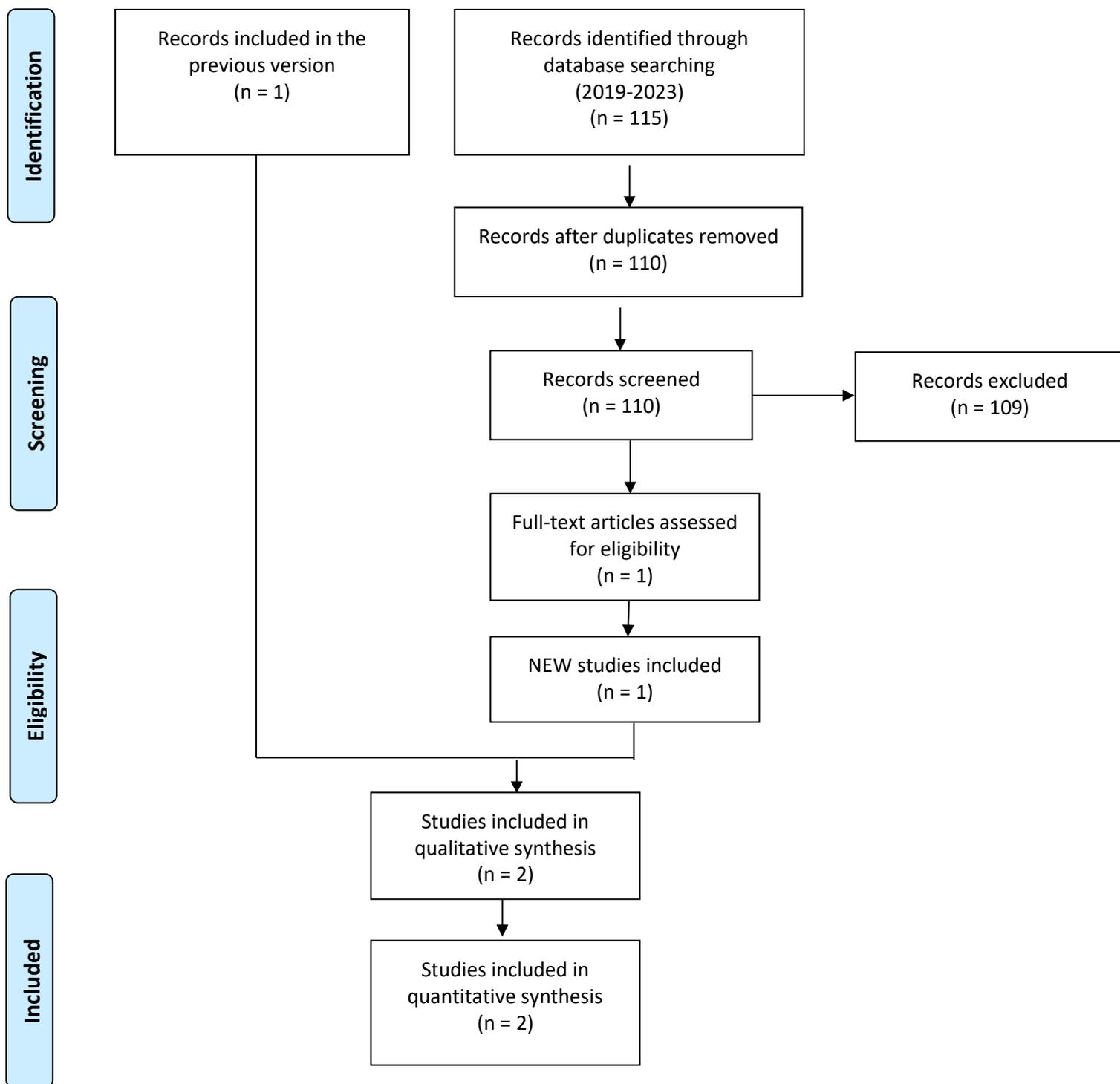
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8 &9



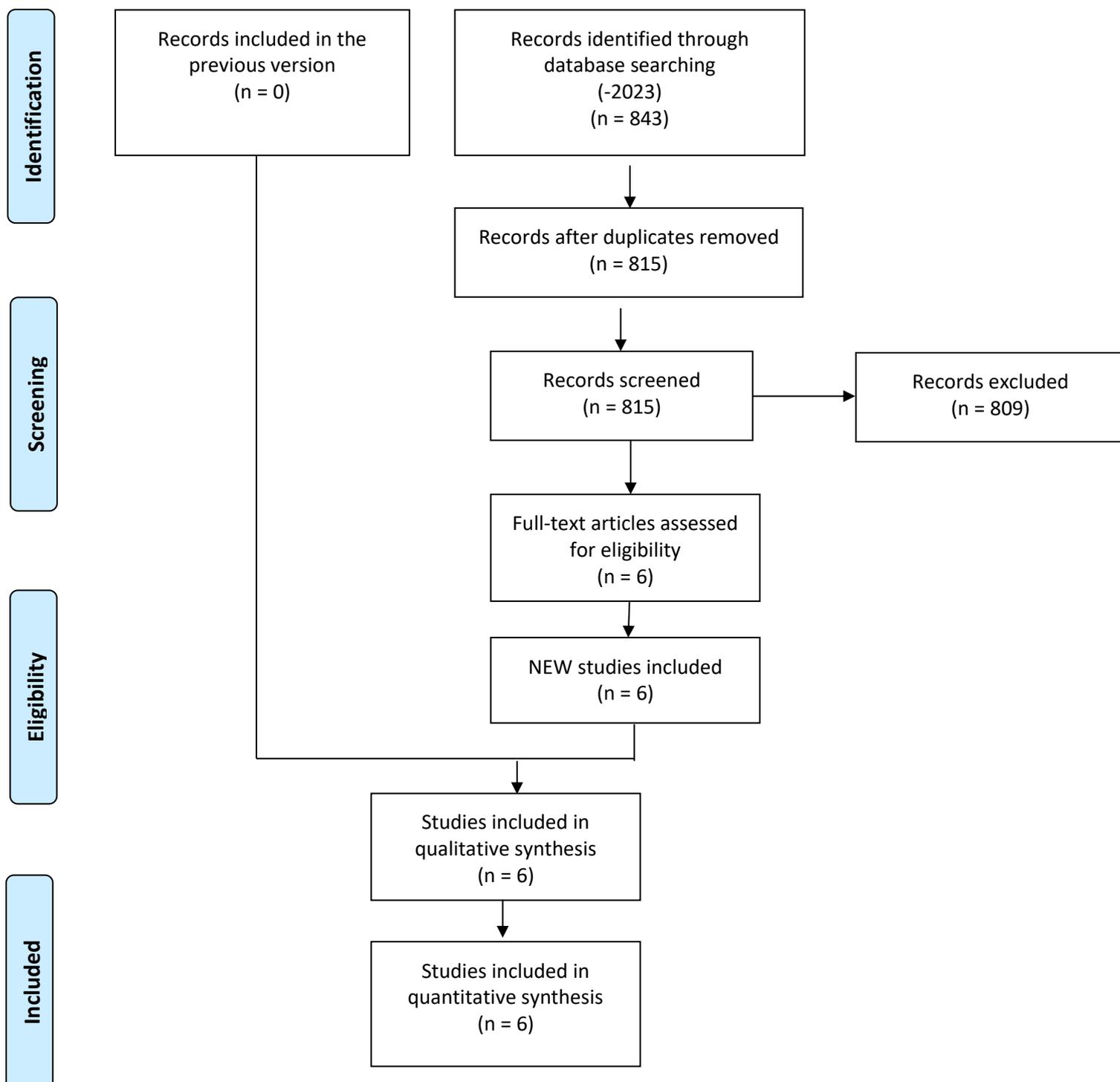
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10a;10b & 11



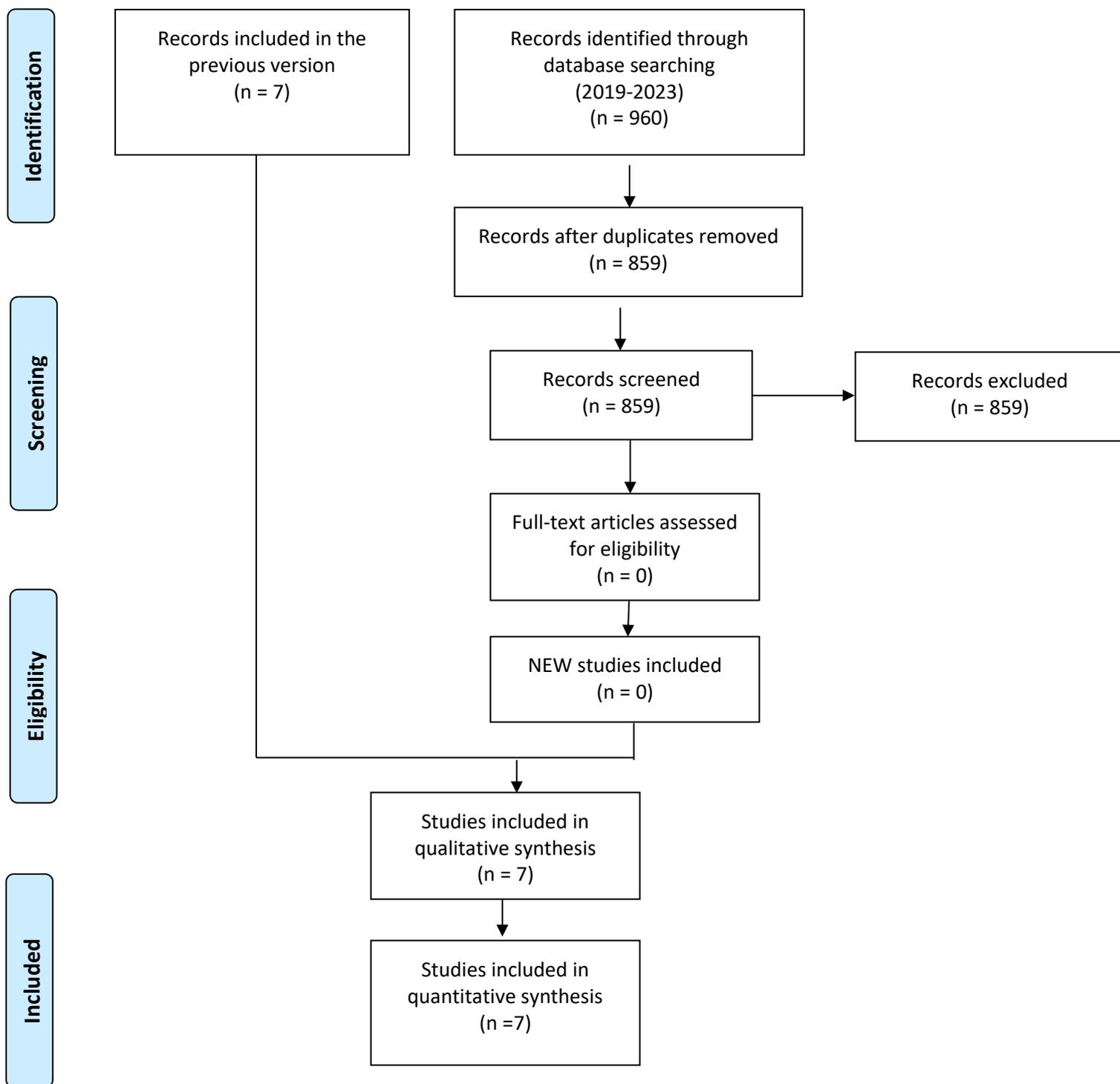
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12;13 & 14



