



Linee guida

TUMORI DEL COLON RETTO

Edizione 2015



Coordinatore	Giordano Beretta	Oncologia Medica - Humanitas Gavazzeni - Bergamo
Segretario	Lisa Salvatore	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero - Università Pisana - Pisa
Estensori	Giuseppe Aprile	Oncologia - Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria Misericordia - Udine
	Ermenegildo Arnoldi	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII - Bergamo
	Carlo Aschele	Oncologia - ASL 5 Liguria - La Spezia
	Carlo Carnaghi	Oncologia Medica - Humanitas Cancer Center - Rozzano (MI)
	Maurizio Cosimelli	Chirurgia Oncologica - Ist. Naz. Tumori Regina Elena - Roma
	Evaristo Maiello	Oncologia - Ospedale Casa Sollievo Sofferenza IRCCS - S.Giovanni Rotondo (FG)
	Nicola Normanno	Biologia Cellulare e Bioterapie - INT-Fondazione Pascale - Napoli
	Stefania Sciallero	Oncologia Medica 1 - Azienda Ospedaliero S.Martino IRCCS - IST - Genova
	Francesca Valvo	Radioterapia 1 - Fondazione Istituto Tumori - Milano
Revisori	Maurizio Cancian	SIMG ULSS7 - Conegliano Veneto (TV)
	Renato Cannizzaro	AIGO Astroenterologia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Antonino De Paoli	AIRO Radioterapia - C.R.O. - Aviano (PN)
	Francesco Di Costanzo	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi - Firenze
	Alfredo Falcone	Oncologia Medica - Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Pisa
	Roberto Labianca	Oncologia - Azienda Ospedaliero Giovanni XXIII - Bergamo
	Giovanni Lanza	SIAPEC Anatomia Patologica - Arcispedale S. Anna - Azienda Ospedaliero Universitaria - Ferrara
	Salvatore Pucciarelli	Chirurgia Clinica 1 - Università - Padova
	Mauro Risio	SIAPEC Anatomia Patologica Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro IRCC Candiolo TO
	Francesco Tonelli	SICO Chirurgia - Università degli Studi di Firenze - Firenze
	Vincenzo Valentini	Radioterapia 1 - Policlinico Universitario A. Gemelli - Roma
	Alberto Zaniboni	Oncologia - Fondazione Poliambulatorio - Brescia

Indice

1.	Fasi dell'assistenza.....	6
	1.1 Comunicazione col paziente.....	6
	1.2 Consenso informato.....	6
2.	Accesso al servizio.....	7
	2.1 Tempestività della diagnosi	7
	2.2 Ruolo del medico di medicina generale	7
	2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici.....	7
	2.4 Prospettive di screening	8
	2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale	9
3.	Gruppo multidisciplinare.....	14
4.	Diagnosi	15
	4.1 Diagnosi clinica.....	15
	4.2 Esame istologico.....	16
5.	Valutazione pretrattamento	17
	5.1 Stadiazione, parametri "T" e "N"	17
	5.2 Stadiazione, parametro M.....	18
	5.3 Marcatori tumorali	19
	5.4 Valutazione generale pretrattamento	19
6.	Chirurgia	19
	6.1 Preparazione all'intervento.....	19
	6.2 Tecnica chirurgica	21
7.	Anatomia patologica	25
	7.1 Stadiazione.....	25
	7.2 Biologia Molecolare	27
	7.3 Farmacogenomica.....	28
8.	Terapia adiuvante	29
	8.1 Tumori del colon	29
	8.2 Tumori del retto.....	31
9.	Terapia neoadiuvante	33
10.	Follow-Up e Survivorship.....	36
11.	Trattamento della malattia avanzata.....	40
	11.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)	41
	11.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata	48
	11.3 Terapie locoregionali	50
	11.4 Radioterapia	51
12.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.....	52
13.	Figure	56
14.	Raccomandazioni chiave.....	63
15.	Bibliografia	74

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile


Formulazione dei quesiti e delle raccomandazioni SIGN

La formulazione del quesito sul quale si andrà a porre la raccomandazione clinica non dovrebbe essere generico (del tipo: “qual è il ruolo di xxx nel trattamento...”), bensì aderente alla strutturazione P.I.C.O. e cioè:

“**Nei pazienti con** (menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, 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)?”

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

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

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

(1) Qualità dell'evidenza SIGN

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi / metanalisi...) a sostegno della raccomandazione viene valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso è stato condotto: il *Livello di Evidenza* viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. I livelli di evidenza dovranno essere precisati (e riportati nel testo) solo per le evidenze (studi) che sostengono la raccomandazione clinica e che contribuiscono a formare il giudizio della Qualità delle Evidenze SIGN.

Livelli di Evidenza SIGN

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

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

Ogni lettera indica 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

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

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

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

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

1. Fasi dell'assistenza

1.1 Comunicazione col paziente

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

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

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

1.2 Consenso informato

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso informato.

Devono essere fornite informazioni su: diagnosi, aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti collaterali previsti e possibili complicanze e sequele a breve e lungo termine.

Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere coinvolto attivamente nella scelta.

La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, dalla prevenzione alla terapia e all'avvio delle cure palliative (intese sia come "simultaneous care" che come cure di fine vita): naturalmente ciò comporta la necessità di disporre di adeguato tempo medico ed infermieristico dedicato alla comunicazione medesima.

Il consenso non solo ha un valore di atto tecnico e legale, ma deve proporsi prima di tutto la finalità di fornire al paziente un'informazione completa, chiara e comprensibile, nonché il tempo necessario affinché egli possa consapevolmente aderire o meno a quanto gli viene proposto. (**Livello di evidenza 4**) [1]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato; il medico deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente il paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda. (1)	Positiva forte

2. Accesso al servizio

2.1 Tempestività della diagnosi

Alcuni studi suggeriscono una correlazione tra ritardo diagnostico e peggioramento della prognosi. **(Livello di evidenza 4)** [3] E' opportuno che ogni centro oncologico possa dotarsi di un team dedicato, o in mancanza di questo essere collegato in rete ad un team dedicato, che all'invio del paziente da parte del medico curante o pronto soccorso, possa avere a disposizione percorsi diagnostici privilegiati nell'ambito aziendale, al fine di giungere rapidamente ad una diagnosi.

2.2 Ruolo del medico di medicina generale

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Ai MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche (4)	Positiva forte

2.3 Criteri per l'invio ad accertamenti specialistici

I sintomi iniziali del carcinoma del colon retto sono spesso aspecifici (irregolarità dell'alvo, perdita di peso, anemia, perdite ematiche intestinali, dolore addominale). I pazienti tendono pertanto a sottovalutare il sintomo con un ritardo tra comparsa del sintomo ed accesso al MMG che può arrivare in alcuni casi anche a diversi anni. La falsa negatività degli accertamenti o il prolungarsi dei tempi dell'endoscopia possono ulteriormente aumentare il ritardo. **(Livello di evidenza 4)**. [5, 6]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti \geq 50 anni non deve mai essere attribuito a patologia benigna senza avere prima escluso carcinomi o polipi adenomatosi o serrati del colon-retto. (5, 6)	Positiva forte
D	Tutti i pazienti \geq 50 anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi o persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. I successivi accertamenti diagnostici strumentali devono preferenzialmente essere realizzati entro 4 settimane. (5, 6)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti di età < 50 anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività, di evoluzione clinica e di rischio familiare, in alternativa a quanto sopra indicato possono eventualmente essere attentamente sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere tempestivamente avviati ad accertamenti strumentali. (5, 6)	Positiva forte

2.4 Prospettive di screening

Lo Screening Organizzato per il Cancro Colo-Rettale (CCR) è un programma di intervento di Salute Pubblica sulla popolazione a rischio medio per età, che ha lo scopo di ridurre la mortalità per CCR attraverso l'individuazione e la rimozione di polipi (adenomatosi e serrati) o la diagnosi precoce di CCR.

La rettoscopia (RSS) e la ricerca del sangue occulto fecale (RSOF), sono due test di provata efficacia nel ridurre la mortalità per CCR di circa il 20-30% e 10-20% rispettivamente [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14] (**livello di evidenza 1+**).

In Italia gran parte del territorio è coperto da programmi di screening, prevalentemente con la ricerca del sangue occulto fecale, come riportato dall'Osservatorio Nazionale degli screening e dal Gruppo Italiano Screening Colon-Rettale (GISCOR), con enormi differenze tra Nord, Centro e SUD, per quanto riguarda sia l'estensione degli inviti sia l'adesione [15] [16]

L'organizzazione del programma, in quanto intervento di Sanità Pubblica, non è responsabilità dell'Oncologo, e prevede la collaborazione di diversi Specialisti per concordare specifici protocolli di diagnosi, cura e sorveglianza, sottoposti a periodici controlli di qualità. [15] [16]

Test di Screening:

Le scelte sul miglior programma di screening non sono univoche. Ognuna delle possibili strategie presenta problemi, tra i quali il livello di adesione dei soggetti all'invito, la frequenza con cui proporre il test e l'età a cui iniziare lo screening. Sull'endoscopia la cosa più pesante da considerare è la disponibilità delle risorse/strutture. Spesso l'endoscopia rappresenta un collo di bottiglia anche nella RSOF, per cui, nella scelta di un modello di intervento, la prima cosa è valutare con attenzione di quali risorse si disponga, e poi pianificare di conseguenza.

La RSOF è la metodica più accettabile, ma ha bassa sensibilità e deve essere ripetuta ogni due anni affinché lo screening risulti efficace. Inoltre, se positiva, deve essere eseguita una colonscopia totale. Esistono diversi tipi di test per la RSOF (dal test al guaiaco degli studi degli anni 80-90, al test immunochimico attualmente usato) che differiscono per numero di campioni, necessità o meno di dieta o riconoscimento dell'emoglobina umana [17]. Comunque studi di fase 3 hanno dimostrato che la RSOF riduce la mortalità per CCR di circa il 10-20% [11-13] [14] (**livello di evidenza 1+**). Tale beneficio è stato stimato al 16% in una revisione Cochrane, che illustra anche le diverse metodologie di studio ed i possibili bias dei 4 trial di fase 3 sopra citati [18]

La RSS ha una migliore accettabilità della colonscopia. Tuttavia la sua efficacia dipende dalle caratteristiche della lesione diagnosticata nel colon distale (polipo 'indice') scelte per procedere alla colonscopia totale, e quindi dalla probabilità più o meno alta di intercettare lesioni avanzate del colon prossimale [19] (**livello di evidenza 1+**). Pertanto la scelta delle caratteristiche del polipo 'indice' va fatta in un'ottica di rapporto costi/benefici. Studi di fase 3 hanno dimostrato che la RSS riduce la mortalità per CCR dal 22 al 31% [20-24] (**livello di evidenza 1+**). Dati recenti dimostrano un possibile bias di selezione della popolazione partecipante, almeno allo studio SCORE [25]. Le diverse metodologie di studio sono comunque riassunte nella metanalisi di Elmunzer et al. [26]

La colonscopia ha una maggiore sensibilità diagnostica rispetto alla RSS, a scapito di una ridotta

accettabilità. Le evidenze di efficacia in termini di riduzione di incidenza di adenomi e CCR, e di mortalità da CCR, sono indirette e da studi osservazionali [27, 28] (**livello di evidenza 2+**). Inoltre, alcuni studi di follow-up di popolazione non danno gli stessi risultati degli studi post-polipectomia, perché è necessario disporre di endoscopisti esperti.

I marcatori fecali e la colonscopia virtuale vanno ancora considerate metodiche sperimentali [29, 30] (**livello di evidenza 4**)

Eta' di inizio e frequenza del test di screening:

La RSOF prevede l'inizio a 50 anni con frequenza biennale, fino a 69 anni [15]. La RSS ha invece dimostrato di essere efficace (in studi europei) quando eseguita una volta nella vita tra i 55 ed i 64 anni [20-24].

Sorveglianza di pazienti con patologie benigne a rischio aumentato di tumore del colon-retto:

La colonscopia può essere proposta in caso di sorveglianza per pregresse patologie coloretali (adenomi o colopatie infiammatorie) a rischio aumentato, rispetto alla popolazione generale, di sviluppare CCR. Le appropriate indicazioni in questi casi sono responsabilità del Gastroenterologo, che ha competenza nel descrivere i pro e contro delle diverse metodiche, mantenendosi aggiornato su nuove tecniche endoscopiche e LG di sorveglianza per patologie benigne [31] [32] (**livello di evidenza 4**), alle quali si rimanda.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Lo screening del CCR è efficace nel ridurre la mortalità per CCR (7-14). Dovrebbe essere effettuato, in accordo alle LG regionali, con il test proposto dal programma organizzato	Positiva forte
D	I soggetti ad alto rischio di CCR per patologie benigne del colon dovrebbero seguire programmi di sorveglianza ad hoc in base a LG gastroenterologiche, al di fuori dei programmi di screening (31-32)	Positiva forte

2.5 Sindromi di predisposizione ereditaria al cancro coloretale

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

Scopo di queste linee guida (LG) è stabilire il percorso minimo indispensabile, dal punto di vista pratico, che l'Oncologo dovrebbe seguire per identificare i Pazienti portatori di mutazioni associate a Sindromi note.

Tale identificazione, che avviene grazie a criteri condivisi per l'invio in Consulenza Genetica, porta principalmente a cambiamenti nel follow-up dei Pazienti sopravvissuti al primo tumore, ed alla sorveglianza/prevenzione nei loro Parenti a rischio.

Per la Sindrome di Lynch, la più frequente SPE-CCR, si stima una riduzione di incidenza e mortalità per CCR nei familiari a rischio del 60-70%, sulla base di studi osservazionali.

Responsabilità dell'Oncologo è l'invio in consulenza genetica dei Pazienti con sospetta SPE-CCR; tale invio non deve necessariamente avvenire alla prima visita, ma quando l'Oncologo lo riterrà più opportuno, superati i problemi di comunicazione relativa a diagnosi e chemioterapia, e dopo aver instaurato un rapporto di fiducia.

Il successivo percorso (approfondimento della storia familiare → diagnosi genetica → coinvolgimento dei Parenti → misure di sorveglianza e preventive per i Parenti) è responsabilità del Genetista e di un insieme di Specialisti il cui coordinamento potrà variare nei diversi Centri italiani.

Per i Pazienti sopravvissuti al primo cancro, ed identificati come portatori di una mutazione genetica, l'Oncologo dovrebbe proporre un follow-up specifico in accordo alla sindrome diagnosticata, diverso rispetto ai casi sporadici, e basato sull'opinione di Esperti.

A livello internazionale non è ancora stato identificato il miglior modello operativo per l'individuazione e la gestione clinica delle SPE-CCR; in queste LG viene pertanto proposto un algoritmo 'di minima' da adattare alla propria pratica clinica oncologica. La disponibilità di risorse determinerà la scelta di adottare criteri di invio in Consulenza Genetica più o meno stringenti, concordando LG regionali con gli Specialisti coinvolti.

Prevalenza:

La prevalenza di SPE- CCR associate a mutazioni genetiche note è di circa il 5-6% [33].

La più frequente è la Sindrome di Lynch, nota anche come HNPCC (Hereditary-Non-Polyposis-Colorectal-Cancer), che si diagnostica nel 2-3% di tutti i CCR. E' caratterizzata prevalentemente da CCR e cancro dell'endometrio, oltre ad altri tumori più rari [34] [35] [36, 37], Tabella 1.

Tabella 1. Spettro di neoplasie associate alla Sindrome di Lynch (34-37)

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

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

Non è scopo di queste LG affrontare in dettaglio tutte le Sindromi Ereditarie note, per le quali si rimanda a più approfondite LG [36, 37] e review [38] [39]

Dovere minimo dell'oncologo

Dovere minimo dell'oncologo è identificare i Pazienti sospetti portatori di SPE-CCR[40] (**Livello di evidenza 4**) perché:

1. Esistono test interpretabili:

-Sindrome di Lynch:

- Test di prescreening su tessuto tumorale: instabilità dei microsatelliti (MSI) o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del ' mismatch repair' (MMR)
- Identificazione della mutazione ereditaria su campione di sangue: mutazione nei geni MMR (almeno 6 geni noti, di cui 4 principali: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) [41] (livello di evidenza 2++)

-Poliposi:

- Identificazione della mutazione ereditaria su campione di sangue: mutazione nei geni APC, MutYH, altri [42] (livello di evidenze 2++)

2. Esistono criteri di sospetto clinico ('red flags') basati sulle caratteristiche di Cancro, Paziente e Famiglia (Tabella 2) (livello di evidenza 2++):

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico ('red flags') per SPE-CCR	
Cancro	<ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adk mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (MMR) (nei casi in cui il Patologo li esegua per screening della sindrome di Lynch o per chemioterapia adiuvante)
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente - Polipi associati al CCR - Cancro del colon destro
Famiglia	<ul style="list-style-type: none"> - Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia

Questi criteri sono stati qui esemplificati, ma riassumono, per la Sindrome di Lynch, quelli noti come 'Criteri di Bethesda' [43], che, per la loro complessità, sono di scarsa applicabilità nella pratica clinica oncologica (vedi il capitolo BARRIERE).

Inoltre, va considerato che alcuni Pazienti con mutazione nei geni del MMR non soddisfano i criteri sopra elencati e, viceversa, Pazienti che li soddisfano non dimostrano MSI sul tumore o mutazione nei geni del MMR. Per questo, viene consigliato in letteratura lo '**screening universale**' della Sindrome di Lynch, facendo eseguire dal Patologo o dal Genetista il test per MSI o l'immunoistochimica sul campione di tumore in tutti i casi di CCR, indipendentemente dalle caratteristiche cliniche. Al fine di migliorare il rapporto costi/benefici di questo approccio, le LG congiunte ASCO-ESMO suggeriscono di eseguire lo '**screening universale selettivo**', cioè in tutti i casi di CCR a meno di 70 anni o nei casi con CCR a più di 70 anni che soddisfino i criteri di Bethesda [33]. Tuttavia il bilancio costi/benefici può variare a seconda delle realtà ove questo venga applicato, e soprattutto richiede adeguata aderenza al successivo invio in Consulenza Genetica [39]. In tre studi svolti in USA, Europa ed Australia, su circa 12,000 Pazienti screenati, circa il 24% di quelli con fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR non aveva poi eseguito il test genetico [44] [45, 46].

3.E' riconosciuto il beneficio clinico per i familiari a rischio

-Applicando adeguati protocolli di sorveglianza/prevenzione per i Parenti identificati come portatori di mutazione genetica, nella Sindrome di Lynch si è stimata una riduzione di incidenza/mortalità per CCR del 60-70% [47] (**Livello di evidenza 2++**); inoltre, con adeguata sorveglianza, la mortalità per tutte le cause tra i soggetti mutati era simile a quella dei Parenti non affetti dalla mutazione [48] (**Livello di evidenza 2++**). Bellcross et al hanno stimato che, individuando tutte le Sindromi di Lynch partendo da circa 200,000 nuovi casi di CCR e cancro dell'endometrio, e sottoponendo a colonscopia i familiari a rischio, si potrebbero prevenire circa 6,540 casi di CCR [49].

-La colectomia totale nella FAP è pratica clinica corrente da molti anni, dato il rischio di sviluppare CCR nel 90% dei casi nell'arco della vita. Nei casi più rari di Poliposi Attenuate (AFAP e MAP) i Soggetti a rischio devono essere sottoposti a specifici protocolli di sorveglianza, in base alla mutazione identificata, in accordo con l'opinione di Esperti [33, 36, 37] (**livello di evidenza 4**).

-I protocolli consigliati più recentemente per i soggetti sani a rischio con Sindrome di Lynch e FAP sono riportati dalle LG congiunte ASCO-ESMO [33]. Tali protocolli non sono responsabilità dell'Oncologo ma degli Specialisti con cui collabora (vedi il capitolo PRATICA CLINICA).

Posizione dell'oncologo:

Per l'identificazione dei casi sospetti di SPE-CCR, l'Oncologo è in una posizione privilegiata, rispetto agli altri Specialisti [40], perché:

1. Può scegliere il momento migliore per parlarne con il Paziente:

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

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

- Al termine della chemioterapia adiuvante, in Paz in stadio II-III [40] [50]
- Alla prima rivalutazione [40] [50] o con i Parenti (previo consenso), in Pazienti in stadio IV
- Quando direttamente richiesto dal Paziente

2. Può aggiornare periodicamente la storia familiare durante il follow-up:

- Identificando così nuovi casi in famiglia
- Rivalutando la storia familiare del Paziente alla luce di nuove informazioni mediche o nuove metodologie di diagnosi [50]. Il rapido recente sviluppo di nuove tecnologie di analisi completa del genoma a basso costo, potrebbe infatti, nei prossimi anni, cambiare le modalità di identificazione delle sindromi [51].

3. Può consigliare stili di vita salutari:

- È compito dell'Oncologo, anche al di fuori delle SPE-CCR, consigliare ai Pazienti sopravvissuti al primo cancro di smettere di fumare, mantenere il proprio peso corporeo, svolgere attività fisica, etc., in accordo ad uno specifico 'ASCO Policy Statement' [40]
- Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato il beneficio di tali indicazioni anche nella Sindrome di Lynch [52]

4. Può identificare SPE-CCR anche partendo da Pazienti con altri cancri:

- Per la sindrome di Lynch, prevalentemente da Pazienti con cancro dell'utero e dell'ovaio, ma anche prostata o altri più rari (vedi Tabella 1) [34, 35]
- Per le Poliposi, prevalentemente da pazienti con polipi, cancro dello stomaco o del piccolo intestino e da tumori desmoidi [33].

Barriere:

Nonostante LG internazionali pubblicate da molti anni e recentemente aggiornate [33] [36] [37] [53], esistono barriere alla loro implementazione. In particolare è stato osservato che Oncologi sensibilizzati al sospetto di SPE-CCR, pur individuando i Pazienti ad alto rischio di essere portatori di una mutazione nota, ne inviano meno del 30% a Consulenza Genetica [54]. Viceversa, nello stesso studio, il 60% dei Pazienti inviati in consulenza non rispondono ai criteri di invio.

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

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

Per fare fronte a queste barriere un recente 'ASCO Expert Statement' sulla raccolta e l'uso della storia oncologica familiare da parte degli Oncologi [50] stabilisce i criteri minimi della familiarità da richiedere (Tabella 3), in modo da non sovraccaricare la visita oncologica (**livello di evidenza 4**).