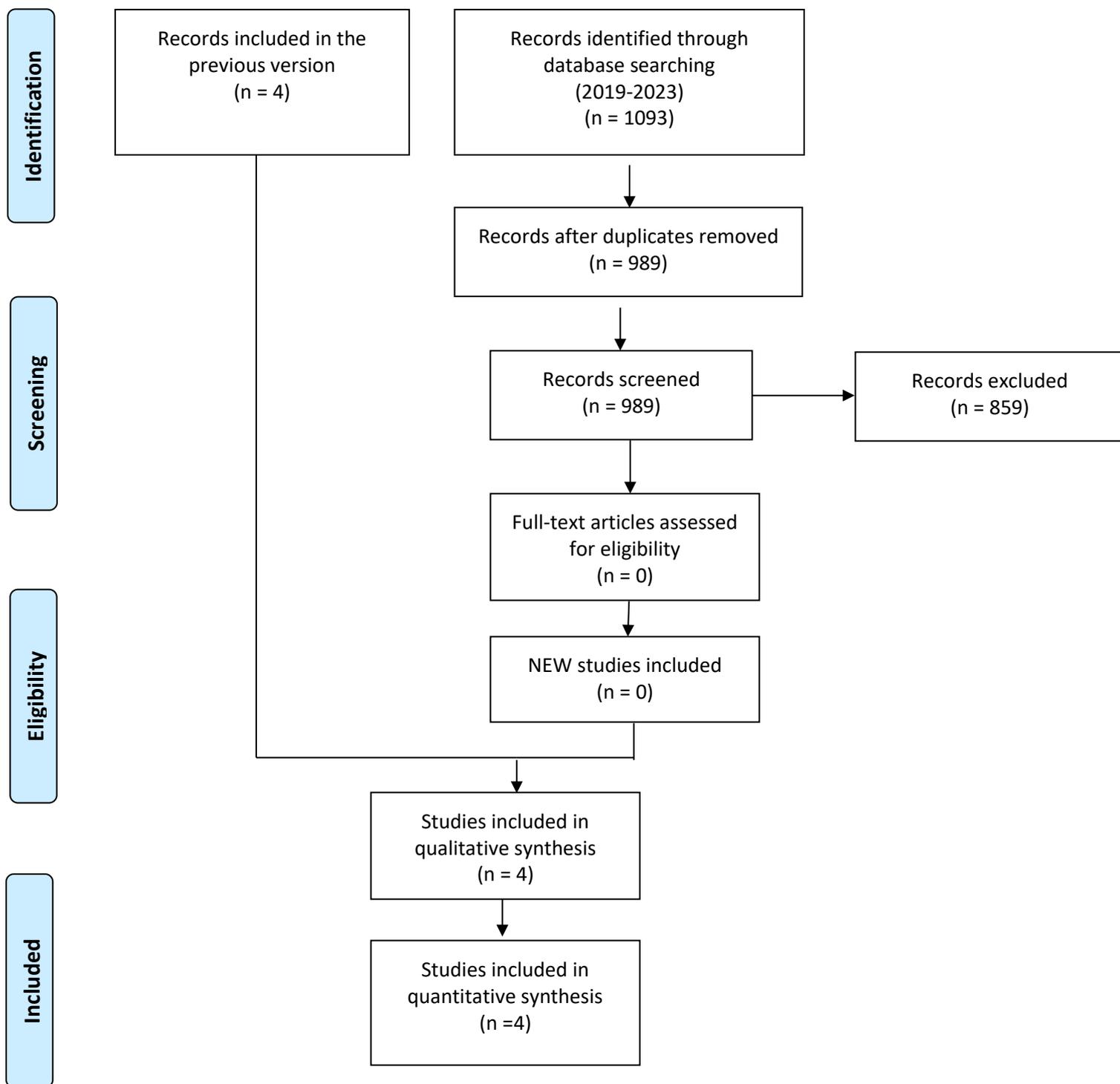
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15. Nei pazienti affetti da carcinoma del colon cT3-T4, N0-2 e senza occlusione è proponibile la chemioterapia perioperatoria rispetto alla chirurgia upfront seguita da chemioterapia adiuvante?



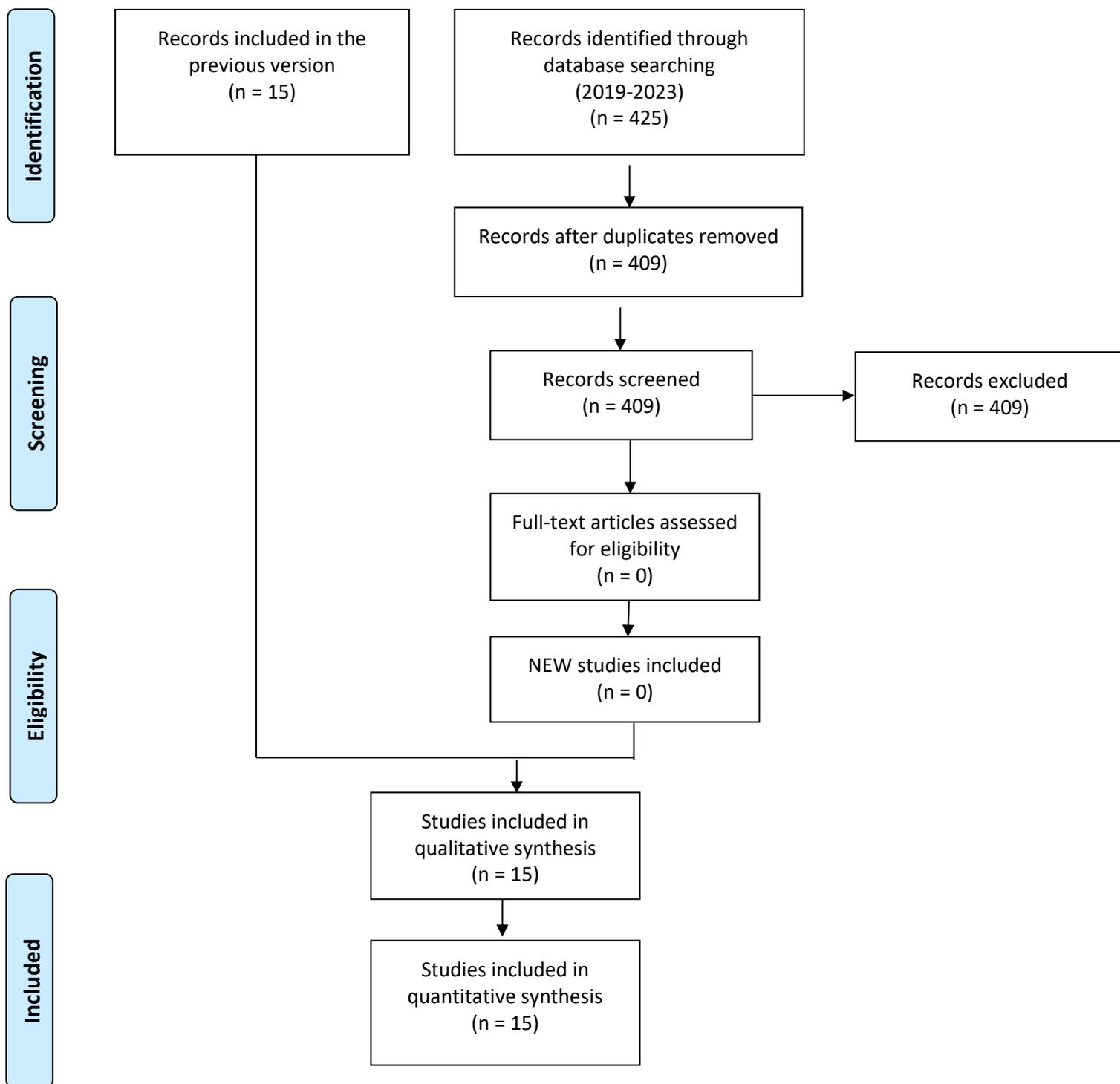
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16&17



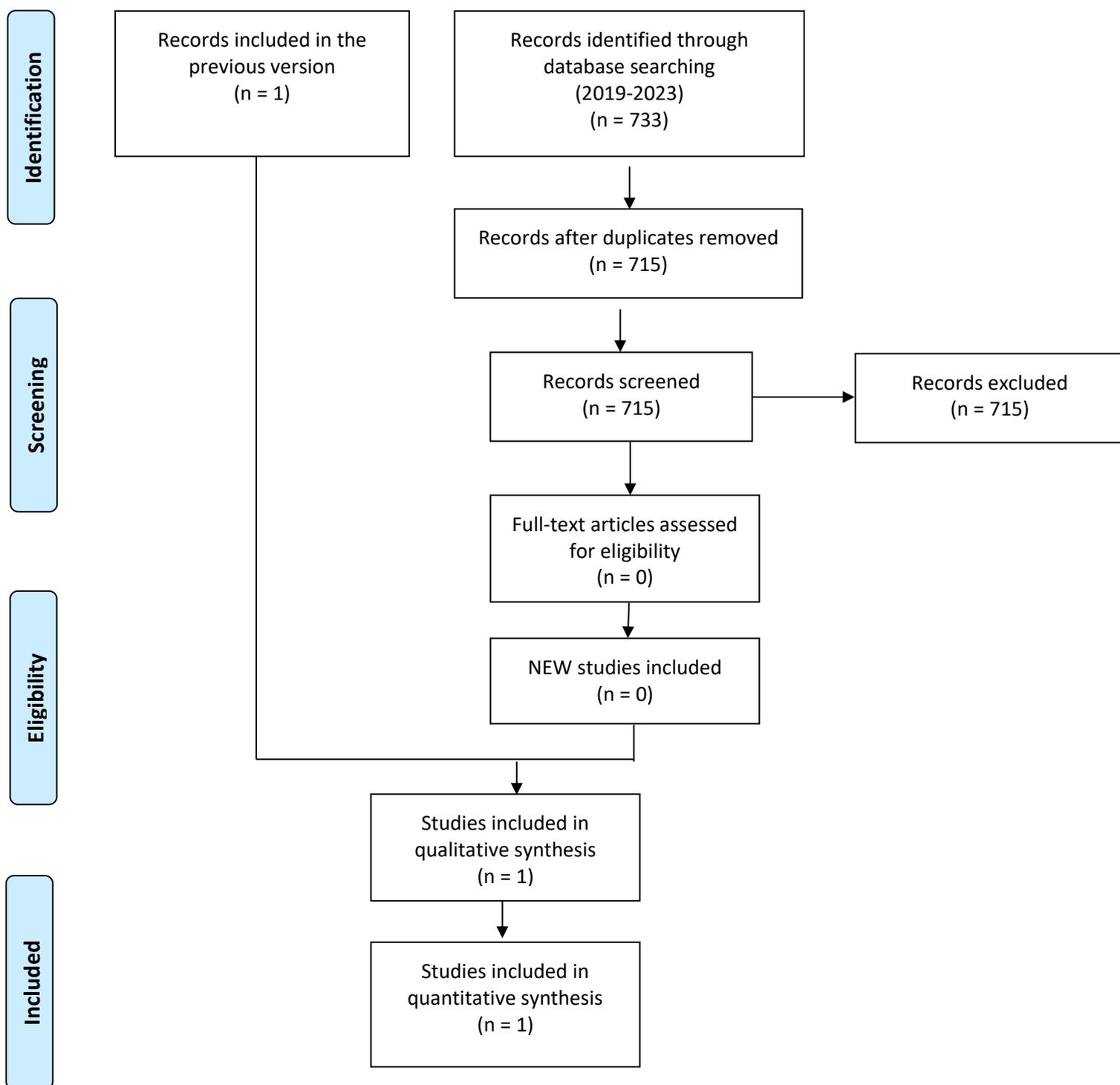
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18-20



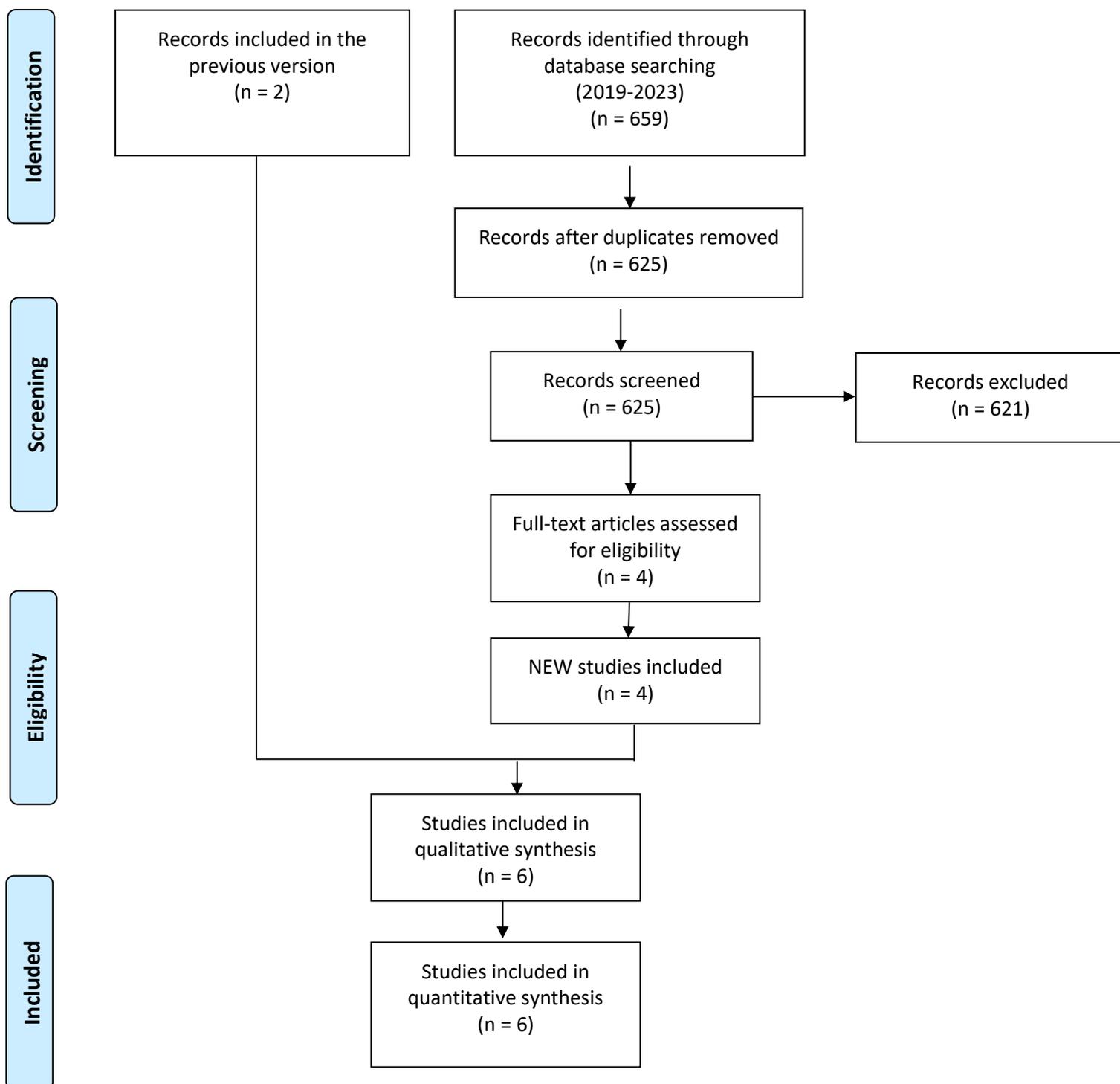
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q21-22