Tabella 3. Criteri minimi di familiarità oncologica da richiedere durante la visita oncologica
Parenti di primo grado: genitori, fratelli/sorelle, figli Parenti di II grado: nonni, zii, cugini, nipoti Separare ramo paterno e materno Per i casi, specificare tipo di cancro ed età alla diagnosi Esempio: zia materna cancro del colon a 50 anni Nota: non è necessario individuare tutti i casi possibili ma solo quelli che pongano già il sospetto di SPE-CCR. L'approfondimento del pedigree sarà responsabilità del Genetista a cui il Paziente andrà inviato Adattata da Lu et al [50]

Inoltre, il fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR è stato recentemente identificato come un possibile fattore predittivo di risposta alla terapia con pembrolizumab [55]. Per tale motivo, è probabile che, nel prossimo futuro, il difetto dei geni del MMR vada diagnosticato per modificare la terapia nei Pazienti il cui tumore presenterà tale fenotipo (15% dei CCR). Una volta identificato il fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR a scopo terapeutico, non dovranno essere ignorate le implicazioni familiari e personali dei pazienti che avranno la mutazione MMR a livello germinale. Allo stesso modo tali implicazioni non dovrebbero essere ignorate nei rari casi di CCR a fenotipo tumorale con difetto dei geni del MMR, in cui attualmente l'identificazione venga eseguita per proporre la migliore terapia adiuvante.

Pratica clinica

Tenendo conto delle barriere sopra descritte, l'algoritmo operativo più semplice è presentato in Figura 1. In Tabella 6 sono presentate le misure di sorveglianza da proporre ai Paziente sopravvissute con Sindrome di Lynch o con FAP, in base all'opinione di Esperti [33]. Un modello che coinvolge in modo molto più attivo l'Oncologo è quello proposto dall'ASCO, che da anni organizza workshop, simposi e moduli di educazione online per l'identificazione e la gestione di individui con Sindromi di Predisposizione Ereditaria al Cancro (ASCO Curriculum: Cancer Genetics and Cancer Susceptibility Testing, ASCO University) [50].

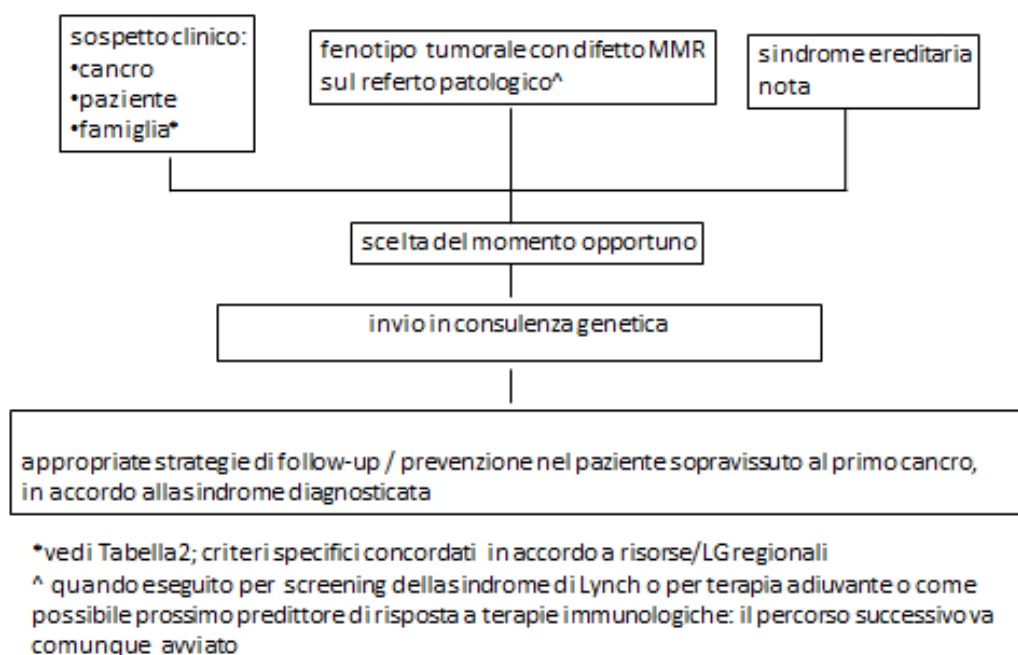


Figura 1. Algoritmo operativo minimo per l'oncologo

Tabella 4. Misure di follow-up/prevenzione ai Pazienti con SPE-CCR sopravvissuti al primo cancro	
Sindrome di Lynch	Coloscopia ogni 1-2 anni Visita ginecologica con ecografia trans-vaginale annuale La chirurgia ginecologica profilattica può essere un'opzione nelle Pazienti > 35 anni e/o che abbiamo completato il desiderio di maternità
FAP	Endoscopia (del retto o della pouch dopo colectomia) ogni 6-12 mesi -5 anni, in base al carico di polipi Gastroduodenoscopia ogni 6 mesi-5 anni in base ai criteri di Spigelman (53)
Adattata da Stoffel et al (33)	

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta SPE-CCR (53)	Positiva forte
D	Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita) (40, 50)	Positiva forte
D	L'oncologo dovrebbe raccogliere la storia familiare utilizzando i criteri minimi proposti dall'ASCO 'Expert Statement' (Tabella 3) (50)	Positiva debole
B	Per l'invio in consulenza genetica dovrebbero essere considerati i criteri generali di sospetto clinico (Tabella 2), relativi a fenotipo tumorale, paziente e famiglia (43)	Positiva forte
D*	I criteri specifici di invio in consulenza genetica dovrebbero essere concordati localmente con l'equipe di genetica clinica, tenendo conto delle risorse disponibili	Positiva forte
D*	Quando l'oncologo prescrive a scopo terapeutico un test per l'identificazione del fenotipo tumorale con difetto MMR, non dovrebbe ignorare le implicazioni di tale difetto per la diagnosi di SPE-CCR, inviando il paziente in consulenza genetica	Positiva forte
D	L'oncologo dovrebbe proporre ai pazienti con diagnosi di SPE-CCR misure di follow-up/prevenzione diverse rispetto ai pazienti con cancro sporadico (Tabella 4) (33)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

3. Gruppo multidisciplinare

In questa neoplasia l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico nella grande maggioranza dei casi. Si pone quindi la necessità della costituzione di un gruppo multidisciplinare al quale far afferire i pazienti per la diagnosi ed il trattamento. E' consigliata sempre la costituzione di tale gruppo con lo scopo di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. In assenza di qualcuna delle figure coinvolte nella pianificazione terapeutica dovrebbe essere creata una consulenza sistematica con strutture di riferimento dove tali competenze siano disponibili. **(Livello di evidenza 4)** [4, 56, 57]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Il percorso di diagnosi e cura va idealmente pianificato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che comprenda tutte le figure coinvolte nel percorso. Le decisioni prese devono essere verbalizzate e archiviate (4, 56, 57)	Positiva forte
D	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. (4, 56, 57)	Positiva forte
D	Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up. (4, 56, 57)	Positiva forte

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo multidisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento. (4)	Positiva forte

4. Diagnosi

4.1 Diagnosi clinica

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

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

In alternativa alla pancoloscopia si può impiegare la rettosigmoidoscopia associata al clisma con doppio contrasto. Il 30% circa di questi pazienti deve poi essere comunque sottoposto a colonscopia. Sensibilità e specificità della rettosigmoidoscopia sono, limitatamente ai primi 60 cm, simili a quelli della colonscopia con minori rischi di perforazioni. La sensibilità del clisma opaco è del 55-95%.

La colonscopia virtuale non può ancora essere proposta come metodica di screening mentre può essere utile per lo studio del colon in alternativa al clisma opaco nei soggetti che non hanno effettuato una colonscopia completa. **(Livello di evidenza 4)** [58, 59]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. (58, 59)	Positiva forte
D	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico. (58, 59)	Positiva forte
D	Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale a completamento dell'indagine (58, 59)	Positiva forte
D	Ogni Servizio di Endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come ad esempio il raggiungimento del cieco e l'insorgenza di complicanze. (58, 59)	Positiva debole

Nei tumori del retto è inoltre fondamentale l'esecuzione dell'esplorazione rettale che consente valutare clinicamente neoplasie fino a 6-7 cm dal margine anale.

Nelle neoformazioni rettali alcune scelte terapeutiche presuppongono l'acquisizione di dati precisi sulla distanza della neoformazione dal margine anale, sul coinvolgimento endoluminale (grado di stenosi) e sull'estensione longitudinale e circonferenziale; questi dati sono acquisibili anche con una rettoscopia. Il rettoscopio rigido consente di valutare con maggiore precisione di un endoscopio flessibile la distanza del margine inferiore del tumore dal margine anale esterno o dalla linea pettinata, cosa essenziale per stabilire in quale parte del retto è situata la neoplasia.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle neoformazioni del retto devono essere valutati la distanza della neoformazione dal margine anale o dall'apparato sfinteriale, l'estensione longitudinale e circonferenziale, il grado di fissità. (58, 59)	Positiva forte

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. [60] (**Livello di evidenza 4**)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Per le neoformazioni rettali la diagnosi istologica pretrattamento è obbligatoria. (60)	Positiva forte

5. Valutazione pretrattamento

5.1 Stadiazione, parametri “T” e “N”

5.1.1 Tumori del colon

Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l’approccio terapeutico. [60] (Livello di evidenza 4)

5.1.2 Tumori del retto

Poiché il carcinoma del retto extraperitoneale presenta delle peculiarità sia dal punto di vista diagnostico sia dal punto di vista terapeutico, che lo distinguono nettamente dal carcinoma del colon (mentre l’approccio al carcinoma del retto intraperitoneale non si differenzia sostanzialmente da quello dei tumori del resto del colon) è fondamentale identificare la posizione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale prima di impostare il percorso diagnostico e terapeutico.

Questa distinzione è facile nel paziente già operato: il chirurgo annota questo dato nel report di descrizione dell’intervento (vd sotto) e il patologo nel report istologico definitivo. Nel paziente non ancora operato, invece, solo la RM può permettere di identificare con precisione il tumore e la riflessione peritoneale e quindi di definirne la reciproca posizione. In alternativa, viene utilizzata la misurazione endoscopica della distanza tra il polo inferiore del tumore ed il margine anale, più accurata se eseguita con strumento rigido (obbligatoriamente quando la distanza misurata con endoscopio flessibile risulta superiore agli 8-10 cm), considerando che la riflessione è generalmente situata ad 11-12 cm (anche se occorre tener conto che questo non è affatto un valore assoluto ma è invece influenzato da diversi fattori inclusi altezza, sesso, obesità e parità).

Nel caso dei tumori del III medio ed inferiore del retto deve essere sempre valutata la penetrazione parietale, l’eventuale coinvolgimento della fascia mesoretale e la fissità del tumore.

Per le lesioni iniziali (cT1-2) è sufficiente l’esecuzione di ecografia transrettale (per le lesioni distali) o ecoendoscopia e di una TAC spirale pelvica.

Per le lesioni localmente avanzate (cT3-4) è raccomandabile la RMN pelvica per la valutazione del coinvolgimento della fascia mesoretale e dell’estensione radiale della neoplasia e dell’ecoendoscopia per la stadiazione del T e dell’N. Oltre all’esplorazione rettale, nei tumori del retto la posizione del polo inferiore rispetto alla riflessione peritoneale dovrebbe essere definita con RM pelvica o stimata con rettoscopia con strumento rigido (valore cut-off generalmente intorno a 11-12 cm).

Importante è anche la definizione della distanza del polo inferiore della lesione rispetto ai riferimenti anatomici dello sfintere anale.

Ai fini della valutazione del parametro N tutte le indagini radiologiche a oggi disponibili presentano limitazioni, essendo la diagnosi basata su criteri dimensionali. L’accuratezza diagnostica diventa bassa quando i linfonodi hanno dimensioni inferiori agli 8 mm (**Livello di evidenza 4**). [60, 61]

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Per le lesioni iniziali (cT1-2) è sufficiente l’esecuzione di una ecografia transrettale o di ecoendoscopia e di una TAC spirale pelvica. (60, 61)	Positiva debole
D	Per le lesioni localmente avanzate (cT3-4) del retto medio e basso è raccomandabile la RMN. (60, 61)	Positiva debole

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 TAC: Se l'ecografia è positiva o dubbia vi è indicazione all'esecuzione di una TAC spirale o anche in determinati casi di una RMN addome. Le metastasi polmonari vanno escluse con una Rx Torace o preferenzialmente con una TAC Torace.

L'impiego di metodiche diverse (e costose) quali RMN, scintigrafia ossea e PET scan va riservato a casi particolari. In particolare la PET può essere considerata nei pazienti candidabili a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari. **(Livello di evidenza 4) [60]**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TAC (60)	Positiva forte
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con una Rx Torace o preferenzialmente con una TAC torace. (60)	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (60)	Negativa debole
D	La PET può essere considerata in caso di lesioni metastatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica. (60)	Positiva debole

5.2.2 Tumori del retto

In linea generale per le metastasi epatiche valgono le stesse considerazioni dei tumori del colon.

La presenza di metastasi polmonari va indagata con una TAC torace, che è indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore.

L'impiego di metodiche diverse quali RMN, scintigrafia ossea e PET scan va riservato a casi particolari. **(Livello di evidenza 4) [61]**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TAC. (61)	Positiva forte
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata con una TAC torace, indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore. (61)	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (61)	Negativa debole

5.3 Marcatori tumorali

Vi è indicazione ad effettuare la determinazione del CEA preoperatorio dato il suo ruolo prognostico e il suo possibile utilizzo nel follow-up. E' diffusamente impiegato anche il Ca 19.9 il cui uso non è tuttavia sostenuto da uguali evidenze. **(Livello di evidenza 4)** [62]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi. (62)	Positiva forte

5.4 Valutazione generale pretrattamento

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

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

Il paziente deve essere sempre coinvolto nelle scelte di trattamento.

6. Chirurgia

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie coloretali e dovrebbe essere effettuata in tempi ragionevolmente brevi.

(Livello di evidenza 3).

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

*Opinione espressa dal panel

Il ricovero dovrebbe avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre i costi e le infezioni. Devono essere eseguiti i comuni esami preoperatori secondo le pratiche consolidate, verificate in collaborazione con l'anestesista. **(Livello di evidenza 4)** [63, 64]

6.1 Preparazione all'intervento

Preparazione intestinale

Nonostante non ci siano evidenze conclusive sulla sua utilità, la maggior parte dei chirurghi continua tuttavia ad utilizzare la preparazione meccanica per la chirurgia del retto. La preparazione non va eseguita in caso di neoplasie stenose. In questo caso utilizzare clisteri e perette evacuative associata a una dieta povera di scorie ma ipercalorica.

E' crescente l'impiego di protocolli fast track in chirurgia coloretale open, dal momento che un'analisi Cochrane del 2011 su 18 trials randomizzati ed oltre 5.800 pazienti ha dimostrato l'equivalenza tra preparazione intestinale meccanica e non in termini di deiscenze anastomotiche, mortalità perioperatoria, reinterventi chirurgici ed infezioni della ferita. **(Livello di evidenza 1++)** [65]

Profilassi TVP-Embolia Polmonare

I pazienti operati per neoplasia colo-rettale hanno un rischio aumentato di TVP in conseguenza della malattia neoplastica, dell'età spesso avanzata e del possibile allettamento.

In questi pazienti è stata dimostrata da tempo l'efficacia della profilassi con eparina calcica; le eparine a basso peso molecolare hanno la stessa efficacia con minor rischio di sanguinamento. Il trattamento deve essere effettuato per 30 giorni. **(Livello di evidenza 1++)**. [66]

Profilassi antibiotica

E' stata definitivamente dimostrata l'efficacia della profilassi antibiotica di breve durata nel ridurre le infezioni dal 30-50% all'11% o meno. **(Livello di evidenza 4)**. [63]

Preparazione per eventuale stomia

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia coloretale. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia open. (65)	Positiva debole
B	In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP. (66)	Positiva debole
D	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione, attiva anche su germi anerobi o di associazione di amino glicosidico e metronidazolo, somministrati in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento. (63)	Positiva debole
D*	Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

6.2 Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica delle neoplasie del colon e del retto si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche.

6.2.1 Considerazioni generali

Si possono sottolineare alcuni punti chiave della chirurgia coloretale oncologicamente radicale:

1. Margine prossimale e distale di resezione: nel carcinoma del retto i 2 cm sono il limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia. Dopo radiochemioterapia neoadiuvante è adeguato un margine di 1 cm (**Livello di evidenza 3**). [67, 68]
2. Nelle resezioni coliche prossimali va effettuata la legatura dei vasi colici alla radice del mesocolon, l'arteria all'origine dalla mesenterica superiore e la vena allo sbocco nella mesenterica superiore. Per quanto riguarda le resezioni di colon prossimale, la legatura all'origine di vasi ileocolici, colici destri e colici medi assicura l'asportazione dei linfonodi apicali e comporta una prognosi più accurata per il paziente. Nelle resezioni del colon distale e del retto la legatura dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sin è ritenuta sufficiente per la radicalità. Tuttavia la legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine può rendersi necessaria per un'anastomosi colo rettale priva di tensione.
3. Escissione totale del mesoretto (TME). L'asportazione sotto visione di tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori è al momento considerata il gold standard della chirurgia del retto medio e basso (**Livello di evidenza 3**). [69, 70]
4. Linfadenectomia. Per le neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileo-colici ed eventualmente il ramo destro dei colici medi, mentre per le neoplasie del colon sinistro e sigma i linfonodi vicini alla radice dell'arteria mesenterica inferiore (**Livello di evidenza 4**) [71].
5. Resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati per assicurare una resezione con margini liberi da malattia. Si presenta in circa il 3-5% dei carcinomi coloretali. Mortalità a 5 anni e recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco.
6. Perforazione della neoplasia. Frequenza dal 7,7 al 25%. Numerosi studi retrospettivi ne hanno documentato l'impatto prognostico negativo.
7. Resezioni laparoscopiche. Il principale vantaggio è minor dolore postoperatorio e precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane, unitamente al vantaggio estetico. Per il colon gli outcomes oncologici sono equivalenti alla tecnica laparotomica (Livello di evidenza 1++) [72]. Nel carcinoma del retto, mancando dati a lungo termine di trial randomizzati l'uso della laparoscopia dovrebbe essere riservato a chirurghi in centri qualificati.
La tecnica robotica è ancora da valutare anche se i costi restano elevati.
8. Una stomia di protezione è fortemente consigliata in associazione alla TME nelle resezioni anteriori e nell'anastomosi colo-anali, specialmente dopo radiochemioterapia neoadiuvante.
9. Il chirurgo come fattore prognostico. Il volume operatorio del singolo chirurgo e dell'equipe in cui lavora è un fattore collegato alla mortalità chirurgica, alle complicanze peri-operatorie, ed alla prognosi dei pazienti (**Livello di evidenza 2+**) [73]
10. Sull'eventuale tumore residuo e/o sulle metastasi è consigliabile eseguire una biopsia (**Livello di evidenza 4**).
11. La relazione del chirurgo dovrebbe includere informazioni che riguardano l'iter diagnostico, la descrizione del quadro intraoperatorio, i dettagli tecnici dell'intervento e il livello di radicalità dell'intervento.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza. (73)	Positiva forte
D	Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine. (67, 68)	Positiva forte
D	Nel III inferiore del retto dopo radiochemioterapia neoadiuvante può essere accettabile un margine di 1 cm di resezione distale. (67, 68)	Positiva debole
D	Nelle neoplasie del retto medio-basso l'escissione totale del mesoretto (TME) è da considerarsi la tecnica standard. (69, 70)	Positiva forte
D	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale fino all'origine del vaso arterioso primario. (71)	Positiva forte
D*	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dall'assenza di residui evidenti macroscopicamente che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).	Positiva forte
A	La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una corretta alternativa alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura. (72)	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

6.2.2 Adenomi cancerizzati

Sono definiti adenomi cancerizzati quelli in cui si può accertare l'infiltrazione neoplastica della sottomucosa in assenza di interessamento della tonaca muscolare propria (pT1). Il referto istologico di un adenoma cancerizzato deve riportare i parametri che definiscono il rischio metastatico (basso rischio: 2 -18%; alto rischio: 20%):

- Grado di differenziazione del carcinoma (G1-G2 vs G3-G4)
- Presenza o assenza di invasione linfovaskolare
- Stato del margine di resezione endoscopica (cellule carcinomatose a meno di 1 mm e/o comprese nella banda di diatermocoagulazione)
- Sarebbe consigliabile disporre anche del "budding" tumorale (assente o presente; basso vs alto grado).

La presenza di anche uno solo dei parametri di rischio indica un alto potenziale metastatico della lesione e costituisce indicazione al trattamento chirurgico.

Si raccomanda che l'endoscopista provveda a marcare con inchiostro di china il punto di escissione del polipo.

L'eventuale trattamento chirurgico è sostanzialmente rappresentato dalla resezione segmentaria, preferenzialmente laparoscopica. (**Livello di evidenza 4**) [74 [Rickert, 1979 #666, 75] [75]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, che non presenti invasione vascolare, linfatica e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica. (74, 75)	Positiva debole

6.2.3 Neoplasie del colon

L'intervento per i tumori colici può consistere in:

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

6.2.4 Neoplasie del retto

Il carcinoma del retto, cioè extraperitoneale presenta aspetti peculiari, mentre l'approccio al carcinoma del retto alto non si differenzia da quello della giunzione retto-sigmoidea e del sigma. La chirurgia del carcinoma del retto medio-basso presenta difficoltà tecniche al punto che in alcuni paesi essa viene demandata a centri specialistici.

I cardini di questa chirurgia, al momento attuale, riguardano:

- a) L'escissione totale del mesoretto (TME),
- b) Conservazione della innervazione simpatica e parasimpatica (nerve-sparing technique),
- c) Il margine di sezione distale e circonferenziale liberi da neoplasia,
- d) Nelle forme localmente avanzate (T3-T4 e/o metastasi linfonodali regionali) l'uso delle terapie neoadiuvanti.

Escissione totale del mesoretto (total mesorectal excision, TME)

Il mesoretto è costituito dal tessuto cellulolinfatico delimitato dalla fascia propria del retto, separata da un piano avascolare e virtuale dalla fascia presacrale. Questo è lo spazio che il chirurgo, sotto visione diretta, deve seguire nella dissezione del retto, evitando l'effrazione di entrambe le fasce descritte e dei rami simpatici e parasimpatici, la cui lesione comporta gravi sequele di tipo urinario (vescica neurogena) e sessuale (eiaculazione retrograda, impotenza) [76]. Per i carcinomi del III superiore, è sufficiente asportare il mesoretto per almeno 5 cm a valle della neoplasia, mentre per quelli extraperitoneali è bene asportare tutto il mesoretto fino al piano degli elevatori. **(Livello di evidenza 2+)** [69, 70, 77]

Margine di resezione distale

Per i carcinomi del terzo inferiore del retto trattati con terapia neoadiuvante è accettabile un margine di 1 cm, sempre eseguendo una resezione completa del mesoretto. Può essere utile un esame istologico intraoperatorio per escludere l'infiltrazione distale. [67, 78]

Margine di resezione circonferenziale (CRM).

Il CRM indica il margine di tessuto sano compreso fra qualsiasi struttura neoplastica presente nel mesoretto ed il margine di resezione mesoretale.

La presenza di neoplasia entro 1 mm dal CRM è correlata non solo ad una alta probabilità di recidiva locale, ma anche ad una minor sopravvivenza globale e libera da malattia e la resezione è da ritenersi subottimale se la fascia propria del retto non è integra. **(Livello di evidenza 1+)** [79]

Trattamento chirurgico per i carcinomi del retto extraperitoneale.

Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **Resezione anteriore:** il retto viene asportato fino al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto e la continuità ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale meccanica.
- **Resezione del retto con colo-ano anastomosi:** il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-anoale, manuale. Per entrambi gli interventi precedenti la ricostruzione della continuità digestiva può essere diretta oppure prevedere il confezionamento di una neoampolla a J utilizzando il colon prossimale.

- **Resezione di retto per via addomino-perineale (intervento di Miles):** vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto, canale anale ed ano, ed eseguita una colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico.
- **Escissione locale:** si può effettuare tramite un'escissione transanale o attraverso un approccio endoscopico microchirurgico (es. transanal endoscopic microsurgery, TEM).

Indicazioni:

1. A scopo palliativo quando l'intervento di chirurgia radicale (resezione del retto per via addominale o addomino-perineale) è controindicato per le condizioni generali del paziente.
2. Con intento curativo qualora ricorrano queste condizioni:
 - a. Dimensioni del tumore non superiori a 3 cm di diametro
 - b. Il tumore non deve occupare più di un terzo della circonferenza del lume
 - c. Grading istologico 1-2
 - d. Infiltrazione confinata agli strati iniziali della sottomucosa (T1 sm1 e sm2)
 - e. Assenza di invasione linfatica o vascolare o perineurale
 - f. Escissione ritenuta completa sia dal chirurgo che dall'anatomo-patologo
 - g. Asportazione eseguita fino al grasso perirettale con un margine macroscopico normale di 10 mm
 - h. Margine di escissione chirurgico circonferenzialmente negativo.

Il rischio di metastasi linfonodali, per carcinomi T1 con le caratteristiche prima elencate (low-risk), è nell'ordine del 2%. Nei T1 con pattern di infiltrazione sm3 è richiesto un trattamento analogo ai T2.

Escissione locale o wait-and-see policy dopo radiochemioterapia preoperatoria

Dopo radiochemioterapia neoadiuvante, nel 15-20% dei casi si assiste a una risposta patologica completa (pCR). I pazienti con pCR mostrano outcomes oncologici significativamente migliori rispetto ai pazienti in cui la risposta non è completa.

Sulla base di queste considerazioni sono state considerate due alternative terapeutiche nei pazienti che mostrano una risposta clinica completa dopo radiochemioterapia: il semplice follow-up detto anche "wait-and-see policy" e l'escissione locale transanale.

Tuttavia entrambe queste opzioni si basano su studi prevalentemente retrospettivi, con numerosità esigua, monoistituzionali, con trattamenti eterogenei. [80-88]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra o extra peritoneale del margine inferiore del tumore.	Positiva forte
D*	La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi colo-anali e coloretali basse con escissione totale del mesoretto (TME).	Positiva forte
C	Nei tumori del retto medio-inferiore deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati. (69, 70, 77)	Positiva forte
B	Il margine circonferenziale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm. (79)	Positiva forte
D	Per i tumori del retto basso in relazione al grado di risposta ottenuto dopo il trattamento preoperatorio il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm. Deve essere comunque eseguita una escissione del mesoretto completa. (67, 78)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

7. Anatomia patologica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Sono da considerarsi criteri diagnostici minimi (da riportare obbligatoriamente nel referto): istotipo, grado di differenziazione, budding tumorale, profondità di invasione tumorale, invasione linfo-vascolare intramurale, invasione venosa extramurale, invasione perineurale, margini di resezione (distale, prossimale, circonferenziale e mesocolico), numero di linfonodi esaminati (almeno 12, tranne nei pz trattati con CTRT neoadiuvante) e numero di linfonodi metastatici.	Positiva forte
D*	Nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesorettale e la distanza del margine di resezione radiale.	Positiva forte
D*	Nei pazienti trattati con terapia neo-adiuvante dovrebbe essere riportato il grado di regressione tumorale (TRG).	Positiva forte

*Opinione espressa dal panel

7.1 Stadiazione

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

Classificazione TNM-UICC 2009

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

CLASSE	DESCRIZIONE
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

Suddivisione in stadi

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

Note

cTNM: classificazione clinica.

pTNM: classificazione patologica.

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

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

Definizione del TRG (Tumor Regression Grade)

Esistono diverse classificazioni, alcune delle quali tra loro speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce.

Grado (sec. Mandard)

- 1 Non cellule tumorali residue
- 2 Occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- 3 Marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- 4 Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- 5 Non regressione tumorale

Grado (sec. Dworack)

TRG 0: assenza di regressione

TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa

TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua

TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale

TRG 4: Regressione completa (assenza di cellule tumorali, solo massa fibrotica)

7.2 Biologia Molecolare

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

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

- 1) L'instabilità legata a microsatelliti (MSI): i microsatelliti sono brevi sequenze ripetute di DNA presenti normalmente nel genoma umano. A causa di specifiche mutazioni, i microsatelliti possono diventare in maniera anomala più corti o più lunghi rendendo il DNA instabile. La MSI si ritrova nel 15% circa dei casi sporadici di cancro del colon, ma rappresenta la principale alterazione genetica (>95%) nella sindrome di Lynch (carcinoma del colon-retto ereditario non poliposico).
- 2) L'instabilità cromosomica (CIN): la maggioranza dei CRC sporadici mostra un certo grado di CIN che, a differenza della MSI, è associata a gravi anomalie cromosomiche, come delezioni ed inserzioni, con attivazione di proto-oncogeni ed inattivazione di geni tumor-suppressor, così come aneuploidia o poliploidia cromosomica. Numerosi geni coinvolti nella carcinogenesi intestinale subiscono alterazioni genetiche dovute alla CIN, come *APC*, *TP53*, *KRAS*, *BRAF*, *PTEN*, *SRC*, *TGF-b*, *SMAD 2* e *4*, nonché la timosina b-4.
- 3) La metilazione aberrante del DNA: la trascrizione dei geni è regolata da cosiddette sequenze promotrici che regolano il legame dei fattori di trascrizione al gene di interesse. La metilazione delle sequenze promotrici è un fine meccanismo di regolazione della trascrizione genica, in quanto altera la capacità dei fattori di trascrizione di legarsi ad esse e promuovere la trascrizione. L'ipermetilazione anomala delle sequenze nucleotidiche dei promotori è frequente nel DNA dei pazienti affetti da CRC.

Studi recenti hanno dimostrato che alcune di queste modificazioni genetiche hanno un valore prognostico e/o predittivo, rivestendo quindi un importante ruolo nella gestione clinica del paziente affetto da CRC. In particolare, mutazioni del gene *KRAS* sono in genere riscontrate in circa il 40% dei carcinomi del colon retto. Esistono dati contraddittori sulla correlazione tra mutazioni di *KRAS* e prognosi in questa neoplasia. Alcuni studi hanno infatti suggerito un debole ruolo prognostico negativo della sola mutazione G12V, ma non esistono dati conclusivi a supporto di questa ipotesi. In circa il 15% dei casi *KRAS* esone 2 wild type sono state individuate altre mutazioni meno frequenti di *KRAS* (esoni 3 e 4) ed *NRAS* (esoni 2, 3 e 4).

Diversi studi clinici hanno dimostrato che le mutazioni di KRAS ed NRAS sono predittive di resistenza a farmaci anti-EGFR. Sulla base di questi risultati, AIFA ha ristretto l'impiego di Panitumumab e di Cetuximab ai soli pazienti RAS wild type (ovvero pazienti che non hanno mutazioni negli esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS). L'analisi mutazionale dei geni RAS trova attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico per i quali è indicato un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR. L'analisi mutazionale di KRAS ed NRAS può essere condotta con diverse metodiche e deve riguardare almeno i codoni 12, 13, 59, 61, 117 e 146 di entrambi i geni. In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi epatiche, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere effettuata indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico. [89, 90]. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali, che non dovrebbero pertanto essere utilizzate per la valutazione dello stato mutazionale di RAS se il tessuto del tumore primitivo è disponibile. Infine, alcuni studi hanno evidenziato la possibilità di eseguire il test RAS su DNA tumorale circolante isolato da sangue periferico ed un kit dedicato dovrebbe diventare disponibile nel corso del 2015. È importante tuttavia sottolineare la centralità del tessuto per la corretta diagnosi istopatologica e la caratterizzazione molecolare del carcinoma del colon-retto. L'analisi del DNA tumorale circolante, una volta ratificata dalle autorità regolatorie, è pertanto consigliata in casi particolari in cui non sia disponibile tessuto adeguato per il test molecolare e dovrà essere comunque condotta con metodiche approvate per l'impiego clinico ed in laboratori di riferimento. L'impiego della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare della malattia è invece un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato agli studi clinici.

L'AIOM, in collaborazione con la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia (SIAPEC), ha attivato un programma di controllo di qualità per i laboratori che eseguono il test della mutazione di RAS [91]. Tale programma ha consentito la individuazione dei laboratori in grado di effettuare l'analisi mutazionale di RAS con elevata qualità. L'elenco dei laboratori certificati è stato pubblicato sui siti delle due società scientifiche.

Numerosi studi retrospettivi suggeriscono che alterazioni molecolari a carico di altri geni collegati alla via di trasduzione del segnale di EGFR, quali BRAF, PIK3CA, PTEN, potrebbero svolgere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR. [92, 93] Inoltre, differenze sono state riportate per le diverse mutazioni di KRAS in alcuni studi. Tuttavia, la maggioranza di questi dati sono stati ottenuti in studi retrospettivi in cui i pazienti erano trattati con farmaci anti-EGFR come monoterapia nel contesto della pratica clinica o, comunque, in assenza di un braccio di controllo. Inoltre, per alcuni dei geni citati, i risultati riportati in letteratura sono discordanti. Pertanto, il loro impiego quali fattori predittivi non è attualmente raccomandato nella pratica clinica.

Infine, alcune alterazioni molecolari possono fornire importanti indicazioni prognostiche. In particolare, mutazioni di BRAF sono presenti in circa il 10% dei pazienti con carcinoma del colon retto e sono associate ad una prognosi sfavorevole della malattia. [94] Numerosi studi suggeriscono anche che CRC sporadici allo stadio II se deficienti dei geni MMR (MSI+) hanno una prognosi più favorevole rispetto ai tumori in cui non ci sono mutazioni dei geni MMR (MSI-) quando trattati chirurgicamente. [95] Sono state anche recentemente proposte diverse classificazioni del CRC in sottotipi molecolari con implicazioni prognostiche e predittive. Al congresso annuale ASCO del 2014 sono stati presentati dati preliminari relativi ad un tentativo di unificare queste diverse classificazioni, al fine di avere a disposizione un unico strumento per la rappresentazione della eterogeneità molecolare del CRC [96]. Tuttavia questo approccio non è ancora utilizzabile a fini clinici.

7.3 Farmacogenomica

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

Numerosi studi hanno evidenziato che varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo delle fluoropirimidine e dell'irinotecano sono associate ad un più elevato rischio di tossicità. I dati più consistenti presenti ad oggi in letteratura riguardano la diidropirimidina deidrogenasi (DPD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine, e l'uridina-glucuronosil-transferasi (UGT) coinvolto nel metabolismo epatico del SN-38, metabolita attivo dell'irinotecano [97]. In particolare, le varianti c.IVS14+1G>A e c.2846A>T della DPD sono state associate a tossicità di grado severo in pazienti trattati con fluoropirimidine in numerosi studi, sebbene dati discordanti siano presenti in letteratura [97, 98]. Ad esempio, anche se tutti gli studi concordano nel sostenere che pazienti con la variante c.IVS14+1G>A sviluppano tossicità quando trattati con fluoropirimidine, dati discordanti sono stati riportati sulla frequenza dei pazienti con tossicità da fluoropirimidine riconducibile al suddetto polimorfismo (5,5%-29%). Risultati discordanti sono stati pubblicati anche per la frequenza del polimorfismo c.2846A>T. Per quanto riguarda l'UGT, la variante allelica UGT1A1*28 è associata a ridotto metabolismo dell'irinotecano. Numerosi studi hanno rivelato che pazienti con tale variante vanno incontro più frequentemente a tossicità ematologica e diarrea [97]. Tuttavia, il rischio di tossicità è dose-dipendente ed in genere non osservato a dosi <150 mg/m² [99, 100]. Una riduzione di dosi è comunque raccomandata in soggetti omozigoti per la variante UGT1A1*28. Infine, studi di farmacogenetica hanno anche suggerito che soggetti portatori dell'allele wild type UGT1A1*1 potrebbero tollerare dosi più elevate di irinotecano e questo potrebbe determinare un migliore risultato terapeutico. [101]

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

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

8. Terapia adiuvante

8.1 Tumori del colon

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente, entro i primi 5 anni (**Livello di evidenza 2++**) [102]. A otto anni di distanza dalla diagnosi le recidive avvengono in meno dello 0.5% dei casi. Le recidive locali sono rare nel cancro del colon. Le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone.

La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi: Stadio I 90%, Stadio II 70-80%, Stadio III 40-65% di sopravvivenza a 5 anni. Recenti dati evidenziano come lo stadio T influenza la prognosi in misura maggiore rispetto allo stadio N e come sia importante nel definire la prognosi il rapporto tra linfonodi positivi e linfonodi analizzati. La biologia molecolare non apporta una migliore conoscenza sui fattori di rischio di recidiva negli stadi III, anche se alcuni studi suggeriscono una prognosi sfavorevole per pazienti con malattia KRAS mutata su codoni 12 e 13 (**Livello di evidenza 2+**) [103]

Nella pratica clinica, in assenza di complicanze contingenti o prevedibili, si preferisce l'intervento in laparoscopia rispetto a quello in laparotomia, per una riduzione del tempo di ospedalizzazione, una minore mortalità postoperatoria e la possibilità di un più rapido recupero per l'inizio del trattamento postoperatorio.[104]

L'uso della chemioterapia sistemica adiuvante in stadio I non trova evidenza in letteratura. L'indicazione terapeutica nello stadio II è controversa e pazienti esposti al 5-Fluorouracile hanno un beneficio assoluto del 3-4% [105] [106[Sobrero, 2006 #641] [107] (**Livello di evidenza 1+**). Il trattamento adiuvante può essere considerato nel singolo paziente in presenza di fattori prognostici sfavorevoli [occlusione, perforazione, infiltrazione per contiguità degli organi vicini (T4b), Grading G3, (ad eccezione dei tumori MSI-H), inadeguato numero di linfonodi analizzati (<12), presenza di invasione vascolare, linfatica e/o perineurale, più incerto è il valore elevato del CEA pre-operatorio] e deve venire discusso con il paziente nel singolo caso

(Livello di evidenza 4) [108]. Il beneficio nello stadio II sembra aumentare nel corso degli anni e questo sembra essere dovuto alla miglior selezione dal momento che i nuovi studi considerano solo i tumori in stadio II ad alto rischio (**Livello di evidenza 2++**) [109]. Non vi sono ancora elementi sufficienti per impiegare, nella pratica clinica, criteri di stratificazione in base alle caratteristiche biologiche e molecolari anche se la presenza della Instabilità Microsatellitare (MSI) sembra poter individuare pazienti a migliore prognosi e con diverso effetto della terapia adiuvante (dati ancora controversi sulla possibile resistenza alla terapia con Fluorouracile). [95, 110]

I pazienti in stadio III sono candidati a ricevere chemioterapia adiuvante, che ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di morte del 33%, con un beneficio assoluto in sopravvivenza del 10-15%. Tali risultati sono stati ottenuti già in studi degli anni '90 mediante l'impiego di schemi contenenti 5-Fluorouracile e acido folinico somministrati con schedula mensile o settimanale per almeno 6 mesi. Dati di equattività sono disponibili anche con terapie infusionali. Va evidenziato che l'impiego del 5-fluorouracile in bolo è legato a maggiore tossicità. [111-115] Un singolo studio randomizzato di ampie dimensioni in pazienti in stadio III ha dimostrato che il trattamento con Capecitabina è dotato almeno di pari efficacia e migliore tollerabilità rispetto ai regimi con acido folinico e fluorouracile bolo e può essere considerato una valida alternativa. [116] (**Livello di evidenza 1+**)

Negli stadi III l'impiego di combinazioni di 5-fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino sia con regimi infusionali (tra cui il regime FOLFOX4, validato nello studio registrativo) che bolo (FLOX) ha consentito di ottenere, rispetto all'associazione 5-fluorouracile acido folinico, un ulteriore significativo vantaggio in termini di intervallo libero da malattia a 3 e 5 anni e di sopravvivenza a 6 anni con il regime FOLFOX4 (si presume che non ci siano differenze di attività ed efficacia anche con il FOLFOX6, regime di più facile somministrazione, utilizzato come braccio di controllo in studi clinici randomizzati). [117-119] I dati dello studio XELOXA confermano un beneficio in intervallo libero da malattia anche per la combinazione tra Capecitabina ed Oxaliplatino, beneficio che appare sovrapponibile a quello ottenuto con le combinazioni endovenose. Per tale combinazione non vi è ancora dimostrazione di un beneficio in sopravvivenza. [120]

Le evidenze disponibili orientano verso l'impiego del trattamento con la combinazione di 5-fluorouracile, acido folinico e oxaliplatino o di Capecitabina e oxaliplatino come prima scelta (**Livello di evidenza 1++**). Il trattamento con fluoropirimidine in monochimioterapia, sia per via orale (capecitabina) che endovenosa, può essere ancora considerato una valida alternativa in caso di malattia a migliore prognosi (IIIa), soprattutto nei pazienti con ridotto performance status o con comorbidità significative. In considerazione della negatività di 3 studi randomizzati, in cui non si è evidenziato alcun vantaggio in DFS e OS a fronte di un aumento della tossicità, le combinazioni contenenti Irinotecan non devono essere impiegate nella pratica clinica. [121-123] Gli studi di terapia adiuvante con farmaci biologici fino ad ora disponibili hanno escluso l'utilità di tali farmaci nel trattamento adiuvante del carcinoma del colon. In particolare i dati con Bevacizumab non evidenziano vantaggi e lo studio AVANT sembra anzi mostrare un effetto sfavorevole in sopravvivenza della combinazione statisticamente significativo per l'associazione con il regime FOLFOX4 [124, 125]. Anche i dati di combinazione tra chemioterapia adiuvante e Cetuximab sembrano suggerire un effetto sfavorevole, presente nei pazienti KRAS mutati ma anche, seppure in misura non statisticamente significativa, nei pazienti KRAS WT. [126]

La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico [127] (**Livello di evidenza 1+**). In casi ad elevato rischio, in cui per complicazioni post-chirurgiche si sia superato tale tempistica, il trattamento deve comunque essere considerato discutendo con il paziente rischi e benefici [Peixoto, 2015 #46]. Al di fuori di studi clinici la durata ottimale del trattamento adiuvante è attualmente di 6 mesi. In base all'evidenza disponibile, la radioterapia adiuvante postoperatoria nel carcinoma del colon non deve essere prescritta (**Livello di evidenza 1++**).

Le gene signatures non hanno ad oggi valenza nella pratica clinica [128-130].

I pazienti fumatori (**Livello di evidenza 2+**) [131] e sovrappeso (**Livello di evidenza 2+**) [132] hanno un rischio maggiore di ricaduta, quindi è fondamentale una attività di educazione al riguardo.

Si discute attualmente a livello internazionale sul potenziale uso dell'aspirina nel ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente resecati [133], ma che il beneficio possa essere limitato nei pazienti con mutazione di PI3KCA: su questo argomento sono in fase di avanzata progettazione studi cooperativi su ampia scala. Inoltre, recenti studi osservazionali sembrano suggerire che il livello adeguato di vitamina D possa ridurre il rischio di recidiva nei pazienti radicalmente operati [134], gli studi prospettici che risponderanno a questo quesito sono ongoing.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
B	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (105-109)	Positiva debole
A	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino). (108)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

Raccomandazione: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSI senza fattori di rischio può essere eseguito esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo.

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA FORTE.

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

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (111-119)	Positiva forte
A	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX (infusionale), lo schema XELOX(capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi. . (111-119)	Positiva forte
A	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (124-126)	Negativa forte
A	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (127)	Positiva forte

8.2 Tumori del retto

Per il trattamento pre-operatorio dei tumori del retto si rimanda al paragrafo successivo.