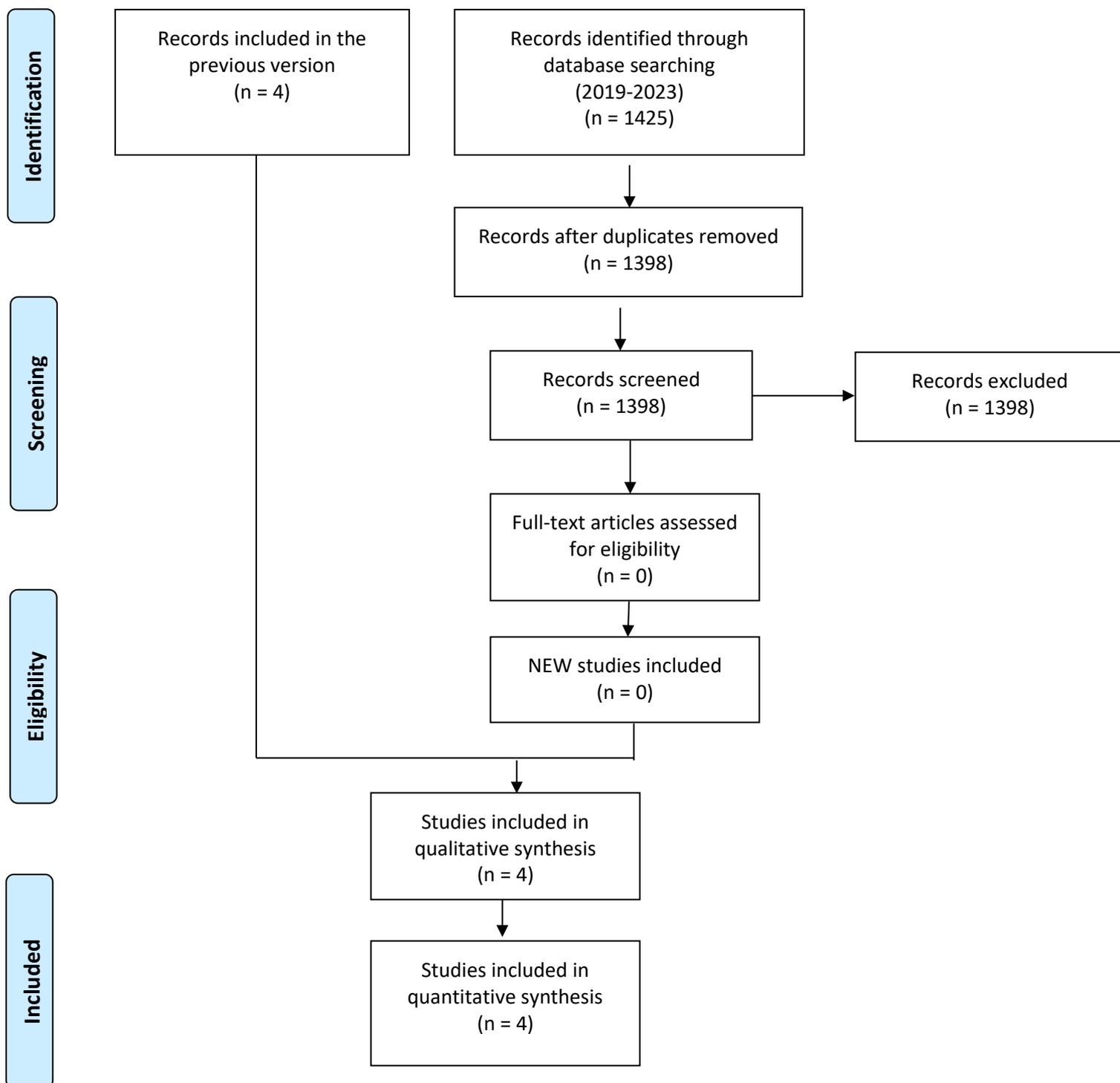
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q23: Il bevacizumab può essere associato alla chemioterapia nel trattamento di I linea del tumore del colon-retto metastatico?



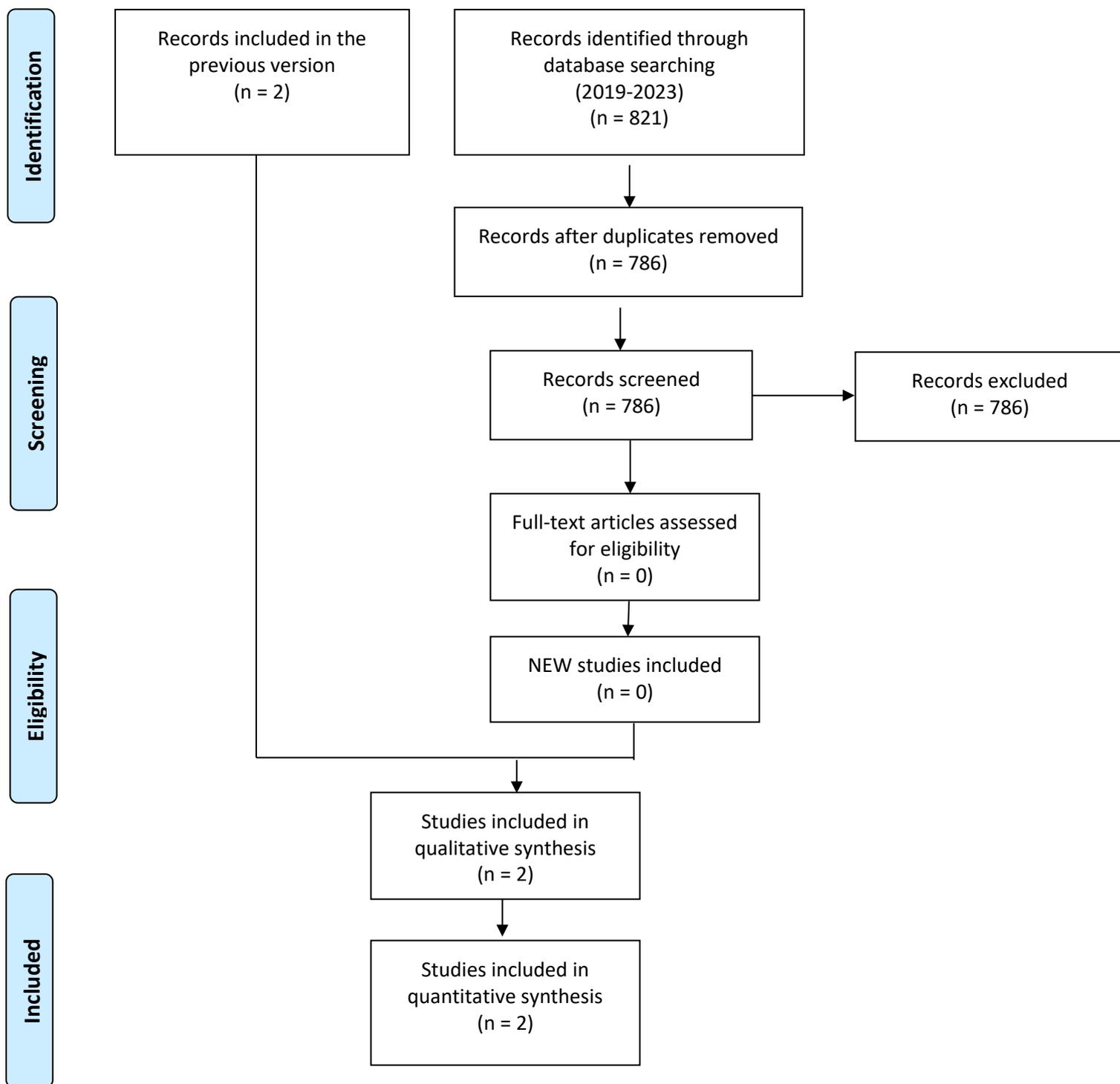
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q24-25



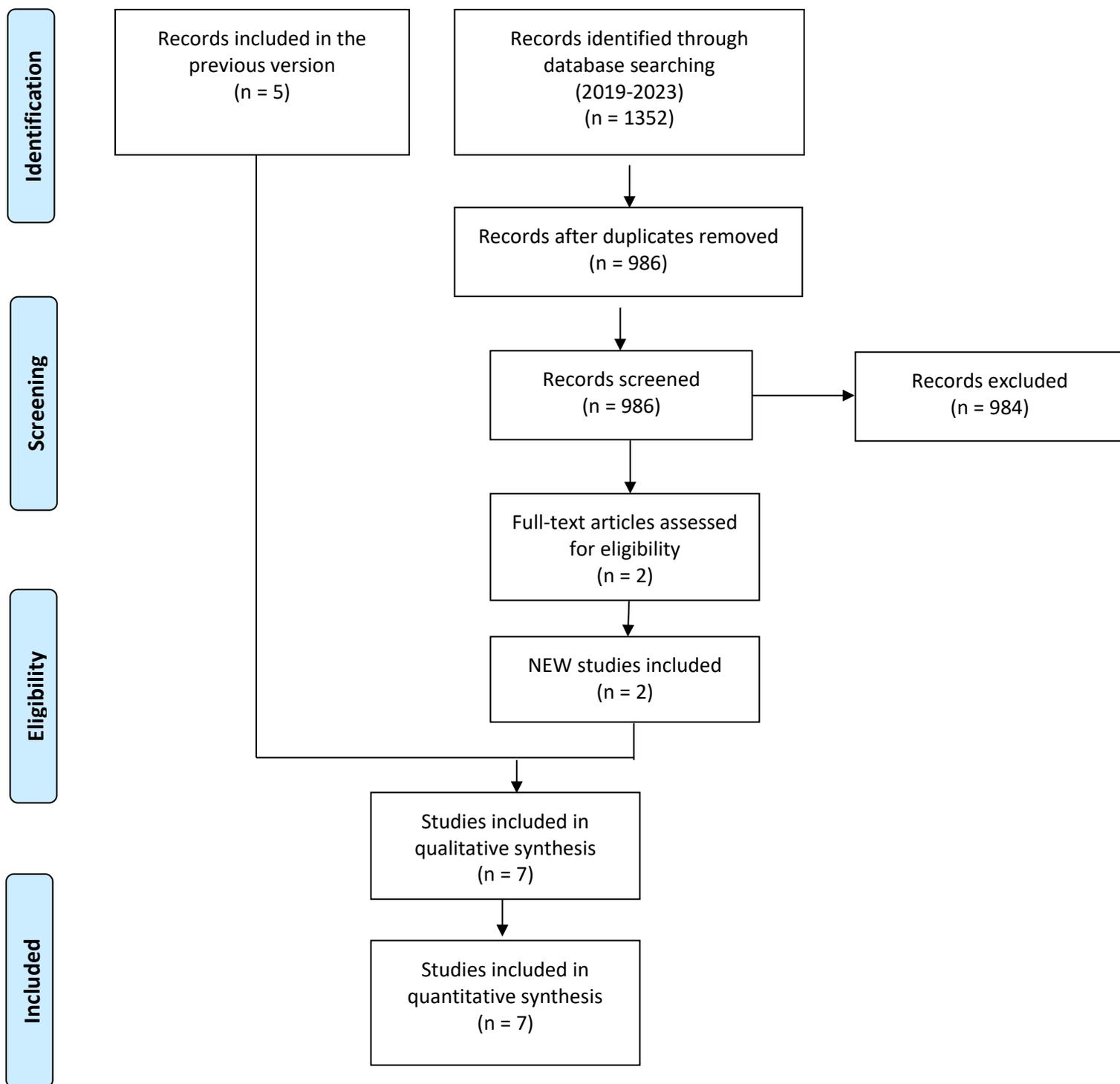
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q26a,b,c