Nel cancro del retto, a differenza di quello del colon, le recidive locali, pur ridotte con la diffusione della TME, rimangono un problema significativo particolarmente in presenza di uno o più dei seguenti fattori di rischio:

1. Estensione del tumore oltre la parete del viscere e/o linfonodi positivi (I,A);
2. Escissione del mesoretto non adeguata (presenza di tumore sul margine circonferenziale (CRM+) o a distanza da questo < 1mm) ;
3. Grading 3;
4. Perforazione nell'area tumorale;

5. Exeresi non radicale (R1 o R2)
6. Asportazione di un numero inadeguato di linfonodi (<12 in caso di malattia non pretrattata)
7. Tumori del retto distale

Le recidive sono invece limitate nei tumori in I stadio dove non è generalmente indicata terapia adiuvante dopo chirurgia radicale (né chemioterapia né radioterapia)

Nei carcinomi del retto in stadio II o III anche se operati radicalmente la chemioradioterapia postoperatoria con regimi a base di fluorouracile concomitante e sequenziale al trattamento radiante per un totale di circa 6 mesi ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di riduzione delle recidive locali e/o della sopravvivenza rispetto alla sola chirurgia o alla sola radioterapia o chemioterapia postoperatoria in una serie di studi randomizzati condotti in Nord America all'inizio degli anni '90 (**Livello di evidenza 1+**) [135-139]. Trattamenti più conservativi senza radioterapia e chemioterapia postoperatoria possono essere presi in considerazione in presenza di limitato coinvolgimento trasmurale per tumori del retto alto con adeguata clearance del mesoretto e campionamento linfonodale ottimale (**Livello di evidenza 4**).

Per il trattamento radiante della pelvi devono essere impiegate radiazioni X di elevato voltaggio prodotte da acceleratori lineari di energia > a 6 MV.

L'ottimizzazione del trattamento radioterapico è volta a minimizzare sia i danni acuti che quelli cronici all'intestino tenue, più frequenti quando il trattamento radiante viene effettuato dopo una chirurgia addominale maggiore. Devono essere utilizzati particolari accorgimenti tecnici di protezione delle anse intestinali che consistono nell'uso di campi pelvici multipli, nell'assunzione, se possibile, della posizione prona, nel ricorso a sistemi di device personalizzati, previa visualizzazione dell'intestino tenue con mezzo di contrasto orale, nella pianificazione ed esecuzione del trattamento con distensione vescicale, nella esecuzione di piani di cura 3D o meglio con tecniche che prevedono l'intensità modulata ove disponibili.

La dose totale di radioterapia consigliata è di 45-50 Gy con frazionamento giornaliero di 1.8- 2 Gy.

Dati recenti indicano che la capecitabina può sostituire il fluorouracile nei programmi di chemioradioterapia per il carcinoma del retto localmente avanzato con efficacia almeno equivalente e profilo di tossicità confrontabile senza la necessità di posizionare un accesso venoso centrale (**Livello di evidenza 1 ++**) [140]. Sulla base del beneficio dimostrato nel trattamento del carcinoma del colon intraperitoneale, in presenza di positività linfonodale ed in pazienti entro i 70 anni, le componenti di chemioterapia sequenziali rispetto al trattamento chemioradiante concomitante dovrebbero includere l'associazione di oxaliplatino con la fluoropirimidina. La chemioterapia deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

Il trattamento radiante va avviato dopo almeno 4 settimane dalla chirurgia in associazione con chemioterapia concomitante, in alternativa 2 cicli di chemioterapia possono precedere l'avvio della radiochemioterapia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
A	Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).	Positiva forte
B	I pazienti in stadio II - III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemioradioterapia adiuvante. (135-139)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere 2 mesi con 5-fluorouracile, preferibilmente infusionale e acido folinico o capecitabina (preferita) seguiti dal trattamento concomitante con la stessa fluoropirimidina e radioterapia e da ulteriori due mesi della stessa chemioterapia sequenziale (135-139)	Positiva forte
B	In pazienti con linfonodi positivi l' oxaliplatino può essere impiegato in associazione alle fluoropirimidine (XELOX o FOLFOX) (117-120)	Positiva debole

*Opinione del panel

9. Terapia neoadiuvante

Il carcinoma del retto si presenta in forma localmente avanzata (interessamento di parete a tutto spessore e/o coinvolgimento linfonodale, cT3/4 e/o Npos] nel 60 % circa dei casi. In questi pazienti il solo trattamento chirurgico è associato ad un alto rischio di ripresa di malattia a livello pelvico.

La radioterapia preoperatoria nel cancro del retto extraperitoneale è associata ad una significativa riduzione delle recidive locali, con un indice terapeutico superiore rispetto al trattamento postoperatorio, indipendentemente dal regime impiegato (frazionamento convenzionale con 25/28 frazioni di 1.8/2.0 Gy o ipofrazionamento con 5 frazioni da 5.0 Gy).

Quando la radioterapia è stata eseguita con frazionamento tradizionale in associazione con chemioterapia concomitante e con dosi superiori ai 30 Gy e con un intervallo di 6/8 settimane prima della chirurgia si è rilevata una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di recidive locali (**Livello di evidenza 1++**) [139] con tassi di risposte complete patologiche del 10/15% (**Livello di evidenza 1++**) [141 [Gerard, #673] [142] [143] ed un possibile impatto positivo sulla possibilità di interventi chirurgici conservativi dello sfintere, pur non essendo disponibile a tutt'oggi uno studio che ne stimi con precisione il reale vantaggio. Uno studio randomizzato tedesco ha direttamente dimostrato la superiorità della chemioradioterapia preoperatoria rispetto allo stesso trattamento erogato dopo l'intervento chirurgico con un dimezzamento delle recidive locali ed un riduzione significativa della tossicità acuta e tardiva. (**Livello di evidenza 1++**) [142]. Due studi randomizzati europei hanno inoltre direttamente dimostrato il vantaggio in controllo locale e risposte patologiche nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria, con l'impiego di 5-fluorouracile e acido folinico in associazione alla radioterapia, rispetto a quelli trattati con sola radioterapia preoperatoria convenzionale (**Livello di evidenza 1++**). [138, 139]

La chemioradioterapia preoperatoria costituisce quindi il trattamento di riferimento per il cancro del retto localmente avanzato.

Anche quando la radioterapia è stata eseguita con ipofrazionamento della dose (short-course) [144-147] utilizzando 5 frazioni da 5 Gy ciascuna seguite a breve distanza dalla chirurgia, si è ottenuto un vantaggio statisticamente significativo in termini di riduzione delle recidive locali (**Livello di evidenza 1++**) [146] ed in uno studio anche di aumento della sopravvivenza (**Livello di evidenza 1-**) [145].

Questa tecnica è risultata vantaggiosa nel controllo delle recidive locali anche in associazione alla Total Mesorectal Excision. La radioterapia ipofrazionata non prevede tuttavia l'associazione con la chemioterapia. Inoltre la radioterapia short-course seguita da chirurgia immediata (8-10 gg), non ha mostrato di indurre down staging o down sizing.

La radioterapia ipofrazionata (short course) ha mostrato comunque un vantaggio statistico nella riduzione delle recidive locali rispetto alla sola chirurgia. Uno studio in corso sta inoltre valutando la possibilità di effettuare una chirurgia ritardata in pazienti selezionati dopo radioterapia short-course.

Nei tumori con marcata infiltrazione del grasso perirettale (CT3 c-d) e nei tumori prossimi all'apparato sfinteriale, trova migliore indicazione la chemioradioterapia con frazionamento convenzionale seguita da chirurgia ritardata (6-10 settimane dopo la fine della RT). **(Livello di evidenza 1+)** [144]

Nonostante i risultati promettenti di numerosi studi di fase II, 4 studi randomizzati relativi ad associazioni di radioterapia con 5-FU/LV e oxaliplatino, non hanno mostrato vantaggi in termini di risposte patologiche complete evidenziando invece aumento di tossicità rispetto al solo 5-fluorouracile/acido folinico [141] **(Livello di evidenza 1++)**. I primi dati sul follow-up disponibili per lo studio francese non evidenziano inoltre nessun vantaggio neppure in termini di controllo locale e DFS.[148] L'associazione tra radioterapia e polichemioterapia in pazienti con tumori localmente avanzati ed assenza di metastasi a distanza non trova quindi indicazione nella pratica clinica. La somministrazione orale di capecitabina si è invece dimostrata equivalente al 5-fluorouracile in infusione continua con il vantaggio di evitare il posizionamento di cateteri venosi centrali. **(Livello di evidenza 1++)**. [140]

L'aumento delle risposte cliniche in termini di pCR sembra essere incrementato dall'impiego di una sovradosi simultanea o sequenziale in associazione o meno a chemioterapia concomitante, risultando significativamente più elevate le risposte patologiche complete quando la dose al tumore supera i 60 Gy con una tossicità acuta accettabile. [149] [150]. L'impiego del boost simultaneo richiede l'utilizzo di tecniche di modulazione di intensità e necessita comunque di ulteriori validazioni prima di ipotizzare un impiego nella pratica clinica

Al fine di rendere massimi gli effetti della terapia neadiuvante, tra il termine del trattamento chemio-radiante e la chirurgia devono intercorrere non meno di 6 settimane e non più di 8-10 settimane.

In caso di adeguata stadiazione con RM effettuata da radiologi dedicati, in presenza di limitato coinvolgimento trasmurale ed in assenza di coinvolgimento linfonodale nei pazienti con tumori del retto medio la chirurgia upfront potrebbe essere valutata dopo attenta discussione multidisciplinare e può rappresentare un'opzione da discutere con il paziente [151]

Il ruolo della chemioterapia adiuvante post-operatoria nei pazienti sottoposti a chemio-radioterapia prima della chirurgia rimane oggetto di dibattito.

I dati degli studi sul trattamento postoperatorio (anche se datati e provenienti da studi relativamente piccoli) e i dati dello studio di confronto tra chemioradioterapia pre e post-operatoria tuttavia indicano che un trattamento chemioterapico della durata complessiva di 6 mesi dovrebbe far parte del programma di trattamento integrato per il carcinoma del retto localmente avanzato. [136, 142, 152-155]. Ulteriore supporto a questa strategia viene da uno studio sul trattamento adiuvante di pazienti con carcinoma del colon e del retto a basso rischio che non evidenzia differenze nel beneficio ottenuto tra le due sedi [156].

Gli studi condotti specificamente su pazienti chemioradiotrattati non hanno tuttavia dimostrato un vantaggio statisticamente significativo né in OS né in DFS con l'impiego di FU e LV postoperatorio rispetto alla sola osservazione (Livello di evidenza 1-) [155, 157], almeno in parte anche per problemi metodologici, di esiguità del campione, scarsa aderenza al trattamento postoperatorio e, in due casi, chiusura prematura degli studi, non consentendo quindi di trarre conclusioni definitive neppure quando analizzati in una recente metanalisi (Livello di evidenza 1-)

Dati recenti pubblicati su Lancet Oncology, indicano invece che, in pazienti con malattia residua trasmurale e/o persistenza di coinvolgimento linfonodale dopo chemioradioterapia a base di fluoropirimidine, l'impiego di un regime contenente oxaliplatino (FOLFOX) determina un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia a tre anni rispetto ad un trattamento adiuvante con fluoropirimidine in monoterapia con alta compliance e buona tolleranza.

Questo studio (ADORE), pur su una popolazione di pazienti limitata, con un disegno di fase II che non consente formali conclusioni comparative e con dati sulla sopravvivenza globale, al momento, non ancora maturi, fornisce quindi la prima evidenza diretta che supporta l'impiego di oxaliplatino (FOLFOX) nel trattamento adiuvante del cancro del retto dopo chemioradioterapia preoperatoria.

Questo risultato può dipendere anche dalla selezione di pazienti con scarsa risposta alla chemioradioterapia (stadio patologico II o III dopo chemioradioterapia) effettuata in questo studio suggerendo che il trattamento

adiuvante dopo chemioradioterapia deve essere modulato anche sulla base della risposta al precedente trattamento neoadiuvante. Ulteriore evidenza a supporto dell'impiego di FOLFOX nel trattamento adjuvante del cancro del retto dopo chemioradioterapia con fluoropirimidine è provveduta anche dallo studio AIO-04 presentato lo scorso anno all'ASCO che ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in DFS a 3 anni nel braccio FOLFOX rispetto al braccio con FU/LV. La minor magnitudine del vantaggio rispetto allo studio ADORE può essere ascritta all'assenza di selezione per qualità della risposta al trattamento preoperatorio.

Nell'insieme questi dati supportano in modo diretto l'impiego di uno schema postoperatorio che comprenda una fluoropirimidina associata ad oxaliplatino, finora utilizzato solo sulla base di estrapolazioni dai dati sul carcinoma del colon, nei pazienti con chiara positività linfonodale alla stadiazione clinica iniziale e/o alla stadiazione patologica e nei pazienti con scarsa risposta alla chemioradioterapia pre-operatoria [158]. L'impiego e la scelta del regime di chemioterapia post-operatoria nei pazienti chemioradiotrattati deve comunque continuare ad essere oggetto di valutazione multidisciplinare che tenga in considerazione lo stadio iniziale e la risposta patologica.

Ancora più complessa è peraltro la definizione dell'utilità della chemioterapia post-operatoria sulla base del grado di risposta al trattamento preoperatorio. I dati che sembravano dimostrare un effetto differenziale di un trattamento adjuvante con solo 5-fluorouracile/ acido folinico con un vantaggio in DFS ed OS osservato solo nei pazienti in cui si veniva ottenuto un down-staging non sono stati infatti confermati ad una recente analisi aggiornata. E' inoltre particolarmente dibattuto il ruolo della chemioterapia adjuvante nei pazienti che ottengono una risposta patologica completa, particolarmente in assenza di metastasi linfonodali alla stadiazione clinica iniziale. L'uso di nomogrammi potrebbe favorire la quantificazione del beneficio della chemioterapia adjuvante e aiutare la decisione clinica, come proposto recentemente da una pooled analysis dei recenti studi randomizzati europei. [159]

In assenza di occlusione in atto, di elevato rischio di sviluppo di occlusione o di sanguinamento reiterato, non vi è indicazione ad allestire una stomia temporanea prima del trattamento neoadiuvante.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La radioterapia pre-operatoria associata a chemioterapia concomitante è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2). (138, 139, 142)	Positiva forte
B	LA RT short-course può essere impiegata in alternativa in presenza di comorbidità che controindichino un trattamento CTRT convenzionale o qualora sussistano motivi clinici per accorciare la durata del trattamento, limitatamente ai tumori del retto medio e con minima infiltrazione del grasso perirettale (fascia mesorettale e preservazione sfinteriale non a rischio) e nelle neoplasie/metastasi sincrone. (144, 146, 147)	Positiva debole
A	L'associazione tra polichemioterapia e radioterapia non deve essere impiegata nella pratica clinica. (141, 148)	Negativa forte
D*	Il programma di trattamento integrato per il carcinoma del retto localmente avanzato dovrebbe comprendere una componente chemioterapica per una durata complessiva di 6 mesi. Il trattamento post operatorio deve comunque essere modulato sulla base della risposta al trattamento preoperatorio	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	In pazienti con assente o scarsa risposta alla terapia neoadiuvante dovrebbe essere considerato un trattamento con oxaliplatino e fluoropirimidina. Se pCR o ypT1-2N0 e' possibile valutare eventuale chemioterapia adiuvante con sola fluoropirimidina	Positiva debole
D*	I casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per un eventuale trattamento preoperatorio e rivalutati con RM dopo 6-8 settimane dalla radioterapia al fine della conservazione dello sfintere.	Positiva forte
D*	L'impiego del boost simultaneo richiede l'utilizzo di tecniche di modulazione di intensità e necessita comunque di ulteriori validazioni prima di ipotizzare un impiego nella pratica clinica	Negativa debole

*Opinione del panel

10. Follow-Up e Survivorship

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

A causa della eterogeneità degli studi condotti in tale ambito, non è possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso. Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni [160] pertanto le tempistiche dei controlli (4-6 mesi per i primi 3 anni; 6 mesi nei due anni successivi) e la durata complessiva del programma di follow-up (5 anni) sono state definiti sulla base di tale evidenza. Tale indicazione è supportata anche da una analisi retrospettiva condotta su un ampio campione di oltre 20.000 pazienti che sottolinea come l'aspettativa di vita dei pazienti trattati per una neoplasia colo rettale non metastatica e in assenza di recidiva, sia vicina a quella della popolazione generale dopo 3 anni e sostanzialmente sovrapponibile a 5 anni, indipendentemente da stadio, sesso, età [161].

Tuttavia, poiché l'incidenza di un secondo tumore del colon-retto primario presenta un rischio cumulativo crescente del 3% ogni 6 anni, un programma di screening per seconde neoplasie intestinali deve essere proseguito ad intervalli regolari [162] (**Livello di evidenza 1+**).

Il tema delle modalità con cui eseguire il follow-up dopo chirurgia, è stato oggetto di vari studi che, essendo sottodimensionati dal punto di vista statistico e antecedenti all'introduzione nella pratica clinica di trattamenti efficaci (quali LOHP, CPT-11, anti-EGFR e anti VEGF) e alla diffusione della chirurgia delle metastasi epatiche, non sono stati singolarmente in grado di dare delle risposte definitive sul quesito [163] [164] [165] [166] [167] [168] [169]. Uno degli studi più interessanti in quest'ambito è di recente pubblicazione e ha valutato l'impatto della determinazione del CEA (ogni 3 mesi per il primo anno, ogni 6 mesi per il secondo anno e successivamente ogni anno) e della TC (eseguita a 12 e 24 mesi) sull'individuazione di recidive e sulla sopravvivenza globale. Dei 155 pazienti che hanno manifestato una ripresa di malattia, il 58% era asintomatica (39% rilevata con sola TC, 35% con il solo rialzo del CEA, e il 16% con la combinazione di entrambi). Solo il 10% delle recidive asintomatiche sono state rilevate con mezzi diversi da TC o CEA. L'attuazione del programma di follow-up proposto, ha consentito una anticipazione della diagnosi di recidiva di 6.8 mesi rispetto al braccio di controllo che non aveva esami pianificati. Particolarmente interessanti, visto il significativo vantaggio in sopravvivenza, i risultati ottenuti nei pazienti in cui l'identificazione della recidiva asintomatica avveniva mediante TC. Significativo nei pazienti con diagnosi di recidiva asintomatica anche il maggior numero di resezioni curative. [170]

Nel tentativo di superare i limiti dei singoli studi, negli anni sono state anche eseguite 5 meta-analisi che in sintesi concludono a favore dell'opportunità di un follow-up intensivo rivelatosi in grado di ottenere una riduzione significativa del rischio di morte (indipendentemente dalla causa) [162] [163] [171] [172].

La meta-analisi più recente e completa include 11 studi randomizzati valutati su vari parametri di outcome, e anch'essa supporta l'impiego di un follow-up "intensivo". In sostanziale accordo con quanto descritto dalle precedenti meta-analisi, si conclude che l'impiego di tale strategia consente una più precoce identificazione della recidiva asintomatica, una maggiore probabilità di chirurgia radicale della recidiva e un miglioramento della sopravvivenza globale (HR 0.75, CI 0.66-0.86), sebbene tale vantaggio non sia chiaramente dimostrato sulla mortalità specifica per neoplasia [173].

Sulla base di tali evidenze, dunque, si può affermare che l'impiego di un follow-up "intensivo" (modalità e tempistiche ideali non sono però chiarite in maniera definitiva) si traduce in una riduzione del rischio di morte del 20-33% con un beneficio assoluto di sopravvivenza a 5 anni del 7-13% [162, 163, 168, 172, 174] [175] (**Livello di evidenza 1++**). Al momento, non ci sono prove per l'uso di routine di risonanza magnetica o di PET nelle strategie di follow-up. Loro ruolo dovrebbe essere relegato come esame secondario di fronte a comparsa di nuovi sintomi, alterazione del marcatore o immagini TC non dirimenti.

Al momento non vi sono chiare evidenze sull'utilità del follow-up dopo resezione di metastasi epatiche o polmonari con intento curativo. Da una recente ampia analisi retrospettiva condotta sui dati del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) non emergono chiare indicazioni in merito a frequenza e tipologia di indagini da utilizzare (**Livello di evidenza 2++**) [176].

Il consenso emergente per la migliore strategia di sorveglianza per i pazienti sottoposti a resezione di tumore del colon retto si è concentrato principalmente sugli stadi II e III. Non vi sono dati disponibili per determinare con certezza le raccomandazioni per la sorveglianza post-trattamento nei pazienti sottoposti a resezione per tumore colon retto stadio I.

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

Una corretta strategia sarebbe quella di effettuare la prima colonscopia ad un anno dal trattamento e qualora l'esito fosse nella norma, le colonscopie successive potranno essere eseguite una volta ogni tre o cinque anni. Intervalli di controllo endoscopico più brevi possono essere indicati se l'età, la storia familiare, o i test genetici depongono per un sospetto di Sindrome di Lynch o di poliposi adenomatosa familiare

Bisogna ricordare inoltre che i pazienti che abbiano subito un intervento di resezione anteriore bassa per tumore del retto in assenza di radioterapia (RT) devono essere controllati con un programma di sorveglianza che preveda una proctosigmoidoscopia flessibile ogni sei mesi per tre o cinque anni [177].

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

La decisione di fermare la sorveglianza endoscopica dovrebbe dipendere dal fatto che l'aspettativa di vita del singolo paziente e la probabilità di trovare un adenoma avanzato o un secondo tumore del colon retto giustifichi il rischio ed il disagio dell'endoscopia periodica. Almeno alcuni dati retrospettivi suggeriscono una bassa incidenza di rilevamento di secondo tumore del colon retto e, invece, un tasso relativamente alto di ospedalizzazione post-intervento tra i pazienti anziani rispetto ai soggetti più giovani. In uno studio retrospettivo di coorte di 27.763 pazienti ≥ 50 anni di età (4834 età ≥ 75 anni) sottoposti a colonscopia di sorveglianza per una storia di tumore del colon retto o di polipi adenomatosi, l'incidenza di secondi tumori del colon o del retto tra i pazienti anziani era significativamente inferiore a quella individui di giovani (0,24 vs 3,61). Inoltre, dopo aggiustamento per comorbilità, sesso e razza, l'età avanzata così come la presenza di un punteggio Charlson > 2 sono risultati associati in modo indipendente ad un rischio significativamente più elevato di ospedalizzazione post-intervento ([OR] 1.28, 95% CI 1,07-1,53) [178].

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

Il discorso sulla sorveglianza nei pazienti con fragilità va evidentemente anche esteso anche al di là delle indagini endoscopiche individualizzando ad esempio l'utilizzo di CEA, TC e ecografia addome sulla base delle specifiche problematiche del paziente e sulle ipotetiche possibilità di cura in caso di recidiva. Per pazienti con fragilità conclamata il monitoraggio clinico più opportuno appare quello a carico del MMG con l'esecuzione di esami strumentali effettuabili alla comparsa del sintomo [179] (**Livello di evidenza 4**)

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

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

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

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

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

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

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

Aumentare l'intensità e la durata dell'attività fisica, limitare il consumo di carne rossa, consumare i livelli raccomandati di calcio, garantire un sufficiente apporto di vitamina D, mangiare più frutta e verdura, e di evitare il consumo di alcol in eccesso e mantenere un peso corporeo adeguato, sono tra le principali raccomandazioni per ridurre il rischio di recidiva e di sviluppare comorbidità che possano avere un impatto negativo sulla sopravvivenza [180].

Un tema di fondamentale importanza riguarda lo screening per l'individuazione di secondi tumori. È bene sottolineare la necessità di non trascurare i consueti programmi di screening nella popolazione con una pregressa diagnosi di carcinoma del colon. In un recente studio canadese è stato infatti evidenziato come in tale popolazione i programmi di screening per carcinoma della mammella venissero attuati in maniera meno rigorosa rispetto a quanto attuato nella popolazione generale [181].

I sopravvissuti dovrebbero essere sottoposti allo screening più appropriato tenendo conto della storia familiare, del trattamento ricevuto in precedenza e del rischio correlato all'esposizione a fattori ambientali. Diversi studi riportano un aumento significativo del rischio di secondi tumori dello stomaco, intestino tenue, colon, del retto, del rene, della vescica, prostata, tiroide, mammella, corpo dell'utero, dell'ovaio, cervello e tumori della vescica nei pazienti con storia di tumore personale del colon retto.

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

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

Inoltre alle donne con diagnosi di cancro del colon-retto prima dell'età di 65 anni l'incidenza di un secondo tumore del collo dell'utero, corpo dell'utero e dell'ovaio è significativamente maggiore [182].

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

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

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il follow-up nel carcinoma coloretale comporta un beneficio in termini di sopravvivenza.	Positiva forte
D*	ESAME CLINICO: ogni 4-6 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).	Positiva forte
D*	Se CEA elevato alla diagnosi ripetere dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione.	Positiva forte
D*	CEA: ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.	Positiva forte
D*	SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.	Positiva debole
D*	TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici.	Positiva debole
D*	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda soli esami endoscopici in accordo a quanto sopra specificato.	Positiva debole
D*	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia TAC TORACE ADDOME con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	TAC o RMN PELVICA: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.	Positiva debole
D*	Rx TORACE: non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.	Negativa debole
D*	PET FDG: non vi è indicazione all'uso routinario di tali esami.	Negativa forte
D*	Promuovere lo sviluppo di strumenti che integrino il follow-up con il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali tardivi e delle problematiche di tipo psicologico e sociale che possono emergere alla fine del percorso di cura.	Positiva debole
D*	Rispettare i programmi di screening attuati nella popolazione generale (neoplasia della mammella, della prostata, della cervice uterina e (secondo) tumore del colon-retto).	Positiva debole
D*	Integrare il Medico di Medicina Generale nel programma di follow-up con specifico coinvolgimento nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali di paziente e dei familiari.	Positiva debole

*Opinione del panel

11. Trattamento della malattia avanzata

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

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

In questi pazienti gli obiettivi possono essere:

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

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

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

- Alla luce dei dati di letteratura [183] appare inoltre indicato, oltre che basarsi su criteri clinici, determinare lo stato di RAS (esone 2,3,4 di KRAS e 2,3,4 di NRAS) prima di intraprendere un trattamento della malattia avanzata. Utile, ai fini prognostici, ma anche per meglio definire la strategia terapeutica, anche la determinazione dello stato di BRAF.

11.1 Terapia medica (chemioterapia e farmaci biologici)

Risulta efficace nel prolungare la sopravvivenza di pazienti con tumore avanzato o metastatico (**Livello di evidenza 1++**)[184]. Non si osservano differenze di risposte in relazione all'età del paziente (**Livello di evidenza 1++**) [185, 186].

Uno studio ha dimostrato che la somministrazione del trattamento alla diagnosi presenta dei vantaggi rispetto alla somministrazione al momento della comparsa dei sintomi sia in termini di sopravvivenza che di qualità della vita (**Livello di evidenza 1+**) [187]. Esiste anche un altro studio relativamente più recente, condotto con metodiche strumentali più moderne, che non ha mostrato differenze tra iniziare la terapia immediatamente o più tardivamente (**Livello di evidenza 1+**). [188]

I farmaci che hanno dimostrato utilità nel trattamento della malattia avanzata sono le fluoropirimidine sia orali che endovenose, l'irinotecan, l'oxaliplatino, gli anticorpi monoclonali anti-EGFR e antiangiogenici, il regorafenib, il TAS-102 e la mitomicina.

Esistono dati che evidenziano come la sopravvivenza globale sia influenzata dall'impiego di tutti i chemioterapici attivi nel corso della evoluzione della malattia. Il raltitrexed è stato sostanzialmente abbandonato per la mancanza di dati convincenti di superiorità rispetto alle fluoro pirimidine, a fronte di un incremento di tossicità scarsamente prevedibile in pz con funzionalità renale non ottimale; tuttavia può ancora rivelarsi utile nel trattamento di pazienti che hanno presentato un'angina vasospastica dopo esposizione alle fluoro pirimidine, in quanto non sembra in grado di produrre vasospasmo coronarico (**Livello di evidenza 1+**) [189, 190]

Per quanto concerne il 5fluorouracile (5FU), l'associazione con acido folinico e/o la somministrazione in infusione continua determina un raddoppiamento delle risposte obiettive con un impatto marginale sulla sopravvivenza. (**Livello di evidenza 1++**). [191-193]

Associazioni di 5FU e acido folinico con oxaliplatino o con irinotecan determinano un considerevole incremento della percentuale di risposte obiettive, con un prolungamento della PFS e un aumento della sopravvivenza che per irinotecan raggiunge la significatività statistica (**Livello di evidenza 1++**).[194-196]

La capecitabina può essere impiegata in associazione con oxaliplatino con risultati non inferiori all'associazione con 5FU (**Livello di evidenza 1++**) [197-199], mentre l'associazione tra capecitabina ed irinotecan è gravata da un maggior grado di tossicità gastroenterica che raccomanda grande prudenza nel suo impiego [200, 201]. Uno studio randomizzato avente come obiettivo primario l'incremento della percentuale di risposte ha dimostrato che l'associazione di 5-FU infusione, acido folinico, oxaliplatino ed irinotecan (FOLFOXIRI) è più attivo rispetto all'associazione di 5-FU infusione, acido folinico ed irinotecan in termini di percentuale di risposta, ma nel campione in studio ha anche raggiunto un incremento significativo del tempo alla progressione e della sopravvivenza (**Livello di evidenza 1+**); per la potenziale tossicità questo schema va riservato a pazienti in adeguate condizioni o privi di comorbidità rilevanti. [202]

La scelta dell'impiego di una polichemioterapia piuttosto che il 5FU da solo deve essere basata principalmente sulla valutazione prognostica. Il PS è un fattore aggiuntivo che determina la scelta. Almeno due studi hanno dimostrato che una monoterapia iniziale, purchè seguita alla progressione da un trattamento con una doppietta di farmaci, può essere un'opzione valida in termini di controllo della crescita e sopravvivenza in pazienti non candidabili a resezione e con malattia limitata e non aggressiva (**Livello di evidenza 1+**) [203, 204]. Questa strategia, sviluppata in era pre-biologici, potrebbe risultare di ulteriore interesse alla luce dei risultati positivi sull'impiego di fluoropirimidine in monochemioterapia e bevacizumab come prima linea di trattamento (**Livello di evidenza 1++**) (vd sotto).

Vista la tolleranza generalmente buona e la maneggevolezza delle doppiette, tuttavia, viene generalmente preferito iniziare il trattamento con l'associazione tra 5FU e Oxaliplatino o Irinotecan in tutti i pazienti in assenza di controindicazioni, limitando la monoterapia a pazienti con malattia a scarsa aggressività che non abbiano possibilità di un successivo approccio resettivo oppure a pazienti in scadute condizioni generali (**Livello di evidenza 1++**) [196[de Gramont, 2000 #692] [205]. In questi pazienti può essere considerata l'associazione con un farmaco biologico (**Livello di evidenza 1++**). Dati sulle combinazioni a tre farmaci evidenziano una elevata attività ed un vantaggio in sopravvivenza, a fronte di una tossicità lievemente maggiore (**Livello di evidenza 1+**). [206, 207]

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

In pazienti non pre-trattati bevacizumab ha dimostrato di migliorare l'outcome (**Livello di evidenza 1+**) [208-212]. Vanno tuttavia esclusi da tale trattamento pazienti con storia clinica di trombosi arteriosa, ipertensione non controllata, diatesi emorragica, patologie della coagulazione e rischi di perforazione (**Livello di evidenza 1++**) [212].

L'impiego di bevacizumab in associazione a sole fluoropirimidine, sia orali che ev, può essere considerato una valida opzione nel paziente anziano [213] o in scadute condizioni generali o con malattia molto limitata e scarsamente aggressiva (**Livello di evidenza 1+**) [214].

Non ci sono ancora dati di certezza sulla durata ottimale del trattamento con bevacizumab anche se analisi di diversi studi sembrano suggerire un vantaggio nella prosecuzione del trattamento fino al momento della progressione [215 [Koeberle D, ASCO 2013 #694] [216]. Supporto più diretto a questa strategia è venuto recentemente dallo studio CAIRO 3 che evidenzia un vantaggio statisticamente significativo in PFS senza un chiaro vantaggio in OS in pazienti trattati con capecitabina a basse dosi e bevacizumab dopo 6 cicli di terapia con XELOX/beva (**Livello di evidenza 1++**) [215] [217]. I dati recentemente pubblicati dello studio AIO sembrano confermare un risultato migliore in caso di prosecuzione del trattamento con un depotenziamento della terapia (fluoropirimidine e bevacizumab), dopo una iniziale fase di induzione, mentre non sembra essere indicato proseguire con il solo bevacizumab [218]. Il beneficio della prosecuzione deve essere confrontato con il maggior tempo passato "in terapia" e tale aspetto, legato alla qualità della vita, deve essere discusso con il paziente. A fronte di dati iniziali che facevano ipotizzare un effetto "rebound" alla sospensione del farmaco, una metanalisi non ha invece mostrato una differenza in tempo alla progressione o mortalità che possa essere associata alla sospensione del bevacizumab (**Livello di evidenza 1-**) [219]. Bevacizumab si è dimostrato attivo anche in pazienti in seconda linea, non pretrattati con farmaci antiangiogenici, in associazione al regime FOLFOX (**Livello di evidenza 1++**) [220]. Mancano dati da studi randomizzati relativi all'impiego in seconda linea in associazione con schemi contenenti irinotecan anche se una piccola pooled analysis sembra evidenziare una possibile attività dell'associazione FOLFIRI+bevacizumab [221]

Uno studio osservazionale ha evidenziato una maggior sopravvivenza nei pazienti che proseguono bevacizumab oltre la progressione [222]. Uno studio randomizzato (studio TML) ha confermato il vantaggio, ma di entità clinicamente inferiore rispetto all'atteso ed inferiore a 2 mesi; lo studio non consente di definire se c'è un terapia citotossica preferibile (**Livello di evidenza 1+**) [223]. Un secondo studio di fase III randomizzato (studio BEBYP), seppur con un numero di pazienti inferiore dovuto anche alla precoce interruzione, ha confermato i risultati dello studio TML a favore della prosecuzione di bevacizumab oltre la progressione. Lo studio BEBYP sembra dimostrare anche un vantaggio delle reintroduzioni di bevacizumab in pazienti che lo avevano interrotto per più di tre mesi [224]

Un recente studio ha dimostrato che nei pazienti pretrattati con una combinazione terapeutica basata sull'oxaliplatino l'aggiunta di aflibercept al FOLFIRI determina un incremento della sopravvivenza rispetto alla terapia citotossica da sola (**Livello di evidenza 1++**), anche nei pazienti in cui era stato utilizzato il bevacizumab in prima linea [225].

Lo studio di fase III RAISE ha dimostrato che l'aggiunta di ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR2, al regime FOLFIRI in seconda linea, rispetto al solo FOLFIRI, in pazienti progrediti ad una terapia di prima linea con bevacizumab, oxaliplatino e fluoropirimidine, determina un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza.[226]

La scelta del trattamento antiangiogenetico in seconda linea (bevacizumab oltre la progressione vs aflibercept, e quando disponibile anche vs ramucirumab) deve basarsi su alcune considerazioni cliniche, quali tossicità, necessità di ottenere una risposta obiettiva per controllo dei sintomi, pregressa efficacia del trattamento antiangiogenetico e sua durata, schema di terapia (aflibercept e ramucirumab solo con FOLFIRI, tempo dalla sospensione di bevacizumab in prima linea).

Cetuximab e Panitumumab hanno dimostrato efficacia in pazienti pre-trattati con fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecano con un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS e OS rispetto alla Best Supportive Care dimostrato in due studi randomizzati [227] [228] (**Livello di evidenza 1++**). Successive analisi retrospettive di questi studi, hanno confinato il beneficio ai pazienti senza mutazioni negli esone 2 (codoni 12 e 13) di KRAS ma con magnitudine significativamente aumentata rispetto a quanto osservato nelle analisi iniziali sulle intere popolazioni non selezionate. (**Livello di evidenza 1++**) [229, 230].

Anche in prima linea, il beneficio derivante dall'impiego di cetuximab in associazione a FOLFIRI o panitumab in associazione a FOLFOX è risultato essere limitato ai pazienti con tumori KRAS esone 2 wild type con un aumento significativo dei tassi di risposta, della PFS e della OS rispetto alla sola chemioterapia evidenziato soltanto, o comunque nettamente più marcato, nei pazienti così selezionati [231] [232] (Livello di evidenza 2++). Nonostante uno studio randomizzato di fase II abbia dimostrato un vantaggio anche dalla combinazione di Cetuximab e FOLFOX [233] (Livello di evidenza 1-) conducendo tra l'altro alla registrazione Europea di cetuximab con FOLFOX in prima linea, studi di fase III successivamente condotti sull'associazione di Cetuximab e diversi regimi contenenti Oxaliplatino hanno dato risultati negativi, con assenza di beneficio in pazienti KRAS esone 2 wild-type e addirittura detrimentalmente nei pazienti mutati, particolarmente quando sono stati impiegati XELOX e FU/OXA [234] [235].

Un'analisi retrospettiva condotta sui campioni dello studio PRIME ha dimostrato che anche altre mutazioni di KRAS (esone 3 e 4) e mutazioni di NRAS (esone 2, 3 e 4) possono determinare resistenza ad un trattamento con anticorpi anti-EGFR ed anzi essere associate ad un effetto detrimentalmente dell'anticorpo in combinazione con FOLFOX [236]. In analogia, una analisi retrospettiva dei risultati dello studio FIRE-3 (vedi sotto) ha dimostrato la superiorità dell'anticorpo anti-EGFR versus bevacizumab nella popolazione RAS wild type [237]. Conclusioni simili sono state raggiunte anche dallo studio PEAK, nel quale pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sono stati randomizzati a ricevere una I linea di terapia con FOLFOX+Panitumumab oppure FOLFOX+Bevacizumab [238] (**Livello di evidenza 2++**). Sulla base di questi risultati, AIFA ha ristretto l'impiego di Panitumumab e di Cetuximab ai soli pazienti RAS wild type (ovvero pazienti che non hanno mutazioni negli esoni 2, 3 e 4 di KRAS e NRAS). L'analisi mutazionale dei geni RAS trova quindi attualmente indicazione nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico per i quali è indicato un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR.

Per quanto riguarda la seconda linea, cetuximab e panitumumab associati a regimi a base di irinotecano hanno ottenuto benefici in tempo alla progressione senza vantaggi in sopravvivenza (**Livello di evidenza 1+**) [239, 240]. Sulla base dei dati sopra presentati è stato registrato l'impiego di cetuximab in associazione con FOLFOX in prima linea o con irinotecano in qualunque linea di malattia, mentre il panitumumab ha indicazione in prima linea in associazione a regime FOLFOX, in seconda linea in associazione a regime FOLFIRI ed entrambi, cetuximab e panitumumab, hanno indicazione in monoterapia nei pazienti pretrattati con irinotecano e oxaliplatino.

Recentemente EMA ha approvato l'uso di Panitumumab in prima linea anche con FOLFIRI, ma tale indicazione al momento non è ancora autorizzata in Italia [241]

Entrambi i farmaci sono indicati nei pazienti RAS wild-type. L'impiego di Cetuximab in prima linea in associazione con chemioterapia in pazienti KRAS WT ha determinato percentuali elevate di risposte obiettive, particolarmente nei pazienti con sola malattia epatica, che rendono tale trattamento interessante nell'ambito di una strategia di conversione alla reseccabilità delle metastasi epatiche inizialmente non reseccabili [242].

Lo studio di fase III FIRE-3 su pazienti KRAS esone 2 wild-type, recentemente concluso e disegnato con la risposta obiettiva come endpoint primario non ha tuttavia evidenziato, nell'analisi intention to treat, un incremento delle risposte con l'associazione Cetuximab/FOLFIRI rispetto a Bevacizumab/FOLFIRI [237].

I dati dello studio FIRE 3 [237] evidenziano, oltre ad un tasso di risposte simili (62% vs 58%), un' analoga PFS (10 mesi vs 10.3 mesi) ma un vantaggio di sopravvivenza per il braccio comprendente Cetuximab (28.7 mesi vs 25.0 mesi). Analizzando i dati relativamente al sottogruppo RAS WT (analisi retrospettiva sul 69% della casistica) il beneficio di sopravvivenza appare di maggiore entità (33.1 mesi vs 25.6 mesi) [243, 244]. Lo studio presenta però alcuni aspetti controversi: disegnato per confrontare la percentuale di risposte non ha raggiunto l'obiettivo primario; il trattamento di prima linea è stato effettuato per un breve periodo (4,8 e 5,3 mesi rispettivamente per Cetuximab e Bevacizumab) e ciò ha comportato un vantaggio di sopravvivenza di 7,5 mesi. Il dato sembra essere confermato anche dallo studio PEAK [238], studio di fase II randomizzato che confronta FOLFOX+Bevacizumab e FOLFOX+Panitumumab che mostra, nel sottogruppo di pazienti RAS WT, un' analoga PFS con un beneficio in termini di OS per i pazienti trattati in prima linea con anti-EGFR. Si potrebbe quindi ipotizzare un razionale biologico al momento non noto che possa giustificare tali risultati. Questi dati non sono stati confermati dallo studio CALGB su 1140 pazienti, i cui dati preliminari sono stati presentati all'ASCO 2014 (studio di fase III che confronta bevacizumab e cetuximab associati ad una chemioterapia di I linea; end-point primario: OS). Non è stato evidenziato infatti alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due gruppi di trattamento in pazienti KRAS wild-type codoni 12 e 13 [245]. I dati analizzati sulla base delle altre mutazioni di RAS sono stati presentati all'ESMO 2014 [246] su una piccola percentuale di pazienti e non hanno dimostrato alcun vantaggio a favore di cetuximab. Nello studio CALGB si osserva inoltre un risultato della combinazione FOLFOX cetuximab del tutto sovrapponibile, se non superiore, a quello dell'associazione FOLFOX-bevacizumab. Al momento attuale quindi non è possibile dire quale sia il farmaco biologico migliore da associare ad una chemioterapia di I linea: bevacizumab e cetuximab/panitumumab restano entrambi una valida opzione nei pazienti RAS wild-type.

Dati di uno studio di fase III randomizzato (studio TRIBE) dimostrano che un'associazione con 3 citotossici (FOLFOXIRI) con Bevacizumab migliora significativamente i risultati in termini di RR, PFS e sopravvivenza, vs un'associazione di 2 citotossici (FOLFIRI) con Bevacizumab [247] [248]. Tale trattamento rappresenta quindi una validissima opzione in pazienti in buone condizioni generali e di età compresa tra 18 e 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. Lo schema FOLFOXIRI-bevacizumab sembra inoltre particolarmente efficace nel sottogruppo dei pazienti, chiaramente di limitate proporzioni, con mutazione di BRAF [249].

Allo stato attuale non devono essere utilizzate combinazioni di farmaci biologici tra loro in considerazione di due studi randomizzati entrambi con effetto detrimentalmente nel braccio di associazione. [250, 251]

Come strategia terapeutica i pazienti in progressione dopo una prima linea dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento di seconda linea tutte le volte che le condizioni lo consentono (**Livello di evidenza 1++**) [252]. La disponibilità di diversi farmaci efficaci e la dimostrazione che la sopravvivenza è correlata al numero di chemioterapici impiegati nel corso della storia di malattia rende giustificato l'impiego della chemioterapia anche in linee successive (terza, quarta), nei pazienti in buone condizioni generali (**Livello di evidenza 1+**) [253].

Inoltre, nei pazienti sottoposti a più linee di terapia comprendenti tutti i farmaci citotossici e biologici attivi il regorafenib, un inibitore multichinasico che ha come bersaglio l'angiogenesi, le cellule tumorali e lo stroma, prolunga significativamente la sopravvivenza rispetto al placebo nonostante un tasso di risposta complessiva dell'1% (**Livello di evidenza 1++**) [254]. Il vantaggio di sopravvivenza mediana, tuttavia, pur statisticamente significativo, è clinicamente limitato e fa ipotizzare l'esistenza di sottogruppi che ne beneficiano maggiormente.