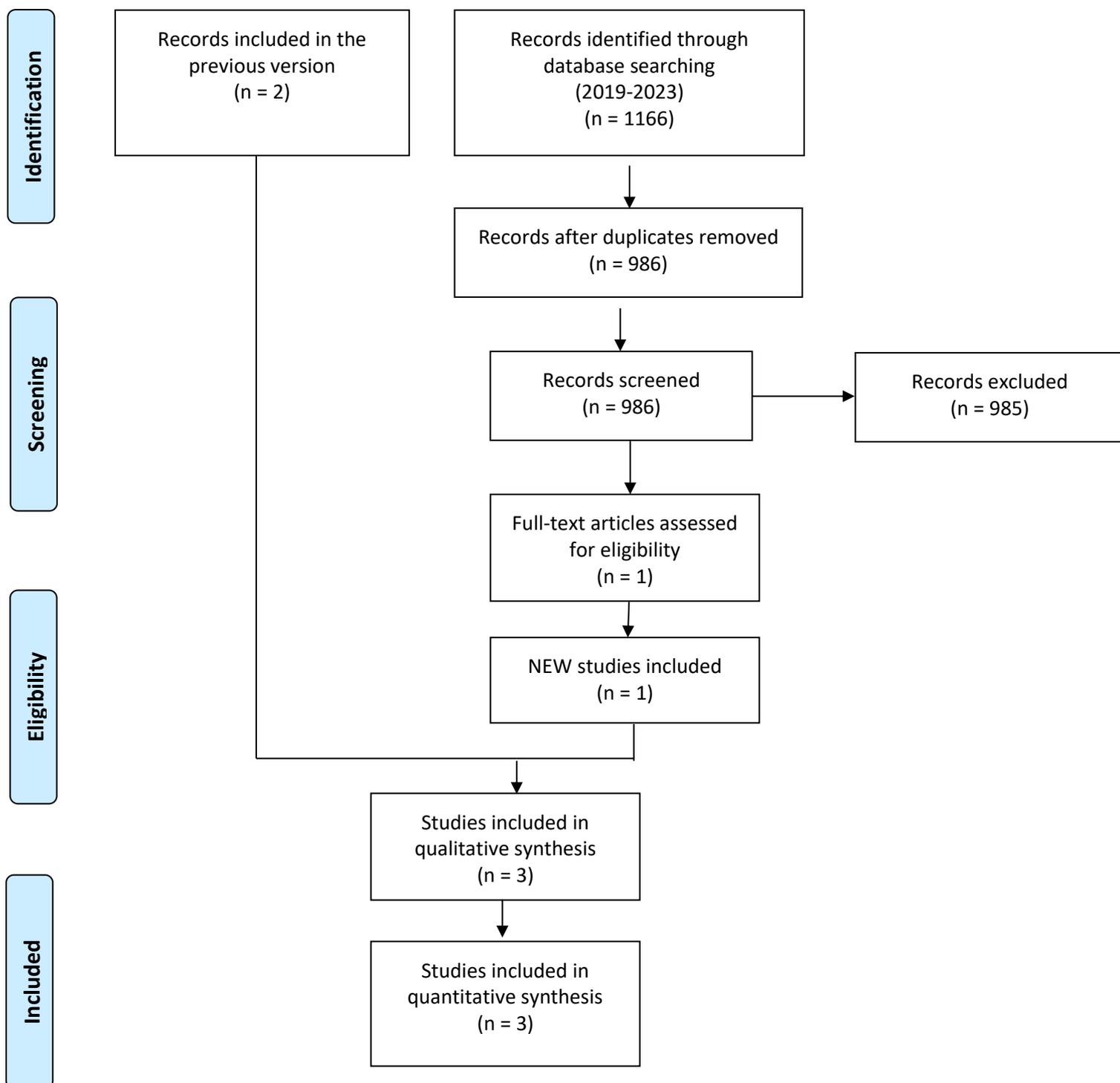
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q27&28



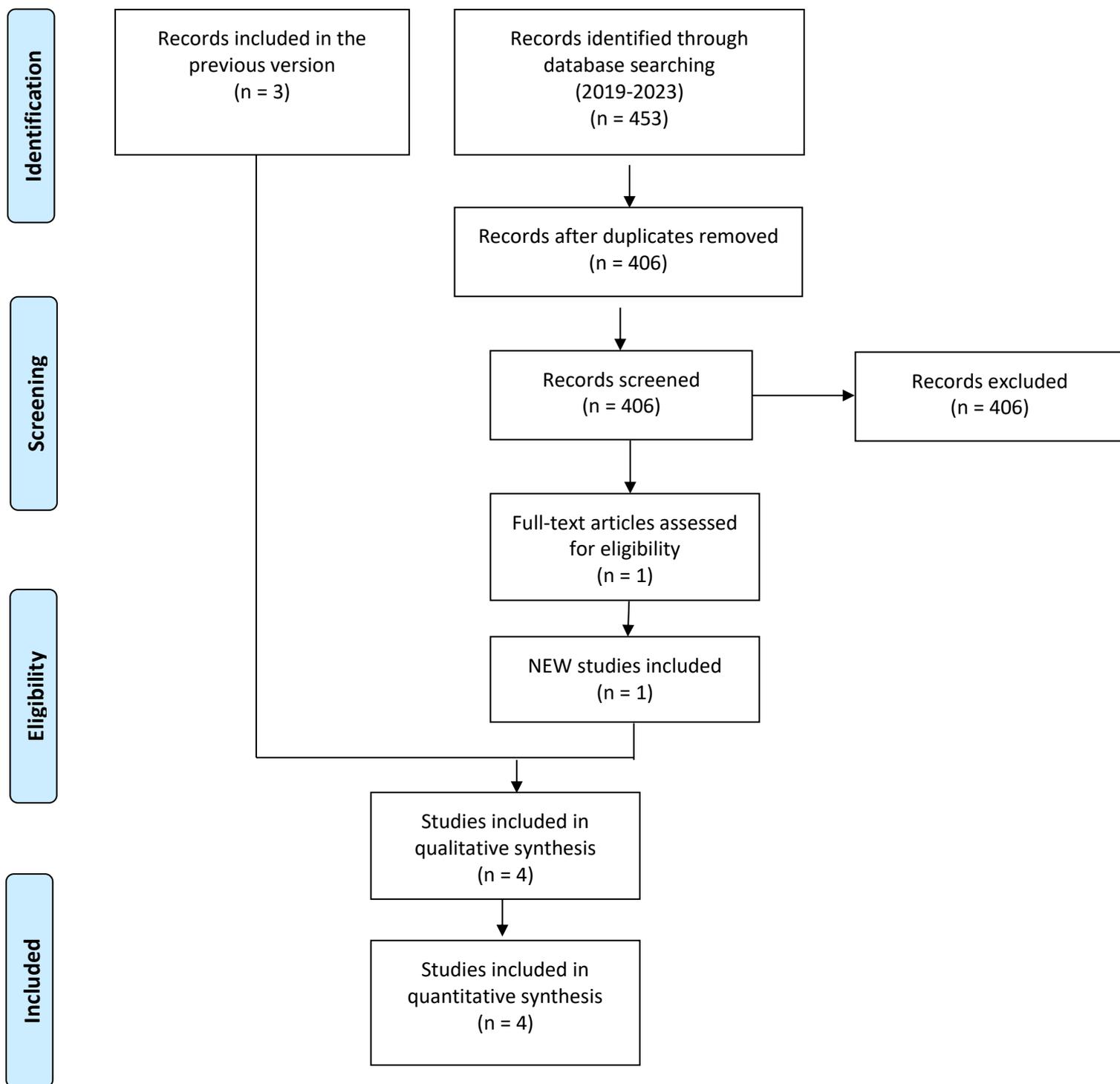
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q29-31



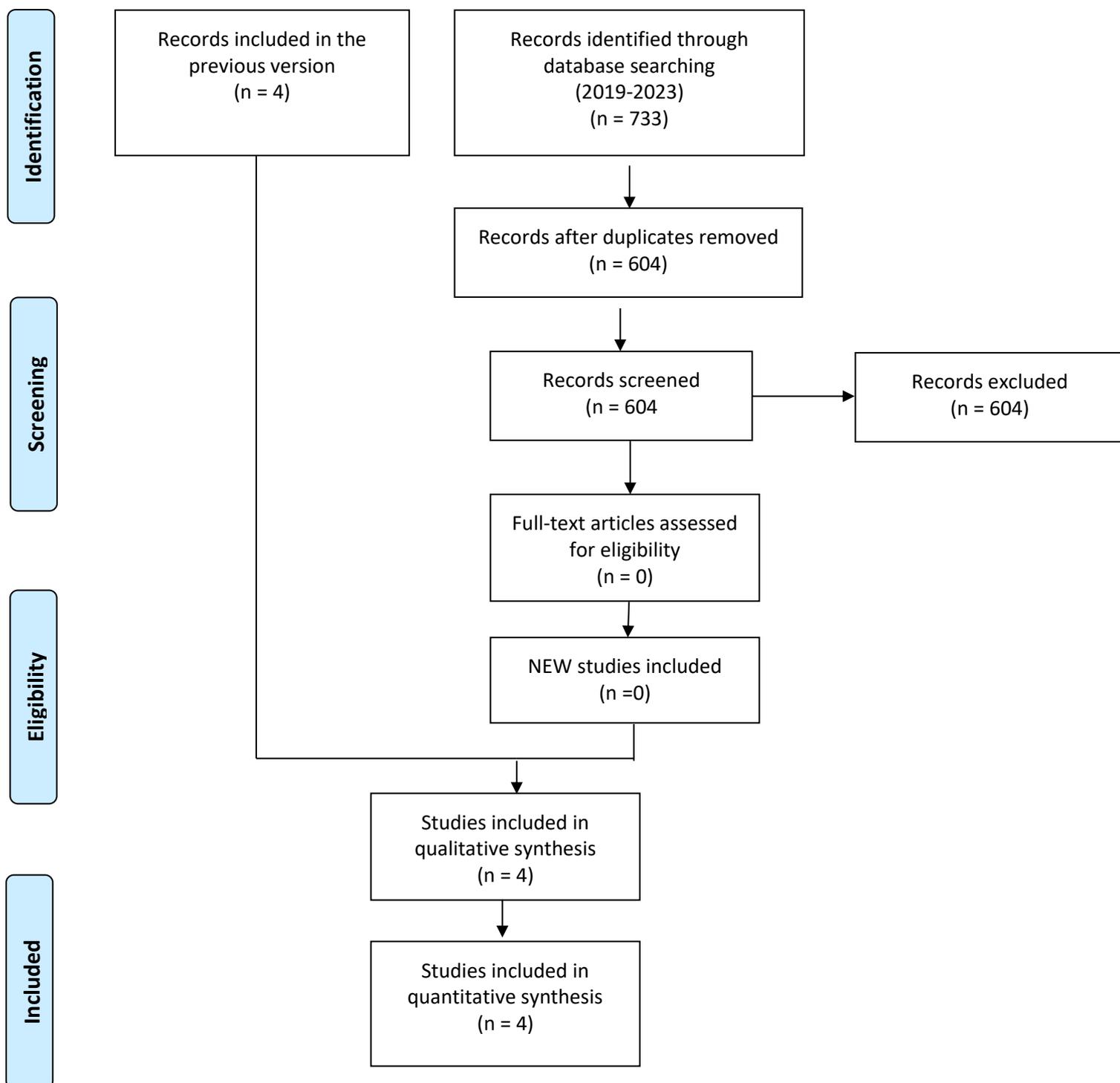
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q32-33



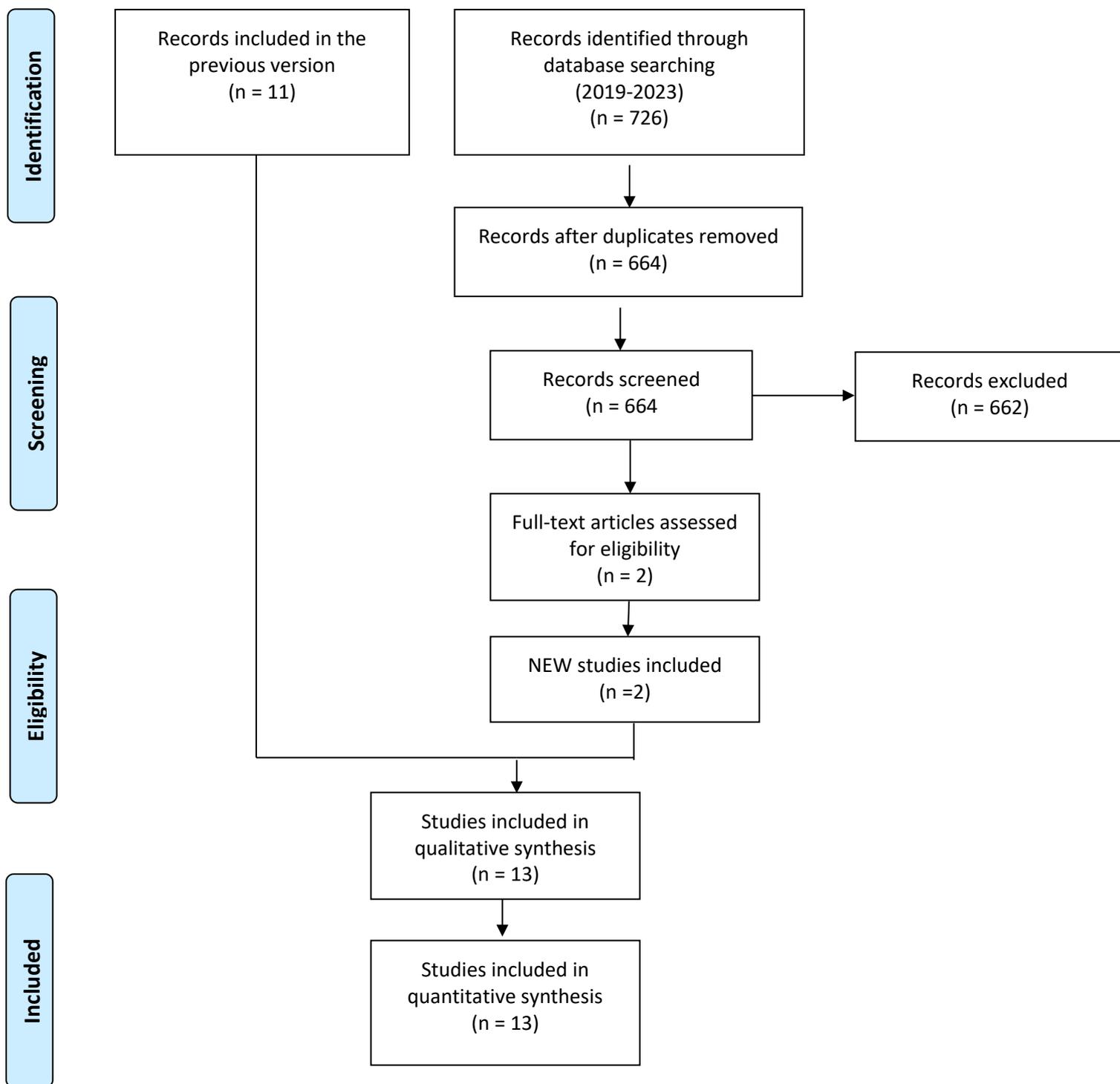
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q34: Nei pazienti affetti da mCRC BRAF V600E mutato ed in progressione dopo almeno una linea di terapia sistemica non contenente anti-EGFR, il trattamento combinato con encorafenib e cetuximab dovrebbe essere utilizzato?



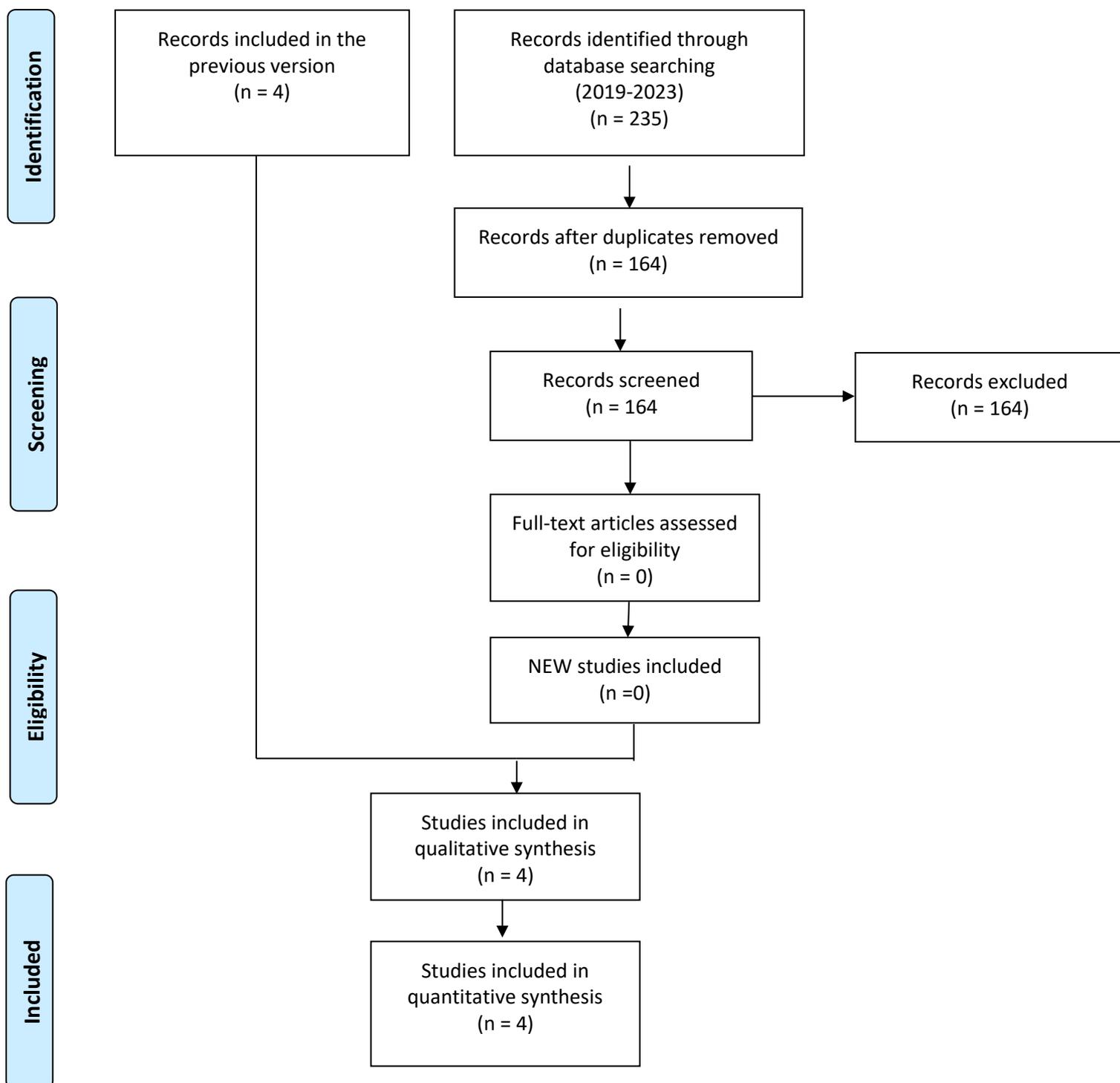
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q35-36



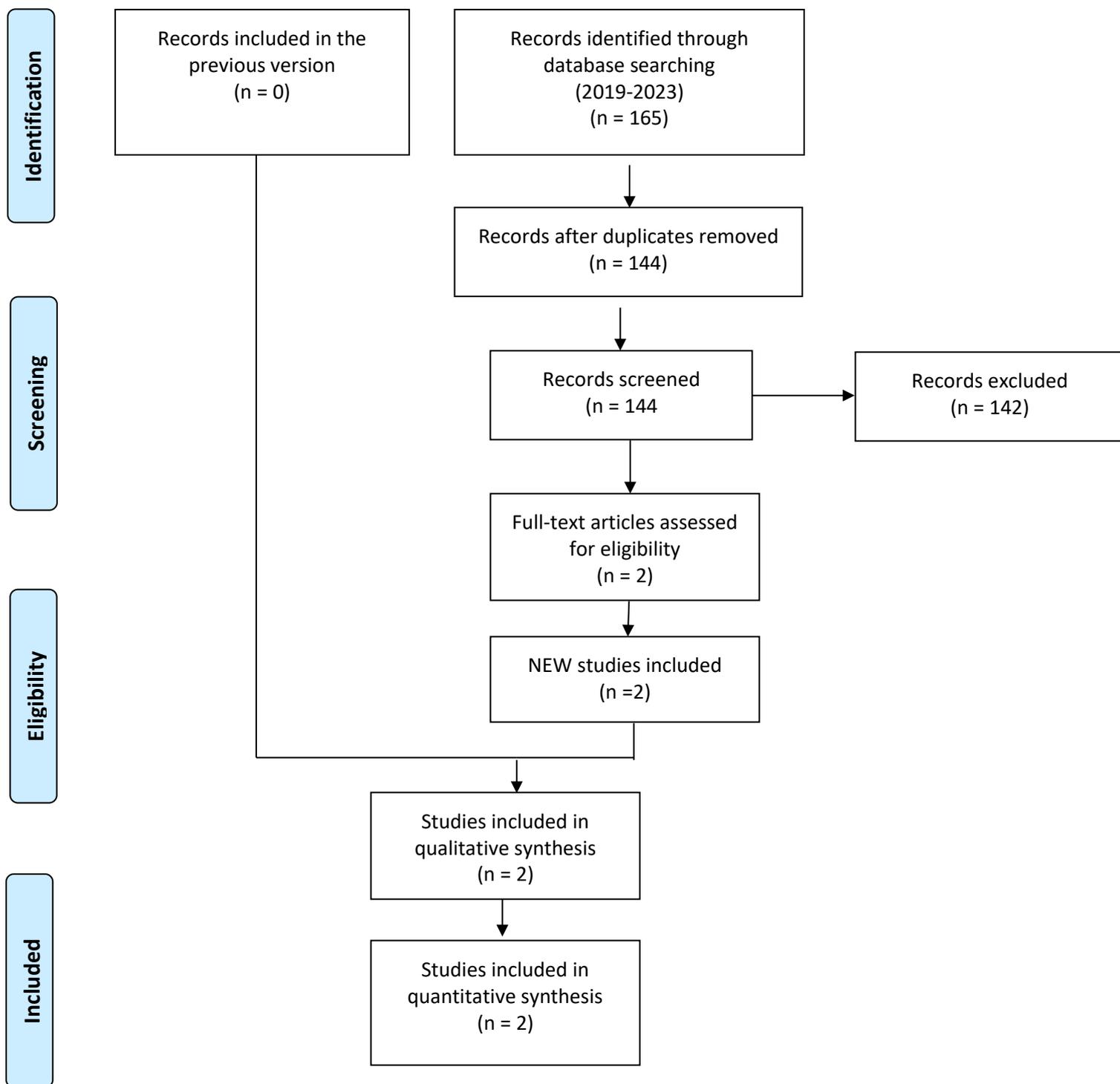
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q37-39



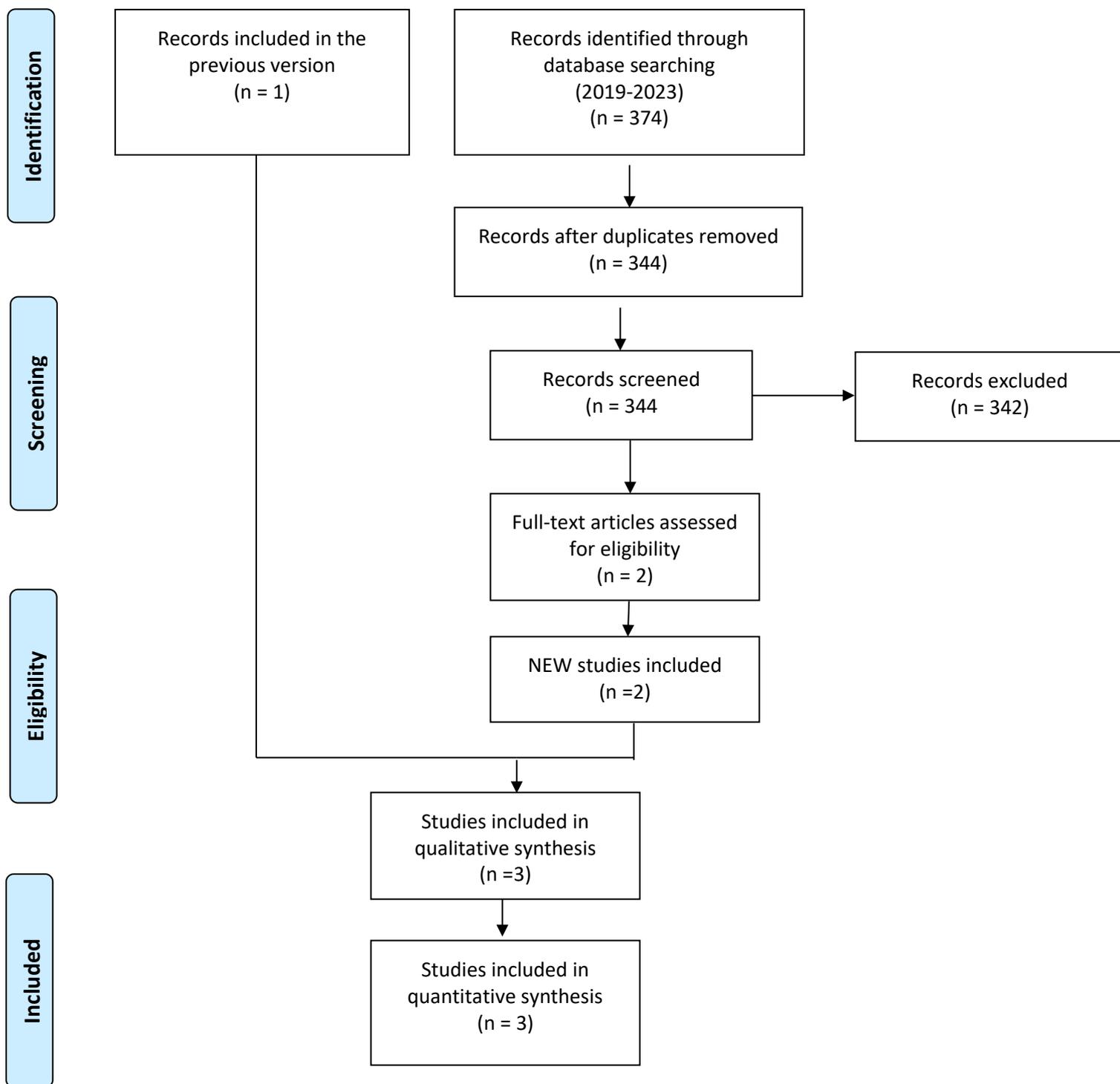
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q40-41