Un recente studio di fase III ha dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza a favore di TAS-102 (un analogo delle fluoropirimidine) rispetto a placebo in pazienti che hanno già ricevuto tutti i farmaci attivi nel tumore del colon-retto metastatico [255]

Nei pazienti con malattia a lenta evolutività, la possibilità di impiegare una strategia terapeutica che preveda delle pause del trattamento o dei trattamenti meno intensi, allo scopo di ridurre la tossicità ed i costi e di migliorare la qualità di vita (**Livello di evidenza 1+**) [256-258].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
C	Al momento di intraprendere un trattamento per la malattia metastatica deve essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di RAS. (236)	Positiva forte
D*	Prima di intraprendere un trattamento è preferibile determinare lo stato mutazionale di BRAF.	Positiva debole
A	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia (preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR). In alternativa il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia ± bevacizumab (203-214, 231-233, 241, 247, 248)	Positiva forte
A	Le fluoropirimidine orali (capecitabina) possono sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico. Quando è indicata una monochemioterapia, capecitabina rappresenta la prima scelta, preferibilmente in associazione a bevacizumab. (213, 214)	Positiva forte
A	Allo stato attuale l'uso della capecitabina in combinazione con Oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali (197-199). La sua associazione con irinotecan deve essere impiegata, con attenzione agli effetti collaterali e solo nei pazienti in cui esistano controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5FU (200, 201).	Positiva forte
A	In assenza di controindicazioni, Bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia di prima linea (208-214, 247, 248).	Positiva forte
A	In assenza di controindicazioni, Bevacizumab può essere impiegato inoltre in seconda linea nei pazienti che non lo abbiano impiegato in prima linea. (220)	Positiva forte
B	La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica non cross-resistente può rappresentare un'opzione di trattamento (223, 224).	Positiva debole
A	Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere sempre preso in considerazione un trattamento di seconda linea. In diversi casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza e quarta linea. (252, 253)	Positiva forte
A	Cetuximab (anti-EGFR) può essere impiegato in pazienti RAS non mutato (WT) in associazione a, regimi con irinotecano (indipendentemente dalla linea) o in monoterapia in linee successive di trattamento (227, 231).	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Cetuximab può essere usato con oxaliplatino in prima linea. Qualora si opti per l'associazione Cetuximab + chemioterapia a base di Oxaliplatino sarebbe opportuno utilizzare fluoropirimidina infusione senza il bolo (233-235)	Positiva forte
A	Panitumumab (anti-EGF-R) può essere impiegato in monoterapia in pazienti RAS non mutato (WT) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente impiegato Cetuximab, o che lo abbiano sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusione. (228)	Positiva forte
A	Nei pazienti RAS WT il panitumumab può essere usato con FOLFOX in I linea. (232), e con FOLFIRI in II linea (239).	Positiva forte
A	L'associazione in II linea di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con combinazione a base di oxaliplatino +/- biologico può rappresentare un'opzione terapeutica. (225)	Positiva debole
B	In caso di malattia a lenta evolutività può essere considerato anche l'impiego di una strategia sequenziale meno aggressiva. (203,204)	Positiva debole
B	In caso di malattia BRAF mutata dovrebbe essere considerata una combinazione comprendente tre chemioterapici, FOLFOXIRI, più bevacizumab (249)	Positiva forte
B	Al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile e altri chemioterapici può essere attuata una strategia di cura che preveda un'interruzione temporanea del trattamento ("stop and go") o un trattamento meno intensivo. (256-258)	Positiva debole
B	Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici standard può essere considerato l'uso del regorafenib. (254)	Positiva debole

*Opinione del panel

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

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: positiva forte

11.1.1 Chemioterapia nel paziente anziano

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

La Valutazione Multidimensionale Geriatrica (CGA) e strumenti di pre-screening sono attualmente considerati e consigliati dalle principali associazioni oncologiche internazionali (ASCO, EORTC, NCCN, SIOG), come il metodo principale per definire le condizioni di fragilità del paziente anziano, prima di iniziare trattamenti oncologici. L'introduzione e la validazione di metodi più rapidi, come la scheda G8, hanno favorito un approccio filtro, in grado di evitare la somministrazione della CGA a tutti i pazienti [259]

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

Infatti la “pooled analysis” di Sargent D. su 3351 pazienti in stadio B2 e C, trattati con fluoro uracile e leucovorin, ha evidenziato un impatto favorevole della chemioterapia anche nei pazienti anziani, con una diminuzione del rischio di morte del 24% e del rischio di recidiva del 32%. Non è stato osservato alcun incremento sostanziale di tossicità rispetto alla popolazione più giovane (**Livello di evidenza 1+**) [260].

L’aggiunta dell’oxaliplatino è stata valutata nella metanalisi ACCENT del 2012 nei diversi studi randomizzati (Avant, NSABP C-08, X-ACT) e non ha evidenziato interazione tra età (popolazione giovane/anziana) e trattamento, rispetto ai raggiunti obiettivi della DFS e OS (**Livello di evidenza 1++**) [261]. L’efficacia e la sicurezza di oxaliplatino aggiunto a 5-fluorouracile + folati è simile a quella che si ha nella popolazione più giovane (**Livello di evidenza 2++**) [262][Yothers, #516 [Abrams, #517] [263] [264]. La recente rivalutazione della metanalisi (**Livello di evidenza 1++**) [265], ha invece evidenziato un vantaggio in OS “soltanto” per la popolazione con età < ai 70 anni, mentre conferma soltanto una migliore DFS in pazienti anziani limitata ad un piccolo sottogruppo.

La recente rivalutazione di Haller ha però confermato anche per la popolazione anziana, un vantaggio sia di DFS che OS. [266]

Da questi recenti dati si può quindi concludere, che nella fase adiuvante schemi contenenti oxaliplatino (folfox / xelox) sono efficaci. Solo per pazienti con valutazioni funzionali ridotte, è possibile consigliare schemi con fluoro/folato o capecitabina.

Nella malattia **metastatica** i regimi di associazione di 5-fluorouracile con oxaliplatino o irinotecan, hanno dimostrato una maggiore attività rispetto alle sole fluoro pirimidine. L’analisi di casistiche diverse pur numerose ma con la popolazione anziana rappresentata solo al 20%, hanno dimostrato uguale attività terapeutica in termini di RR, DFS e OS, a scapito però di una maggiore tossicità soprattutto midollare per i pazienti anziani (**Livello di evidenza 1++**) [185][Goldberg, 2006 #452] [186]. La capecitabina può essere impiegata al posto del 5-FU (**Livello di evidenza 1++**), a fronte di “care-giver” affidabile ed in assenza di insufficienza renale.

L’impiego dei farmaci biologici, come anticorpi anti-VEGF associati alla chemioterapia, anche nel paziente anziano evidenzia la stessa efficacia come nel paziente giovane, salvo una maggiore tossicità in termini di trombo-embolia (**Livello di evidenza 2++**) [268]. Un’analisi di 4 studi impieganti il Bevacizumab + chemioterapia hanno confermato una maggiore evidenza di eventi trombo embolici per i pazienti anziani oltre che una minor sopravvivenza rispetto alla popolazione più giovane (**Livello di evidenza 1+**) [269]. Lo studio AVEX (**Livello di evidenza 1++**) [213] è l’unico studio randomizzato con solo pazienti anziani, età mediana 76 anni (range 70-87), che ha dimostrato con la combinazione Bevacizumab + capecitabina, una DFS staticamente significativa a favore della combinazione rispetto alla sola capecitabina, con un impatto, anche se non statisticamente significativo, anche sulla OS. La tossicità pur lievemente maggiore per la combinazione non è stata significativa.

L’impiego degli anti-EGFR, per pazienti con KRAS wild-type, hanno dimostrato uguale efficacia, salvo maggiore tossicità, soprattutto cutanea [270]. Ulteriori evidenza di efficacia con questi farmaci sembrano evidenziarsi in popolazioni più selezionate dal punto di vista molecolare (BRAF, NRAS).

L’imminente introduzione nella farmacopea Italiana, di un nuovo inibitore multitarget orale: Regorafenib, è il risultato dello studio CORRECT presentato su Lancet nel 2012 (**Livello di evidenza 1++**) [254]. Lo stesso è stato utilizzato in linee terapeutiche successive all’uso di anti-VEGF e anti-EGFR più chemioterapia con oxaliplatino o irinotecan, dimostrando un vantaggio in OS e PFS statisticamente significativo verso la migliore terapia di supporto. La tossicità prevalente è cutanea con piccole percentuali di ipertensione arteriosa e tossicità intestinali. Questo studio manifesta come limite, l’età mediana di 61 anni, quindi ancora poco rappresentazione degli anziani, con una conseguente maggior difficoltà interpretativa dei dati. Sicuramente viene avvantaggiata l’aggiunta di ulteriori possibilità di cura a pazienti, altrimenti destinati a sola migliore terapia di supporto generale.

Quando la malattia è presente al fegato come lesione singola, le esperienze chirurgiche evidenziano uguale impatto terapeutico fra la popolazione giovane e anziana, con tassi di sopravvivenza del 24-58% (mediamente 40%) e mortalità perioperatoria inferiore al 5% [271].

La chemioterapia preoperatoria favorisce il downstaging delle metastasi epatiche, rendendo realistica la possibilità di intervento chirurgico. Le casistiche contemplano tuttavia pochi pazienti anziani in questa modalità terapeutica. 2 studi con chemioterapia neoadiuvante, comprendente folfox [272] e xelox [273], hanno entrambi confermato bassa mortalità perioperatoria (<5%) e sopravvivenze del 38 e 43%. (**Livello di evidenza 2+**)

E' necessario considerare prima di ogni programmazione terapeutica, che nell'anziano è caratteristica fisiologica un diminuito volume del parenchima epatico normale, e pertanto più esposto a steatopatie da oxaliplatino [274].

La malattia a livello polmonare in forma isolata, è suscettibile di valutazione chirurgica. Mancano esperienze su casistiche ampie di pazienti anziani. Tuttavia, l'età avanzata non sembra essere fattore predittore indipendente di eventi avversi, nelle piccole casistiche in cui è stato esaminato in analisi multivariata [275 [Lee, 2007 #511] [276].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	E' consigliabile promuovere la valutazione funzionale, prima di ogni trattamento chemioterapico sia in fase adiuvante sia in fase avanzato. Un pre-screening con strumenti rapidi (scheda G8) favorisce l'individuazione di soli pazienti indagabili con CGA (Comprehensive Geriatric Assessment)	Positiva forte
A	Nello stadio III e' consigliabile un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino (FOLFOX/XELOX), salvo nei casi di pazienti vulnerabili (266)	Positiva forte

11.2 Trattamento chirurgico della malattia avanzata

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.[277]

Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata una indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 dopo chemioradioterapia pre-operatoria.

Come descritto al punto 11, relativamente alla possibilità di poter intervenire sulle metastasi epatiche e/o polmonari si possono identificare 2 principali scenari clinici con 2 diversi approcci:

- Pazienti con malattia limitata e resecabile → intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria. Qualora si opti per terapia perioperatoria l'unico schema validato è FOLFOX o XELOX. (**Livello di evidenza 1+**) [278, 279];
- Pazienti con malattia limitata al fegato e/o al polmone ma non resecabile uso di terapie ad alta percentuale di risposta per "convertire" la malattia a resecabile (concetto di "conversion therapy"),

In quest'ultimo caso, i dati disponibili derivano principalmente da analisi retrospettive di trials di fase III o, quasi esclusivamente, da studi clinici di fase II, con non uniformi criteri di inclusione dei pazienti. Appare comunque evidente che l'obiettivo del trattamento medico in questo set di pazienti debba essere quello di ottenere la miglior risposta possibile essendosi dimostrata una diretta correlazione tra più elevata percentuale di risposta e raggiungimento di resezione epatica. (Livello di evidenza 1+)[206]

A tal proposito, le combinazioni a tre farmaci o le doppiette + farmaco biologico sembrano poter ottenere più facilmente questo risultato. (Livello di evidenza 1+) [184, 280, 281]

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+**) [282]. 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-**) [283].

La resezione epatica R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo (**Livello di evidenza 1+**) [280]. E' comunque riconosciuto un valore a resezioni R1 in particolare se possono fornire beneficio al paziente, e soprattutto in quelli che hanno ricevuto un trattamento preoperatorio.

Il numero delle metastasi epatiche non è più riconosciuto come fattore prognostico sfavorevole se l'intervento chirurgico è eseguito da chirurghi esperti. Il margine di resezione negativo è fattore prognostico favorevole anche se millimetrico. E' obbligatorio l'impiego routinario della ecografia epatica intraoperatoria, al fine di una corretta stadiazione epatica della malattia e di una valutazione dei rapporti vascolari delle metastasi da resecare. L'approccio laparoscopico è fattibile anche per resezioni epatiche maggiori, ma solo in centri con adeguata esperienza.

In caso di epatectomie maggiori è caldeggiata una ipertrofia compensatoria del fegato residuo, ottenibile con embolizzazione portale o altre tecniche, al fine di garantire un'adeguata funzione epatica postoperatoria.

Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.

Un recente studio (EPOC) sembra evidenziare il vantaggio in DFS impiegando un trattamento pre e post-operatorio rispetto alla sola chirurgia anche nelle metastasi epatiche inizialmente resecabili, ma i dati a 5 anni non evidenziano un vantaggio in sopravvivenza (**Livello di evidenza 1+**) [278, 279].

Allo stato dell'arte i pazienti con malattia sicuramente resecabile devo essere inviati al chirurgo od a trattamento neoadiuvante in base ad una valutazione multidisciplinare che consideri elementi quali ad esempio l'intervallo libero dal precedente trattamento primario.

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. [284].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.	Positiva forte
D*	Nei pazienti con tumore del retto sintomatico e malattia metastatica sincrona può essere considerata l'associazione di polichemioterapia e radioterapia.	Positiva debole
D	La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi. (280)	Positiva forte
D*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
D*	La resezione chirurgica di metastasi del fegato borderline resectable deve essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	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 (282). 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 (283).	Positiva forte
D	Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.	Positiva forte
B	In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio. (278, 279)	Positiva debole
D	La resezione chirurgica di metastasi polmonari può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi. (284)	Positiva forte

*Opinione del panel

11.2.1 Chemioterapia dopo resezione radicale di metastasi epatiche

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

La possibilità di integrare la resezione radicale di metastasi epatiche con chemioterapia post-operatoria con 5-FU è stata indagata in diversi studi senza giungere a conclusioni definitive. Infatti un modesto vantaggio è stato osservato in una pooled-analysis di 2 studi sottodimensionati [285, 286].

L'impiego del regime FOLFIRI dopo resezione R0 non aggiunge vantaggio rispetto al solo 5-fluorouracile [287].

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

Un singolo studio (EPOC) sembra evidenziare il vantaggio in DFS di un trattamento pre e post-operatorio con regime FOLFOX rispetto alla sola chirurgia [278, 279].

11.3 Terapie locoregionali

11.3.1 Ablazione termica e radioembolizzazione arteriosa epatica (SIRT)

L'ablazione di metastasi usando le radiofrequenze si è dimostrata un metodo efficace che induce una necrosi coagulativa mediante effetto termico. E' una tecnica minimamente invasiva i cui potenziali benefici includono la possibilità di effettuazione per via percutanea e ambulatoriale, oltre alla facilità di controllo strumentale dell'efficacia. La metodica può essere effettuata anche per via laparoscopica od open in maniera complementare alla resezione epatica specialmente in casi di piccole metastasi profonde. Le casistiche disponibili sono però ancora limitate e la procedura deve essere limitata a casi selezionati in attesa di studi clinici che valutino il significato terapeutico della metodica e la sua integrazione con le altre metodiche. La radioembolizzazione arteriosa epatica con microsferi di Itrio-90 (SIRT) è in corso di valutazione in trials clinici randomizzati. [288].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	La termoablazione con radiofrequenze deve essere limitata a casi selezionati e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia.	Positiva debole

*Opinione del panel

11.3.2 Chemioterapia locoregionale

Non vi è attualmente una chiara evidenza di una maggiore efficacia di questa via di somministrazione rispetto a quella sistemica. Seppure la percentuale di risposte cliniche osservata con l'impiego della terapia loco-regionale, in alcuni casi, sia più elevata di quella osservata con la terapia sistemica, l'impatto sulla sopravvivenza risulta essere marginale. La metodica è inoltre gravata da frequenti problemi "tecnici" legati all'impiego di cateteri intrarteriosi e pompe infusionali. Tale trattamento deve quindi essere riservato a casi selezionati o a studi clinici, in centri con adeguato training.

11.3.3 Carcinosi peritoneale e HIPEC

La carcinosi peritoneale isolata rappresenta una situazione clinica a scarsa prognosi. I dati di alcuni studi retrospettivi ed un singolo studio randomizzato, effettuato in epoca precedente alle moderne chemioterapie, sembrano evidenziare un ruolo della chirurgia citoriduttiva associata ad HIPEC (chemio-ipertermia) nel trattamento della carcinosi peritoneale limitata. Limiti di tali studi sono legati al lungo periodo di osservazione ed alla mancanza di standardizzazione del trattamento HIPEC. Gli studi inoltre non chiariscono il reale ruolo dell'HIPEC non essendo disponibili confronti tra chirurgia citoriduttiva + chemioterapia sistemica e chirurgia citoriduttiva + HIPEC. L'impiego di questa modalità terapeutica, come peraltro evidenziato dalla recente consensus ESMO, deve, al momento, essere necessariamente sottoposto a ulteriore validazione. In pazienti selezionati, con basso PCI (peritoneal cancer index), potrebbe essere corretto l'invio a centri qualificati per l'inserimento in protocolli di ricerca di trattamento loco-regionale.[289-291]

11.4 Radioterapia

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

Nei pazienti con recidiva locale o con lesione T4 non resecabile, in assenza di metastasi, trova indicazione la radiochemioterapia concomitante con la finalità di favorire una resezione radicale della neoplasia. Un recente studio randomizzato europeo conferma un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con radiochemioterapia preoperatoria. Nei pazienti che recidivano localmente dopo una precedente irradiazione per il tumore primitivo, una reirradiazione con iperfrazionamento, volumi pelvici limitati e dose intermedia può essere presa in considerazione come tempo preoperatorio. In pazienti selezionati ed oligometastatici, in risposta dopo chemioterapia e non suscettibili di chirurgia può trovare indicazione un consolidamento con trattamento radioterapico stereotassico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche.	Positiva forte
D*	La radioterapia può essere utilizzata con intento citoriduttivo o palliativo nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili non metastatici.	Positiva debole

*Opinione del panel

12. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

QUESITO 1a: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II con instabilità microsatellitare è raccomandabile l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio II MSI senza fattori di rischio può essere eseguito esclusivo follow-up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo.						
Forza della raccomandazione: Positiva forte						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: in considerazione della prognosi, gli effetti collaterali legati alla chemioterapia potrebbero superare il beneficio in sopravvivenza						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	1			8		
Implicazioni per le ricerche future:						
<p>Qualità delle Evidenze: La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi: Gli studi considerati non riportano l'outcome considerato critico dal panel (Overall survival). La raccomandazione pertanto si basa sulla valutazione di un out come (Recurrence free survival). I risultati degli studi derivano da analisi ad interim e da analisi non pianificate per sottogruppi di piccole dimensioni. La mancanza di mascheramento può enfatizzare sia detection bias sia performance bias</p> <p>Non è stato possibile tabellare lo studio di Sargent presentato all'ASCO in quanto si tratta di uno studio con valenza esclusivamente prognostica e non predittiva. Il dato prognostico è però così rilevante che supera qualunque valore predittivo di efficacia alla terapia. (Sargent et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): a pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3507), 2014 ASCO Annual Meeting)</p>						
Qualità globale delle evidenze: moderata						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

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

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

Forza della raccomandazione: positiva debole

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

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

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze:

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

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

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: moderata

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

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

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

Forza della raccomandazione: positivo forte

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

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

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze

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

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

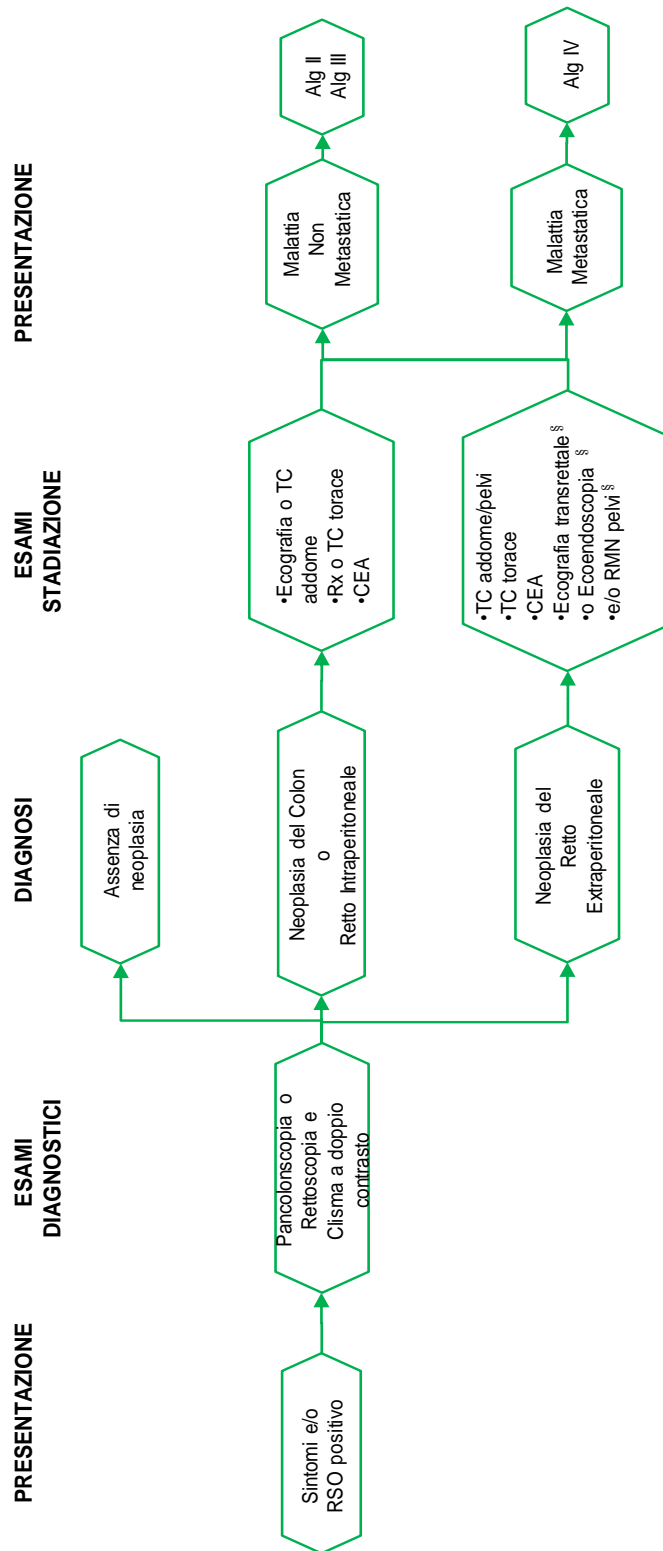
QUESITO 3: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab è indicato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab ± chemioterapia?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con tumore del colon-retto metastatico dopo un trattamento di prima linea con chemioterapia e bevacizumab può essere considerato proseguire con una terapia di mantenimento con bevacizumab ± fluoropirimidina, da valutare caso per caso, sia sulla base del beneficio atteso, dei rischi e della motivazione del paziente.						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: sulla base dei dati disponibili (nessun vantaggio in OS, costi, safety, disegno degli studi) il panel non ha potuto definire una posizione certa, che fosse a favore o contraria, in merito al bilancio beneficio/danno.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	5	3	0	1	6	1
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per ragioni di imprecisione delle stime di overall survival in entrambi gli studi. (OS non era outcome primario in nessuno dei due studi considerati). Da notare, per lo studio di Koeberle 2015, che la mancanza di informazioni, circa la gestione dell'allocatione al trattamento, il blinding del valutatore degli outcome, i pazienti persi al follow-up, non ha permesso di dare un giudizio reale sui possibili rischi di bias dello studio. NB: Al momento della formulazione del quesito lo studio AIO non era ancora stato pubblicato, ma durante la votazione il panel ha comunque tenuto conto dei dati, considerando l'importanza dello studio						
Qualità globale delle evidenze: MODERATA						

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

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

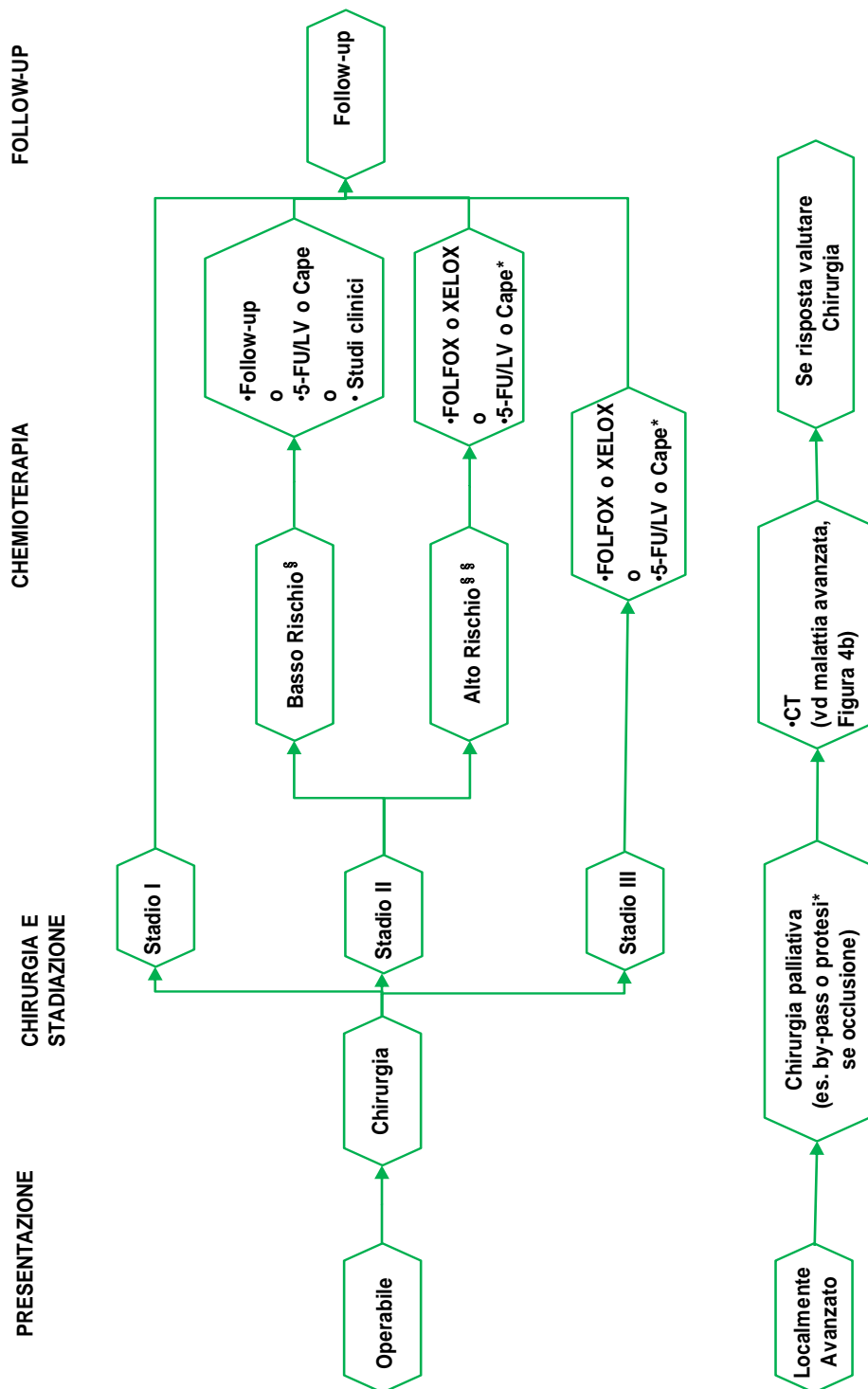
13. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



§ Esami strumentali consigliati per adeguata stadiazione del tumore primitivo

Figura 2: Colon Malattia non Metastatica

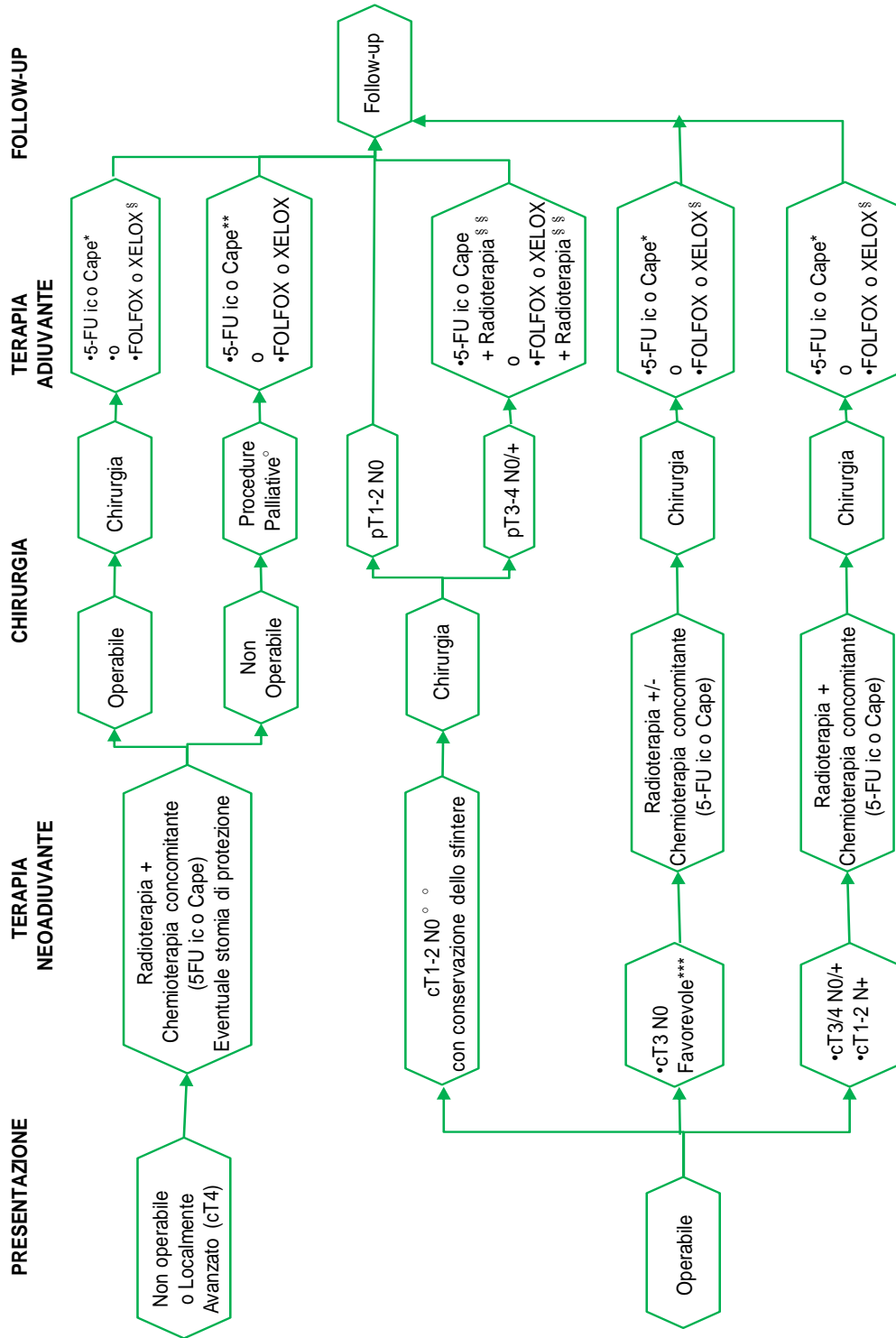


Sconsigliato bevacizumab se protesi

‡ Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatteliti

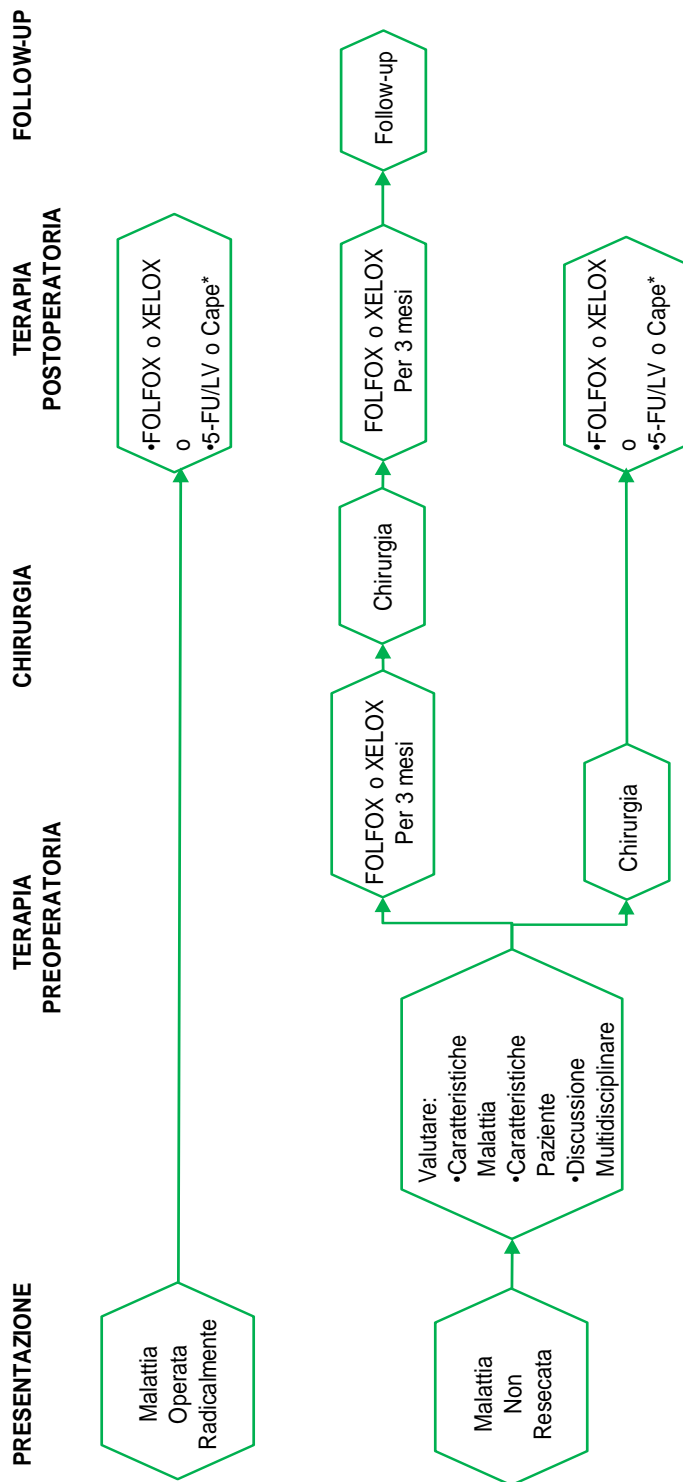
§ Alto rischio: ≥1 fattore di rischio (T4, G3-G4, <12 lfn asportati, esordio con occlusione/perforazione, invasione vascolare, linfatica o perineurale)

Figura 3: Retto Malattia Non Metastatica



* Se pCR o downstaging a ypT1-2 pN0 (in questi casi e' possibile valutare anche sola osservazione)
 § § Se pT3N0 o pz unfit: sola fluoropirimidina
 § ypT3N0 o ypN+
 ° Stent, by-pass, laser se occlusione/sanguinamento
 ** Pz unfit per terapia di combinazione
 § § Se pT3N0 o pz unfit: sola fluoropirimidina; RTCT con fluoropirimidina
 ° Se necessaria demolizione dello sfintere considerare RT +/- CT concomitante preoperatoria
 ***cT3N0 favorevole: retto alto, entro 1 mm dalla fasciamesoretale, infiltrazione del grasso perirettale <5mm

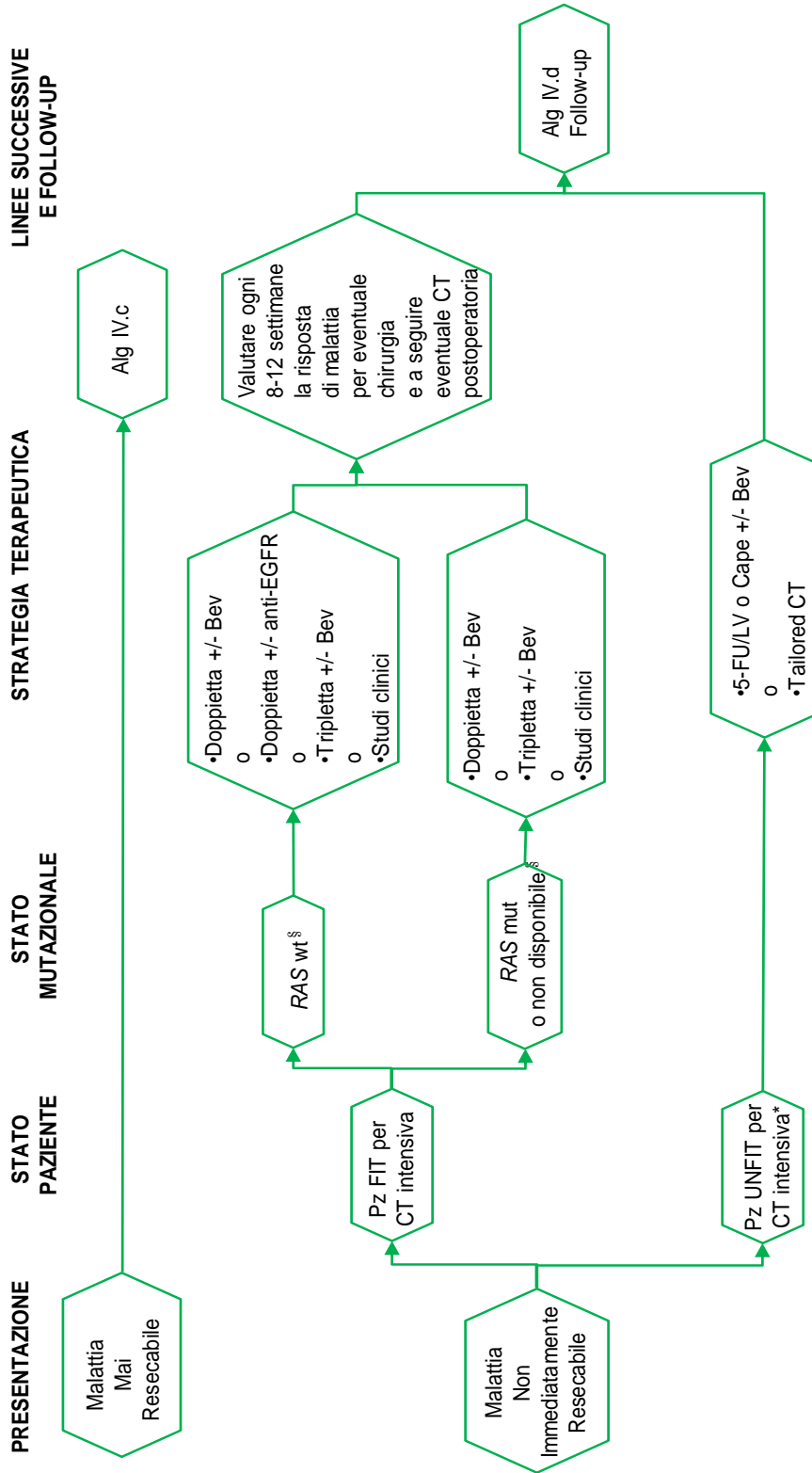
Figura 4a: Malattia Metastatica Resecabile



* Pz unfit per terapia di combinazione

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

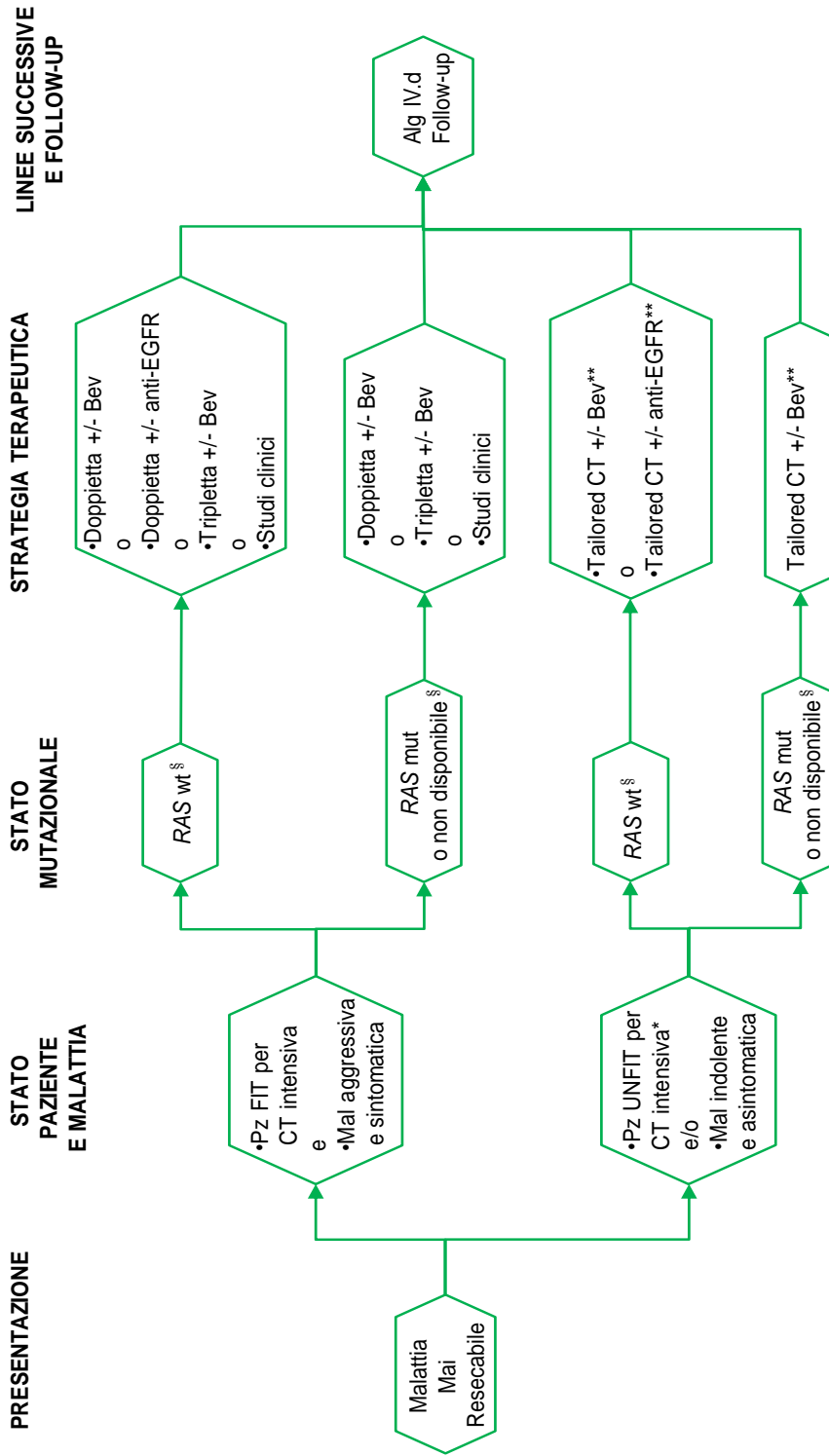
Figura 4b: Malattia Metastatica Non Resecabile