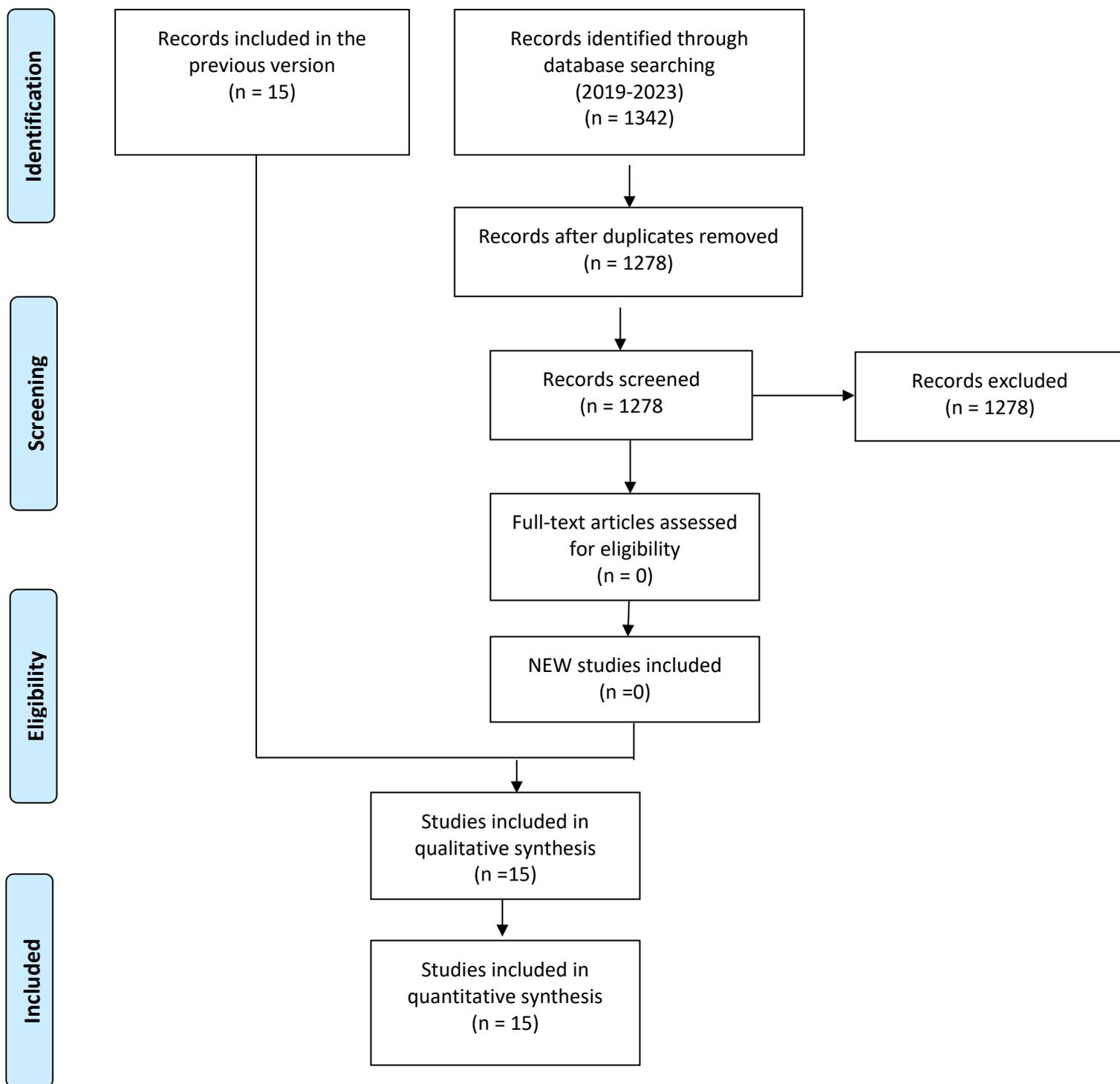
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42-43



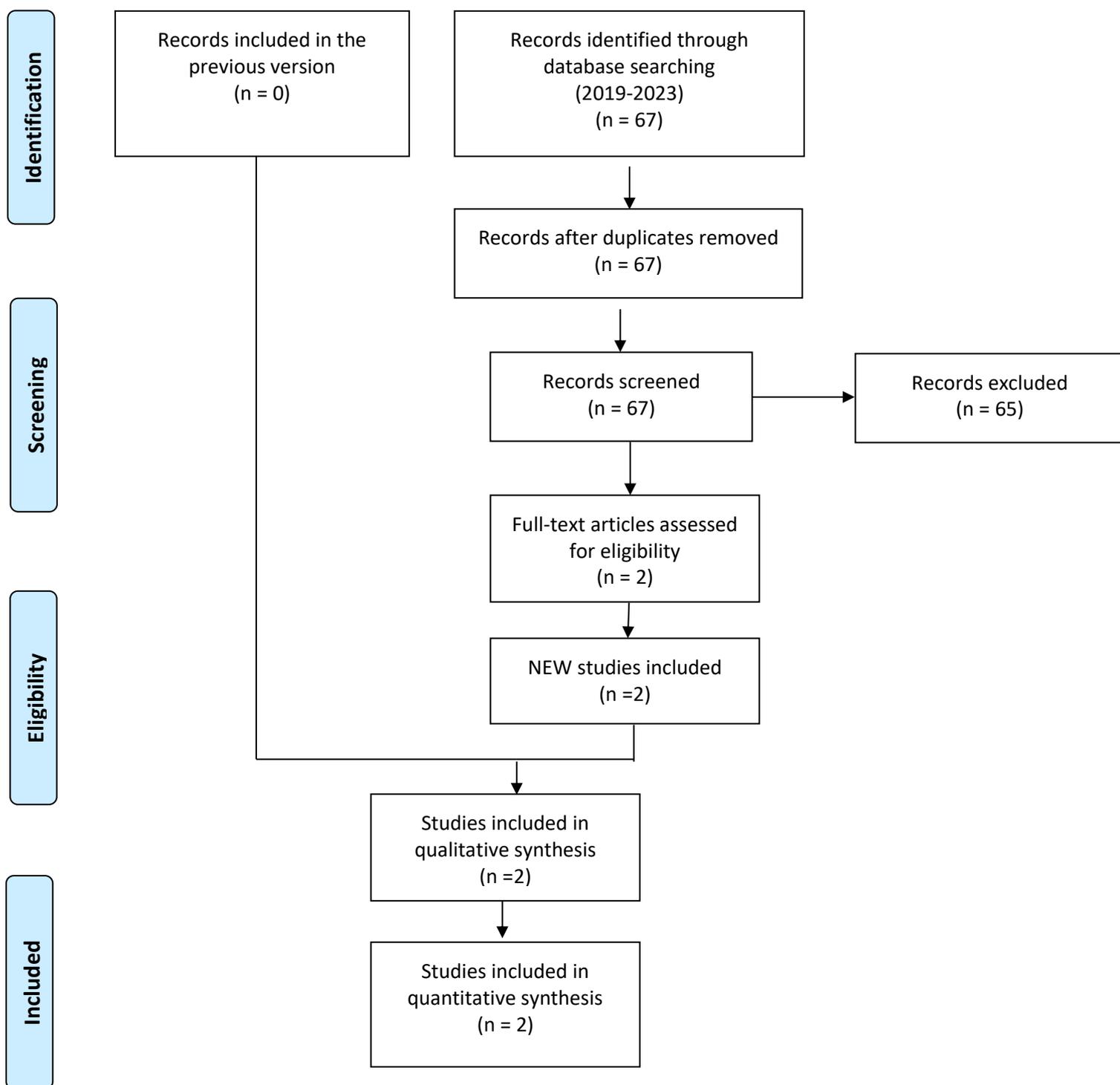
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q42-45



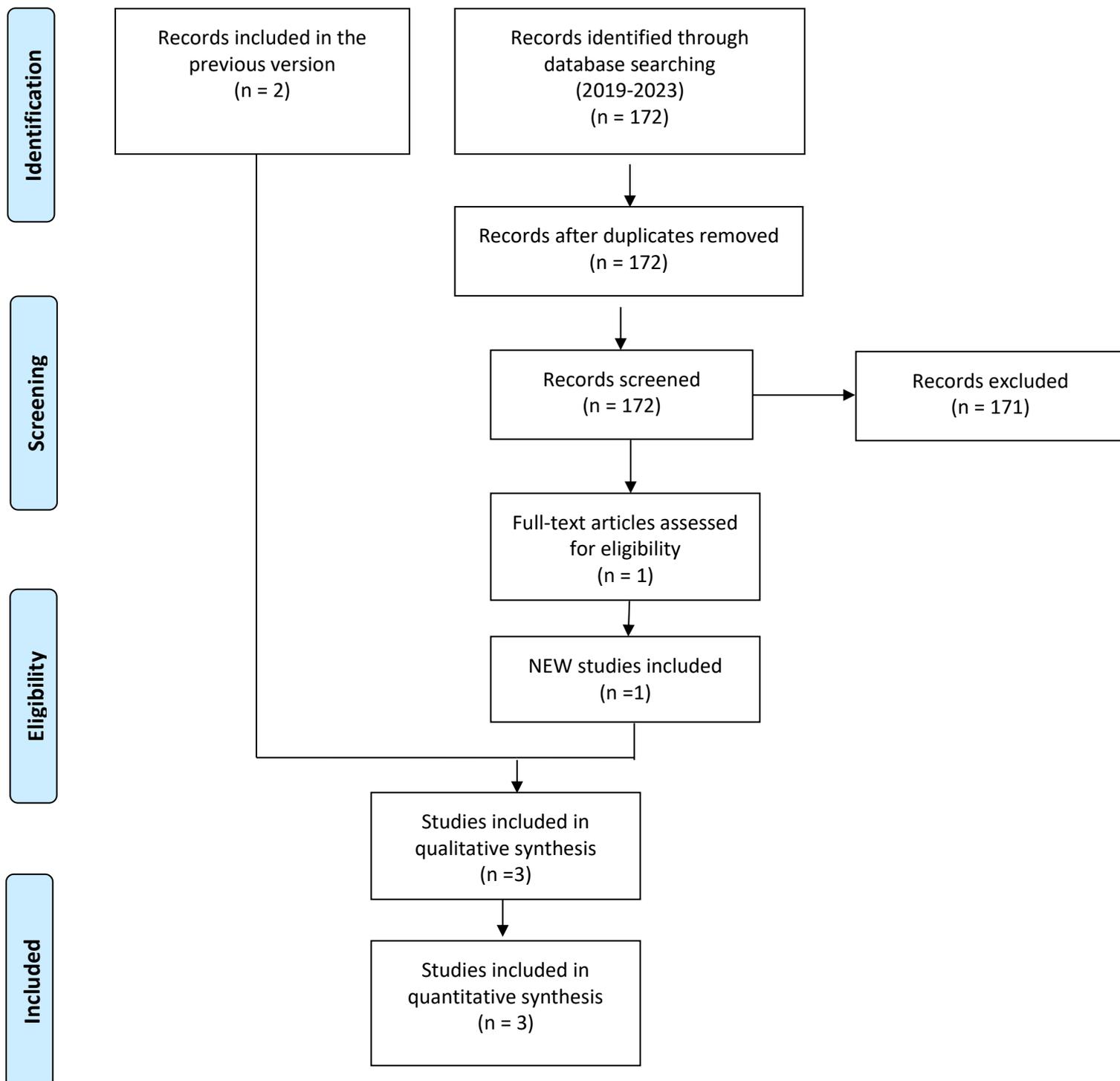
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q47-54



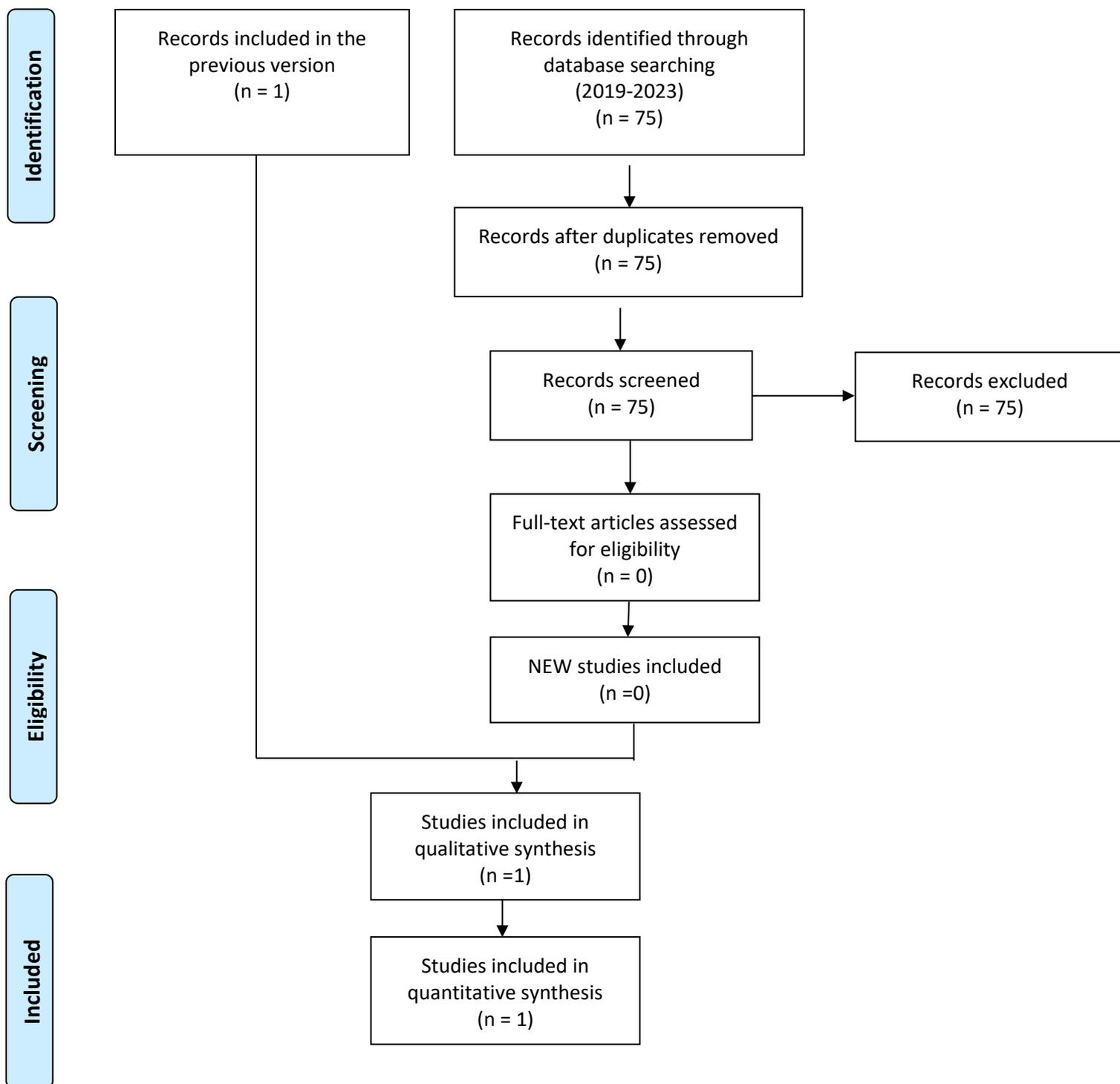
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q55 Nel paziente candidato a intervento chirurgico per carcinoma del colon (locale o metastatico) è indicata l'immunizzazione perioperatoria?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q56 Nei pazienti con carcinoma del colon è indicata la valutazione della composizione corporea in corso di terapia attiva oncologica sistemica (adiuvante e per malattia avanzata)?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q57 Nei pazienti con carcinoma coloretta in follow-up dopo terapia adiuvante è indicato il rispetto delle raccomandazioni del WCRF?





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021





**LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	433
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	433
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	433
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	433
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	434
C. METODOLOGIA	434
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	439
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	439
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	439
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	439
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	440
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	440
4. BIBLIOGRAFIA.....	443
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	444
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	444
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	444
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	444
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	445
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	446
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	450
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	446
2.3.2.1. <i>Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”</i>	448
<i>Qualità dell'evidenza (GRADE)</i>	453
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	451
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	452
3. Raccomandazioni cliniche	452
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	453
3.2. GRADE-Adolopment.....	455
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	455
5. CRITICAL APPRAISAL.....	455
6. Voci bibliografiche.....	458

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse 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.

È 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 40 e la maggior parte è 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 alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una 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 2015-2019, 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 diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ 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)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

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 una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, 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 75% 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 basata 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, ecc.
- 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 mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- 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).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“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)
Condizionata a favore	“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)
Condizionata a sfavore	“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)
Forte a sfavore	“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)

- 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.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

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.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

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 MPE 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.

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

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.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

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/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. 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, ecc.) 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, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
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) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		

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	√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG		
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
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 4. 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	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, ecc.) inclusa	√&	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	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 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 May24;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

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 (membri del panel di esperti - MPE) 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 "critici per 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 MPE, 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 nella **Tab. 1**.

Tab. 1: Classificazione degli outcome

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

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE 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, ecc., 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, ecc.), 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, ecc., che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) 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, 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, ecc.) (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

È 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 vecchi (con valutazione SIGN), 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, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l’intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).

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.

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** (ad 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, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.**

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.

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.

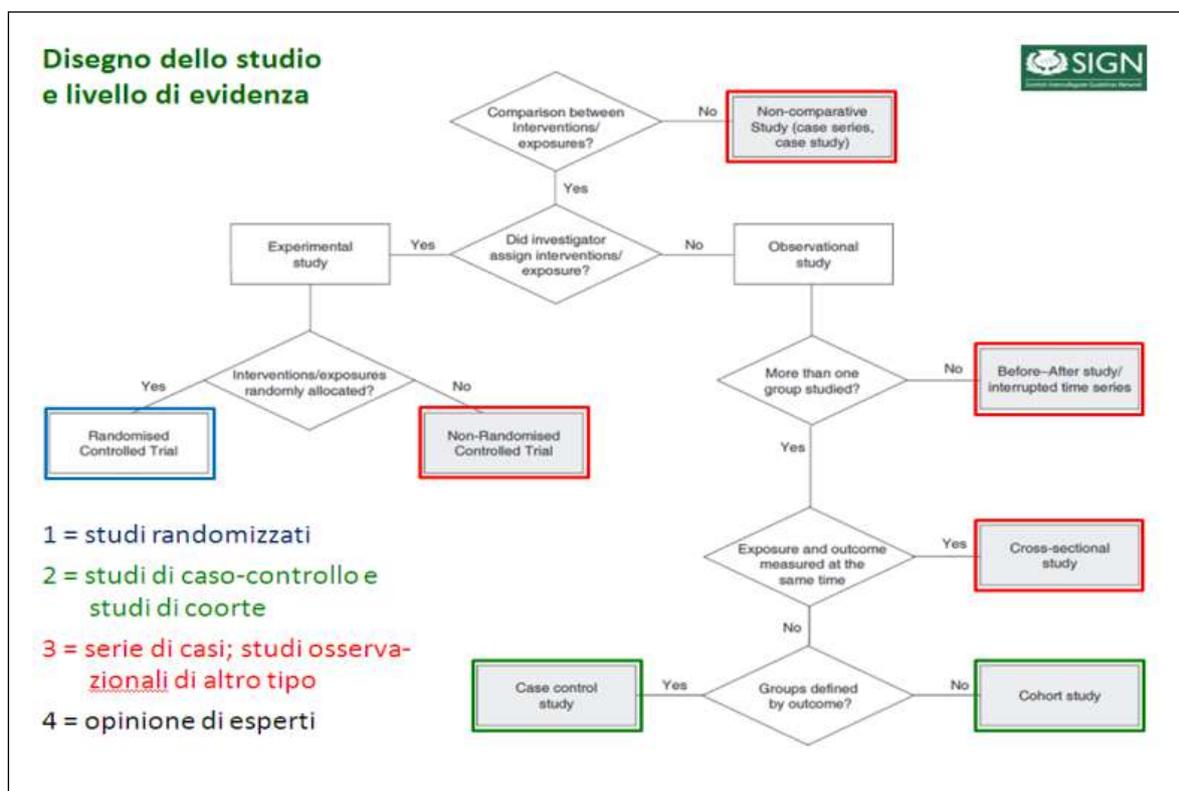


Fig. 1

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, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

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 **A**² a **B**³.

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.

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*)
 - ✓ 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
 - ✓ 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.
- 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).

Nella **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 nella **Tab. 5**.

Tab. 4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

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)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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 2013; 66:151e157]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. 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.

2.3.4. 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
Forte a favore	"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)
Condizionata a favore	"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
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica"	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)
Forte a sfavore	"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)

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

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 “condizionata”.
 - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “condizionata” 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 condizionata, 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. *Tablelle 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**).

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. 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	Condizionata a favore

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle prove	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.	Forte a favore

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove
La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:
COI:

3.2. **GRADE-Adolopment**

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

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 nelle **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	
È 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?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
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.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
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.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	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.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
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	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.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
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 sensibilità, 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 item 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.).

È 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.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Francesco Di Costanzo	a) ndr	a) ndr
Giordano Beretta	a) ndr	a) ndr
Paolo Delrio	a) ndr	a) ndr
Francesca Coppola	a) modificata affiliation	a) modificata affiliation
Giovanni Lanza	<p>1. a). Per quanto concerne le parti di mia specifica competenza, il testo è completo, chiaro e di ottima qualità.</p> <p>2. b) Non concordo pienamente su alcuni punti peraltro controversi, ma questo è legato a mie opinioni personali in parte suffragate da dati riportati in letteratura. Ad esempio, in tema di terapia adiuvante del carcinoma del colon stadio II, la instabilità dei microsatelliti dovrebbe essere considerata preminente sui fattori di rischio patologici: un tumore MSI poco differenziato o T4 rimane a basso rischio, contrariamente a quanto indicato nel testo. Inoltre, tra i parametri che devono essere riportati nel referto istologico viene incluso, in accordo con altre linee guida, anche il budding tumorale. E' questo un parametro prognostico importante, la cui valutazione comunque è "time consuming" e necessita di una elevata "specializzazione" e mi chiedo quanti oncologi utilizzano realmente questo parametro nella loro pratica clinica.</p>	<p>b) Ndr</p> <p>c) Gli aspetti controversi sono comunque trattati all'interno indicazioni che consigliano il modello di refertazione e istologico da adottare senza fornire una reale raccomandazione. Il ruolo di della stadiazione pT4 Vs MSI è comunque controverso e pertanto non si può fornire una indicazione precisa e chiara sulla predominanza del peso di MSI su lo stadio pT4.</p>
Roberto Labianca	<p>a). Congratulandomi ancora con gli estensori per l'ottimo lavoro svolto. Non ho specifiche osservazioni da fare: in particolare, valuto positivamente l'approfondimento che è stato fatto in tema di durata della chemioterapia adiuvante, come pure la esauriente discussione sulla biologia molecolare, in particolare nei pazienti BRAF mutati. Ribadisco anche quest'anno (in concordanza con altri revisori, ad esempio Alfredo Falcone) l'osservazione critica sulla lunghezza e la complessità del testo, con la opportunità di togliere alcune parti</p>	<p>a). Si cercherà per il prossimo anno di sintetizzare le LG</p>

Evaristo Maiello	<p>b) Si richiede di Modificare il testo delle raccomandazioni quesito 22, 26, 40, 41, 56</p> <p>c) Ritengo, inoltre, come già espresso anche dal prof. Falcone, che si debba cercare di ridurre e meglio sintetizzare le linee guida attuali. Chiaramente questo è un lavoro da effettuare per il prossimo anno</p>	<p>a) Vengono mantenuti i quesiti e raccomandazioni segnalati così come erano state formulati per mantenere le indicazioni sul wording espresse dal ISS. Il quesito 56 nello specifico tratta il ruolo di Folfoxiri e non delle terapie di prima linea in generale.</p> <p>b) Si cercherà per il prossimo anno di sintetizzare le LG</p>
Alfredo Falcone	<p>a. “Rimane a mio parere il problema, come già segnalato in precedenza, che la struttura di tutte le linee guida AIOM dovrebbe essere ripensata per renderle più sintetiche e rapidamente fruibili. Molte parti mi sembrano troppo scontate o ridondanti e potrebbero essere facilmente eliminate o ridotte”.</p>	<p>a. Si cercherà per il prossimo anno di sintetizzare le LG</p>
Maurizio Genuardi	<p>a. Richieste di modificare alcuni refusi di testo sul paragrafo 3.5</p>	<p>a. Sono state inserite tutte le correzioni di testo nel paragrafo</p>



Appendice 5: Conflitti di interesse





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.....

Ente di appartenenza.....Comprehensive Cancer Center, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS, 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.
Merck, Amgen, Pierre-Fabre, Servier, Bayer, MSD, AstraZeneca

.....
.....
.....

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 01/01/2022



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..... IMPERATORI
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO I° LIVELLO
Ente di appartenenza..... A.O.R. SAN CARLO, POTENZA

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.

PARTICIPAZIONE AD ADVISORY BOARD ORGANIZZATI
DA: BRISTOL MYERS SQUIBB; MSD; ROCHE;
ITALFARMAC

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
..... **NESSUN INTERESSE**

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..... **Marco Jumperi** Data..... **18/1/2022**

VALIDO HA PER L.G. COLOA CHE
PER L.G. GATILLO



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIULIETTE
Cognome..... AMME
Qualifica..... DIRETTORE DIPARTIMENTO GINECOLOGIA
Ente di appartenenza..... AGENZIA ULSSB BERGA

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.

AMBROLY BOARRI o RELAZIONE PER INCONTRI GINECOLOGIA
PER CONTO DI A.M.M. BERGA, AMEM, B.M.S.,
BAYSON GSK, MFD, LILLY, CANOFF, SEAGEN,
MENCK FARMO.

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..... 9-2-23



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 Oncologie
Ente di appartenenza..... Humanitas Istito Clinico Cotanese

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: 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.

..... *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..... *[Signature]* Data..... *10.1.2023*



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..... DIREZIONE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA
Ente di appartenenza..... ONCOLOGIA MEDICA ASP 7 RAGUSA

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.

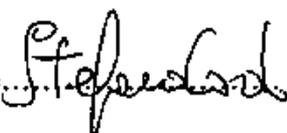
AMGEN - IPSEN - SERVIER - MENCK JENNO - M.S.O
SANDY GERZITS - RAYEN -
.....
.....

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.....12.01.2022.....



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..... DIRETTORE S.C.
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI - MILANO

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:

NO



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Chiare
Cognome..... Cremolini
Qualifica..... Prof. Associato
Ente di appartenenza..... Università 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);

.....
.....
.....

- 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..... *Preudi* Data..... *PI, 17/1/2022*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA
Cognome..... Motroni
Qualifica..... Medica Specialiste cardiologia
Ente di appartenenza..... ASHT - Pg. 23

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.

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.

2021: pubblicazione per Agenzia Tecniche Meccaniche SPA;
2019: ADVISORY BOARD AHEGA e
relatore corso ECIT Sezuier; 2020 ADVISORY BOARD
Kerit. Icroho -

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 14/6/2022



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, Dirigente Medico

Ente di appartenenza.....UOC Oncologia Medica

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.
Advisory: Amgen, Bayer, Eisai, Merck Serono, Pierre Fabre, Roche, Servier, Incyte

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....nessuna.....

....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....nessuno.....

.....

.....

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:

.....

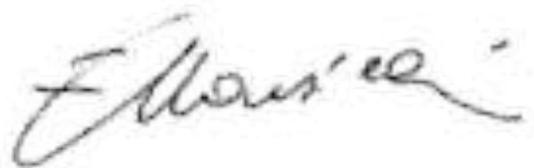
.....

.....

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read "E. Rossi". The signature is written in a cursive style with a prominent initial 'E' and a long, sweeping tail.

Data 14.1.2022



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..... NONNANO
Qualifica..... di ricerca medico
Ente di appartenenza..... IRES FONDAZIONE S. RAFAELE

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.

SPAREP A CONGRESSI E PARTECIPAZIONI A BOARDA
ALLEN-BLIS-ROCHE-ASTRAZENECA-DIAGEN-
BIOCADIS-LILLY-ITERMO FISHER-MSA-SANTO-
TEREK

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
Noche - Merck - AstraZeneca

- 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 31/01/22



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**

Cognome **Sciallero**

Qualifica **Dir Medico I livello**

Ente di appartenenza **IRCCS Ospedale Policlinico San 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);

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.

Partecipazione/iscrizione a congressi: Roche, Pfizer, Novartis, Amgen, Ipsen, Bayer, Cellgene, Sanofi, Astra-Zeneca

Partecipazione a tavola rotonda: Novartis-AAA, Astra-Zeneca

Relatrice a Convegni: Amgen, Servier, Merck, MSD

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno

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.....  Data 18.2.22



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..... Cannizzaro.....

Qualifica...Medico Gastroenterologo....

Ente di appartenenza...Centro di Riferimento Oncologico Istituto Nazionale Tumori 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);

.....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:.....NO.....

Tipo di azione:.....NO.....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:

.....

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... Documento firmato da:



RENATO
CANNIZZARO
15.03.2022
12:00:08 UTC

Data...15/03/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Daniela

Cognome Musio

Qualifica Direttore unità operativa Radioterapia

Ente di appartenenza Azienda ospedaliera San Giovanni Addolorata 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);

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: 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

No.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Neslè, Merck,
Astra Zeneca , Astellas.

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 18-06-2022



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 Degiuli

Qualifica Direttore SC Chirurgia Generale e Oncologica

Ente di appartenenza Università di Torino - AOU S Luigi Orbassano (TO)

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 20.12.2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... GIANLOCA
 Cognome... M. MAURO
 Qualifica... DIRETTORE UDC CHIRURGIA GENERALE **I**
 Ente di appartenenza... AOU "ROMOLICO - SAN MARCO" 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);

.....

- 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 23.03.2024

Dr. Gianluca Di Mauro
DIRETTORE UOC CHIRURGIA GENERALE I°
A.O.U. POLICLINICO - SAN MARCO
CATANIA
N. Iscriz. O.d.M. CT 11626



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Luigi

Cognome Ricciardiello

Qualifica Professore Associato di Gastroenterologia

Ente di appartenenza Università degli studi di 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);

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.

SLA pharma UK

Cancer Prevention Pharmaceuticals

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.

Sla Pharma UK

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 Luigi Ricciardiello

Data 12/2/2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... IGNAZIO

Cognome... GRATAGUANO

Qualifica... MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Ente di appartenenza... 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 07/02.2022



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..... ACQUODI
Qualifica..... DIRETTORE MEDICO - ONCOLOGIA -
Ente di appartenenza..... H. Regina Giovanna 23 - BG

Impiego nell'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.

.....
.....
.....
.....

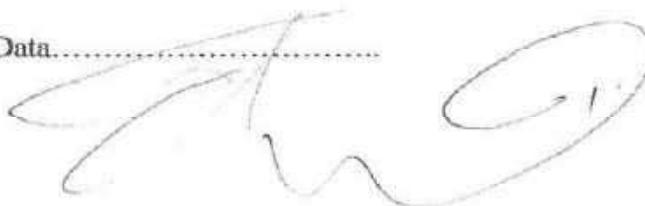
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.....23/12/22..... 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.....GIORDANO.....

Cognome.....BERETTA.....

Qualifica.....Direttore UOC Oncologia Medica PO Pescara.....

Ente di appartenenza.....ASL Pescara.....

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.

Relatore eventi (ECM e non ECM): SERVIER, CLOVIS ONCOLOGY, IPSEN, LILLY, MERCK SERONO, AMGEN, NOVARTIS,

BMS

..... *Advisory Board SERVIER - SANOFI - MSD* ROCHE, LILLY, EISAI, INCYTE

Spese per invito a convegni: ROCHE, SERVIER, CELGENE, IPSEN, SANOFI

Finanziamento istituzione per ricerca: ROCHE, MSD, TAHIO

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.

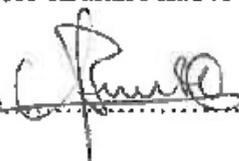
.....
.....
.....

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 21.06.2022.....



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. / Direttore Dipartimento.....
Ente di appartenenza.....ASL5 - Sistema Sanitario Regione Liguria.....

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.
.....Speaker / Partecipazione ad Advisory Boards (Reck, ELSA, Novartis, BMS, Servier, 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

.....
.....
.....

- 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 Anobile..... Data..... 14/02/22.....



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.....

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...PALERMO..... Data...02.01.2023.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLO
Cognome..... MONICA
Qualifica..... DIRETTORE SC GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA
Ente di appartenenza..... ASUCL

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:

.....
.....
.....

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..... *23/3/22*



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.....ONCOLOGO, Libero prof

Ente di appartenenza VILLA DONATELLO; ONCOLOGIA MEDICA

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.

.....NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NO...

Tipo di azione:.....NO.....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.....

.....

.....

.....

....

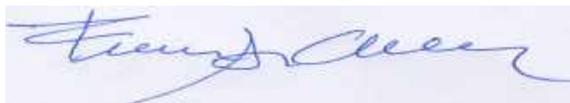
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....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...



Data 10/02/2022



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.....PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DI PISA (in pensione dal 1.9.21)

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:
Amgen, Bayer, Bristol, Daiichi Sankyo, Incyte, Lilly, Merck, MSD, Pierre-Fabre, Roche, Servier

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.

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: 14 Febbraio 2022



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

OncologoMedico

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.

SERVIER

ASTELLAS

BAYER

MERCK

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

14 febbraio 2022

Roberto Labianca



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, San Giovanni Rotondo (FG)**

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.

Bayer, Sanofi Genzyme, Servier, Merck, Lilly, Eisai, Roche, MSD, BMS, Pfizer, Pierre Fabre, Incyte.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....**Nessuna**.....

.....

.....

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  Data...22 febbraio 2022.....



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
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);

..... 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: **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

.....
..... N.D.
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
..... N.D.
.....

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..... Data 28 MARZO 2022





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..... DIRETTORE DIPARTIMENTO di Oncologia
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE POLIAMBULANZA BRESCIA

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

... FEE PER ADVISORY BOARD } SERVIER ASTRA ZENCA
... SPEAKER BUREAU } Amgen
... } MERCK SERONO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:

... GRANT DI RICERCA { ROCHE
... { PFIZER
... { NOVARTIS
... { LILLY

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 19/02/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... PAOLO
Cognome... DELLIO
Qualifica... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA CHIRURGICA COLORITTICA
Ente di appartenenza... ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI MILANO

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.

.....
NESSUNA
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Nessuna

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:

Nessuna

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. Paolo Alessi Data. 17.03.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **RAFFAELE**

Cognome **DE LUCA**

Qualifica **DIRIGENTE MEDICO I LIVELLO CON ALTA SPECIALIZZAZIONE**

Ente di appartenenza **IRCCS ISTITUTO TUMORI “Giovanni Paolo II”-Bari**

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:

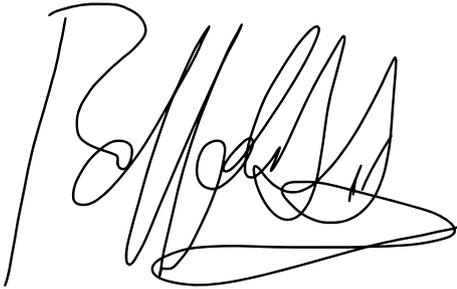
NO

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 RAFFAELE DE LUCA

Data 16.03.2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raffaele De Luca', written in a cursive style.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Pierfrancesco

Cognome.....Franco

Qualifica.....professore Associato

Ente di appartenenza.....Universita' del Piemonte Orientale, Novara

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.....15.03.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIAMPAOLO

Cognome MONTESI

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza ULSS5 POLESANA

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.

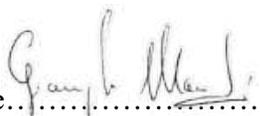
PARTECIPAZIONE A CONGRESSI SPONSORIZZATI IN QUALITA' DI RELATORE PER
LE AZIENDE JANSSEN e ASTELLAS

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 15/03/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ALESSANDRO.....

Cognome.....REPICI

Qualifica PROFESSORE/CAPO DIPARTIMENTO GASTROENTEROLOGIA E MEDICINA

Ente di appartenenza HUMANITAS UNIVERSITY – HUMANITAS RESEARCH HOSPITAL

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:

.....
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.....  Data 06/02/2024



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..... Data 11/02/2022



MAURIZIO GENUARDI



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..... COFFOLA
Qualifica..... MEDICO RADIOLOGO
Ente di appartenenza..... SIRM

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:..... NO

Tipo di azione:..... NO 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.

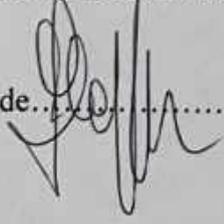
..... NO

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.....  Data..... 17/03/2022



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... INCARICO DI ORGANIZZAZIONE - 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);

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: **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

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 *M. Cheloni* Data *16/02/2022*
Traversella



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.

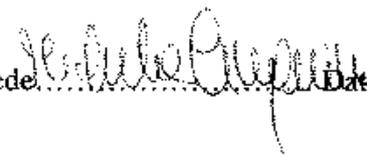
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stinino 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.

.....
.....
.....
.....

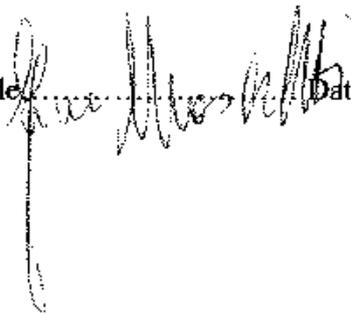
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.

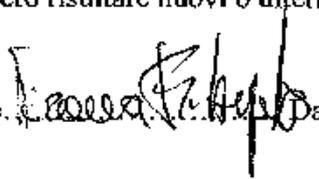
.....
.....
.....

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..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO... PAVULO.....

Cognome... TRAKSNIK.....

Qualifica... DIRUTTI... MEDIC.....

Ente di appartenenza... VARESE... I... S... ..

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. SIRAWA..... Data 17/6/2011.....

Antonio E. Trovati

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, 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 completamente 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. Francesco Perrone
Presidente AIOM