* Pz anziano, PS 1-2, comorbidità
 § Consigliabile analisi BRAF

Valutare trattamento RT locale nei pz con tumore del retto

Figura 4c: Malattia Metastatica Non Resecabile



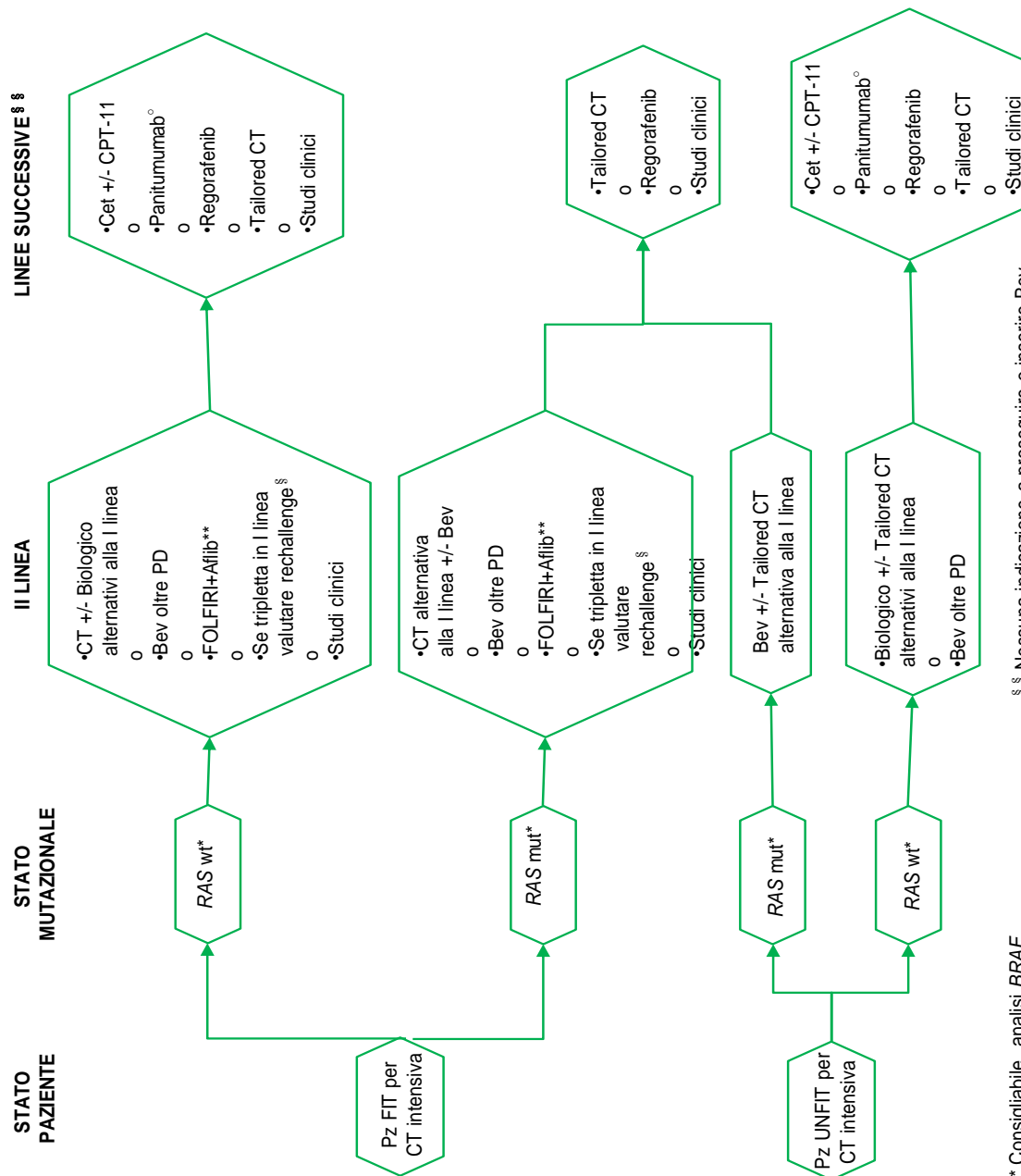
* Pz anziano, PS 1-2, comorbidità

§ Consigliabile analisi *BRAF*

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

Valutare trattamento RT locale nei pz con tumore del retto

Figura 4d: Malattia Metastatica Linee Successive



§ Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev

**In pz che hanno ricevuto FOLFOX in I linea

* Consigliabile analisi BRAF

§ Da considerare entità e durata della risposta

° Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

14. Raccomandazioni chiave

1. Fasi dell'assistenza

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Il paziente deve ricevere dal medico adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e loro conseguenze, nonché un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità di vita (1, 2)	Positiva forte
D	Particolare attenzione va posta agli aspetti psicologici prevedendo, se necessario, un supporto specialistico. (1)	Positiva forte
D	Sono opportuni corsi educazionali per il personale medico ed infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione. (1)	Positiva forte
D	Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato; il medico deve conoscere a fondo il problema, informare in modo chiaro ed esauriente il paziente ed essere in grado di rispondere ad ogni domanda. (1)	Positiva forte

2. Accesso al servizio

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Ai MMG devono essere forniti: informazione sul funzionamento e sulle modalità di accesso delle strutture diagnostiche (in particolare Servizi di Endoscopia) e terapeutiche (4)	Positiva forte
D	Un sanguinamento rettale di recente insorgenza in pazienti ≥ 50 anni non deve mai essere attribuito a patologia benigna senza avere prima escluso carcinomi o polipi adenomatosi o serrati del colon-retto. (5,6)	Positiva forte
D	Tutti i pazienti ≥ 50 anni che si presentino al MMG con nuovi, significativi e/o persistenti sintomi riferibili a patologia coloretale (dolore addominale, alterazioni dell'alvo, mucorrea, rettorragia, dimagrimento, anemia sideropenica, ecc) devono ricevere un'accurata anamnesi (inclusa quella familiare) ed essere sottoposti ad esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale. I successivi accertamenti diagnostici strumentali devono preferenzialmente essere realizzati entro 4 settimane. (5,6)	Positiva forte
D	Pazienti di età < 50 anni che si presentino con sintomi riferibili a patologia coloretale, in assenza di obiettività, di evoluzione clinica e di rischio familiare, in alternativa a quanto sopra indicato possono eventualmente essere attentamente sorvegliati per alcune settimane; se i sintomi persistono devono essere tempestivamente avviati ad accertamenti strumentali. (5, 6)	Positiva forte
A	Lo screening del CCR è efficace nel ridurre la mortalità per CCR (7-14). Dovrebbe essere effettuato, in accordo alle LG regionali, con il test proposto dal programma organizzato	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	I soggetti ad alto rischio di CCR per patologie benigne del colon dovrebbero seguire programmi di sorveglianza ad hoc in base a LG gastroenterologiche, al di fuori dei programmi di screening (31-32)	Positiva forte
B	L'oncologo dovrebbe inviare in consulenza genetica i pazienti con sospetta SPE-CCR (53)	Positiva forte
D	Il timing dell'invio in consulenza genetica è a discrezione dell'oncologo (non necessario alla prima visita) (40, 50)	Positiva forte
D	L'oncologo dovrebbe raccogliere la storia familiare utilizzando i criteri minimi proposti dall'ASCO 'Expert Statement' (Tabella 3) (50)	Positiva debole
B	Per l'invio in consulenza genetica dovrebbero essere considerati i criteri generali di sospetto clinico (Tabella 2), relativi a fenotipo tumorale, paziente e famiglia (43)	Positiva forte
D*	I criteri specifici di invio in consulenza genetica dovrebbero essere concordati localmente con l'equipe di genetica clinica, tenendo conto delle risorse disponibili	Positiva forte
D*	Quando l'oncologo prescrive a scopo terapeutico un test per l'identificazione del fenotipo tumorale con difetto MMR, non dovrebbe ignorare le implicazioni di tale difetto per la diagnosi di SPE-CCR, inviando il paziente in consulenza genetica	Positiva forte
D	L'oncologo dovrebbe proporre ai pazienti con diagnosi di SPE-CCR misure di follow-up/prevenzione diverse rispetto ai pazienti con cancro sporadico (Tabella 4) (33)	Positiva debole

*Opinione espressa dal panel

3. Gruppo multidisciplinare

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Il percorso di diagnosi e cura va idealmente pianificato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare che comprenda tutte le figure coinvolte nel percorso. Le decisioni prese devono essere verbalizzate e archiviate (4, 56, 57)	Positiva forte
D	Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. (4, 56, 57)	Positiva forte
D	Terminata la fase diagnostico-terapeutica deve essere fornita documentazione adeguata al paziente, al MMG ed ai servizi di supporto e deve essere esplicitato lo schema di follow-up. (4, 56, 57)	Positiva forte
D	La qualità del trattamento migliora con l'aumentare del numero di pazienti gestiti. Un gruppo multidisciplinare ottimale dovrebbe trattare almeno 50 casi all'anno. Strutture con casistiche inferiori dovrebbero avere un rapporto di collaborazione sistematica con strutture di riferimento. (4)	Positiva forte

4. Diagnosi

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel sospetto di neoplasia del colon-retto i pazienti devono essere sottoposti a colonscopia totale. (58, 59)	Positiva forte
D	In caso di stenosi che renda impossibile la colonscopia totale questa deve essere prevista entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico. (58, 59)	Positiva forte
D	Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale occorre far seguire all'esame endoscopico un RX clisma a doppio contrasto o una colonscopia virtuale a completamento dell'indagine (58, 59)	Positiva forte
D	Ogni Servizio di Endoscopia dovrebbe attivare un processo di "audit" sui principali indicatori di processo, come ad esempio il raggiungimento del cieco e l'insorgenza di complicanze. (58, 59)	Positiva debole
D	Nelle neoformazioni del retto devono essere valutati la distanza della neoformazione dal margine anale o dall'apparato sfinteriale, l'estensione longitudinale e circonferenziale, il grado di fissità. (58, 59)	Positiva forte
D	Per le neoformazioni rettali la diagnosi istologica pretrattamento è obbligatoria. (60)	Positiva forte

5. Valutazione pretrattamento

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Per le lesioni iniziali (cT1-2) è sufficiente l'esecuzione di una ecografia transrettale o di ecoendoscopia e di una TAC spirale pelvica. (60, 61)	Positiva debole
D	Per le lesioni localmente avanzate (cT3-4) del retto medio e basso è raccomandabile la RMN. (60, 61)	Positiva debole
Tumori del colon		
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TAC (60)	Positiva forte
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata almeno con una Rx Torace o preferenzialmente con una TAC torace. (60)	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (60)	Negativa debole
D	La PET può essere considerata in caso di lesioni metastatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica. (60)	Positiva debole
Tumori del retto		
D	Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TAC. (61)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	La presenza di metastasi polmonari va indagata con una TAC torace, indispensabile nella stadiazione dei tumori del retto medio o inferiore. (61)	Positiva forte
D	Non vi è indicazione all'uso routinario della scintigrafia ossea e della PET. (61)	Negativa debole
Marcatori tumorali		
D	La determinazione del CEA va effettuata al momento della diagnosi. (62)	Positiva forte

6. Chirurgia

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.	Positiva debole
A	La preparazione intestinale meccanica può essere utile nella chirurgia coloretale. Il non impiegarla è riconosciuto come accettabile in chirurgia open. (65)	Positiva debole
B	In assenza di specifiche controindicazioni, si raccomanda di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare come profilassi della TVP-EP. (66)	Positiva debole
D	Per la profilassi antibiotica preintervento si raccomanda l'impiego di una cefalosporina di II generazione, attiva anche su germi anerobi o di associazione di amino glicosidico e metronidazolo, somministrati in dose unica subito prima dell'inizio dell'intervento. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione dell'intervento. (63)	Positiva debole
D*	Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia	Positiva forte
D	E' raccomandato che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza. (73)	Positiva forte
D	Il tumore deve essere rimosso integro con una sezione ad almeno 2 cm dai margini macroscopici prossimale e distale del tumore. Il peduncolo vascolare deve essere legato alla sua origine. (67, 68)	Positiva forte
D	Nel III inferiore del retto dopo radiochemioterapia neoadiuvante può essere accettabile un margine di 1 cm di resezione distale. (67, 68)	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D	Nelle neoplasie del retto medio-basso l'escissione totale del mesoretto (TME) è da considerarsi la tecnica standard. (69, 70)	Positiva forte
D	Deve essere eseguita la dissezione linfonodale regionale, fino all'origine del vaso arterioso primario. (71)	Positiva forte
D*	La radicalità della resezione deve essere confermata sia dall'assenza di residui evidenti macroscopicamente che dal successivo esame istologico (margini liberi da neoplasia).	Positiva forte
A	La chirurgia laparoscopica nel carcinoma del colon rappresenta una corretta alternativa alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura. (72)	Positiva forte
D	Adenomi con focolaio di cancerizzazione ben differenziato, che non presenti invasione vascolare, linfatica e con margine indenne, possono ritenersi trattati radicalmente con la sola escissione endoscopica. (74, 75)	Positiva debole
D*	Il chirurgo deve riportare nella descrizione dell'intervento la sede intra o extra peritoneale del margine inferiore del tumore.	Positiva forte
D*	La confezione di una stomia temporanea è sempre consigliata nelle anastomosi colo-anali e coloretali basse con escissione totale del mesoretto (TME).	Positiva forte
C	Nei tumori del retto medio-inferiore deve essere eseguita una TME, mentre nei tumori del III superiore il mesoretto va asportato sino a 5 cm distalmente al tumore; i nervi e plessi autonomici devono essere conservati. (69, 70, 77)	Positiva forte
B	Il margine circonfrenziale deve essere libero da tumore per almeno 1 mm. (79)	Positiva forte
D	Per i tumori del retto basso in relazione al grado di risposta ottenuto dopo il trattamento preoperatorio il margine distale di resezione può essere inferiore ai 2 cm. Deve essere comunque eseguita una escissione del mesoretto completa. (67, 68)	Positiva debole

*opinione espressa dal panel

7. Anatomia patologica

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	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, circonfrenziale e mesocolico), numero di linfonodi esaminati (almeno 12, tranne nei pz trattati con CTRT neoadiuvante) e numero di linfonodi metastatici.	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Nei tumori del retto deve essere indicata anche l'integrità della fascia mesorettale e la distanza del margine di resezione radiale.	Positiva forte
D*	Nei pazienti trattati con terapia neo-adiuvante dovrebbe essere riportato il grado di regressione tumorale (TRG).	Positiva forte

*opinione espressa dal panel

8. Terapia adiuvante

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Tumori del colon		
D*	L'uso della chemioterapia adiuvante sistemica non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
B	L'indicazione alla chemioterapia adiuvante nel carcinoma del colon nello stadio II è tuttora controversa. (105-109)	Positiva debole
A	Ai pazienti in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli (occlusione, perforazione, T4, G3-4, inadeguato numero di linfonodi esaminati, invasione vascolare e/o linfatica e/o perineurale) è corretto proporre una terapia adiuvante anche al di fuori di studi controllati (fluoropirimidine +/- oxaliplatino). (108)	Positiva debole
A	Tutti i pazienti in stadio III (ogni T, N1-2, M0) sono candidati a chemioterapia adiuvante che deve essere iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (111-119)	Positiva forte
A	I regimi di prima scelta negli stadi III sono lo schema FOLFOX (infusionale), lo schema XELOX(capecitabina). In pazienti con buona prognosi e/o con ridotto performance status sono valide alternative: Capecitabina, 5Fluorouracile+acido folinico in regime infusionale e bolo. La durata ottimale del trattamento è di 6 mesi. (111-119)	Positiva forte
A	Non devono essere impiegati in terapia adiuvante farmaci biologici al di fuori di studi clinici. (124-126)	Negativa forte
A	La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale. (127)	Positiva forte
Tumori del retto		
D*	L'uso della chemioradioterapia, della chemioterapia adiuvante sistemica e della radioterapia non è indicato nello stadio I.	Negativa forte
A	Il trattamento preoperatorio è da considerarsi standard in tutti gli stadi cT3-4 e/o N+ (vedi capitolo successivo).	Positiva forte
B	I pazienti in stadio II - III che non abbiano effettuato trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante. (135-139)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il trattamento adiuvante combinato chemio-radioterapico dovrebbe comprendere 2 mesi con 5-fluorouracile, preferibilmente infusionale e acido folinico o capecitabina (preferita) seguiti dal trattamento concomitante con la stessa fluoropirimidina e radioterapia e da ulteriori due mesi della stessa chemioterapia sequenziale (135-139)	Positiva forte
B	In pazienti con linfonodi positivi l'oxaliplatino può essere impiegato in associazione alle fluoropirimidine (XELOX o FOLFOX) (117-120)	Positiva debole

*opinione espressa dal panel

9. Terapia neoadiuvante

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La radioterapia pre-operatoria associata a chemioterapia concomitante è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto extraperitoneale localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2). (138, 139, 142)	Positiva forte
B	LA RT short-course può essere impiegata in alternativa in presenza di comorbidità che controindichino un trattamento CRTT convenzionale o qualora sussistano motivi clinici per accorciare la durata del trattamento, limitatamente ai tumori del retto medio e con minima infiltrazione del grasso perirettale (fascia mesorettale e preservazione sfinteriale non a rischio) e nelle neoplasie/metastasi sincrone. (144, 146, 147)	Positiva debole
A	L'associazione tra polichemioterapia e radioterapia non deve essere impiegata nella pratica clinica. (141, 148)	Negativa forte
D*	Il programma di trattamento integrato per il carcinoma del retto localmente avanzato dovrebbe comprendere una componente chemioterapica per una durata complessiva di 6 mesi. Il trattamento post operatorio deve comunque essere modulato sulla base della risposta al trattamento preoperatorio	Positiva debole
D*	In pazienti con assente o scarsa risposta alla terapia neoadiuvante dovrebbe essere considerato un trattamento con oxaliplatino e fluoropirimidina. Se pCR o ypT1-2N0 e' possibile valutare eventuale chemioterapia adiuvante con sola fluoropirimidina	Positiva debole
D*	I casi di carcinoma del retto candidati a resezione addomino-perineale devono essere valutati per un eventuale trattamento preoperatorio e rivalutati con RM dopo 6-8 settimane dalla radioterapia al fine della conservazione dello sfintere.	Positiva forte
D*	L'impiego del boost simultaneo richiede l'utilizzo di tecniche di modulazione di intensità e necessita comunque di ulteriori validazioni prima di ipotizzare un impiego nella pratica clinica	Negativa debole

*opinione espressa dal panel

10. follow-up e survivorship

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il follow-up nel carcinoma coloretale comporta un beneficio in termini di sopravvivenza.	Positiva forte
D*	ESAME CLINICO: ogni 4-6 mesi per i primi tre anni (compresa l'esplorazione rettale dell'anastomosi per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).	Positiva forte
D*	Se CEA elevato alla diagnosi ripetere dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione.	Positiva forte
D*	CEA: ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colon indenne" la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.	Positiva forte
D*	SIGMOIDOSCOPIA: nel carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirla ogni sei mesi per i primi due anni.	Positiva debole
D*	TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici.	Positiva debole
D*	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda soli esami endoscopici in accordo a quanto sopra specificato.	Positiva debole
D*	Nei pazienti sottoposti a metastasectomia TAC TORACE ADDOME con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole
D*	TAC o RMN PELVICA: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.	Positiva debole
D*	Rx TORACE: non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.	Negativa debole
D*	PET FDG: non vi è indicazione all'uso routinario di tali esami.	Negativa forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	Promuovere lo sviluppo di strumenti che integrino il follow-up con il monitoraggio e la gestione degli effetti collaterali tardivi e delle problematiche di tipo psicologico e sociale che possono emergere alla fine del percorso di cura.	Positiva debole
D*	Rispettare i programmi di screening attuati nella popolazione generale (neoplasia della mammella, della prostata, della cervice uterina e (secondo) tumore del colon-retto).	Positiva debole
D*	Integrare il Medico di Medicina Generale nel programma di follow-up con specifico coinvolgimento nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali di paziente e dei familiari.	Positiva debole

*opinione espressa dal panel

11. Trattamento della malattia avanzata

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
C	Al momento di intraprendere un trattamento per la malattia metastatica deve essere effettuata la valutazione dello stato mutazionale di RAS. (236)	Positiva forte
D*	Prima di intraprendere un trattamento è preferibile determinare lo stato mutazionale di BRAF.	Positiva debole
A	Le associazioni di 5-FU (preferibilmente somministrato per via infusionale) e acido folinico con oxaliplatino e/o irinotecan sono da impiegare in tutti i pazienti in condizioni di essere trattati con una polichemioterapia (preferibilmente in associazione con anticorpo monoclonale anti-VEGF o anti-EGFR). In alternativa il farmaco di scelta è la fluoropirimidina in monoterapia ± bevacizumab (203-214, 231-233, 241, 247, 248)	Positiva forte
A	Le fluoropirimidine orali (capecitabina) possono sostituire la monoterapia con 5FU + acido folinico. Quando è indicata una monochemioterapia, capecitabina rappresenta la prima scelta, preferibilmente in associazione a bevacizumab. (213, 214)	Positiva forte
A	Allo stato attuale l'uso della capecitabina in combinazione con Oxaliplatino può sostituire i regimi infusionali (197-199). La sua associazione con irinotecan deve essere impiegata, con attenzione agli effetti collaterali e solo nei pazienti in cui esistano controindicazioni all'impiego di regimi infusionali con 5FU (200, 201).	Positiva forte
A	In assenza di controindicazioni, Bevacizumab (anti-VEGF) può essere impiegato in associazione alla chemioterapia di prima linea (208-214, 247, 248).	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	In assenza di controindicazioni, Bevacizumab può essere impiegato inoltre in seconda linea nei pazienti che non lo abbiano impiegato in prima linea. (220)	Positiva forte
B	La prosecuzione del bevacizumab oltre la progressione in associazione con una terapia citotossica non cross-resistente può rappresentare un'opzione di trattamento (223, 224).	Positiva debole
A	Nei pazienti in buone condizioni generali in progressione di malattia dopo un precedente trattamento chemioterapico deve essere sempre preso in considerazione un trattamento di seconda linea. In diversi casi può essere ipotizzato anche un trattamento di terza e quarta linea. (252, 253)	Positiva forte
A	Cetuximab (anti-EGFR) può essere impiegato in pazienti RAS non mutato (WT), in associazione a regimi con irinotecano (indipendentemente dalla linea) o in monoterapia in linee successive di trattamento (227, 231).	Positiva forte
B	Cetuximab può essere usato con oxaliplatino in prima linea. Qualora si opti per l'associazione Cetuximab + chemioterapia a base di Oxaliplatino sarebbe opportuno utilizzare fluoropirimidina infusione senza il bolo (233-235)	Positiva forte
A	Panitumumab (anti-EGF-R) può essere impiegato in monoterapia in pazienti RAS non mutato (WT) sottoposti a precedenti trattamenti chemioterapici che non abbiano precedentemente impiegato Cetuximab, o che lo abbiano sospeso, in assenza di progressione, per reazione infusione. (228)	Positiva forte
A	Nei pazienti RAS WT il panitumumab può essere usato con FOLFOX in I linea. (232) e con FOLFIRI in II linea (239).	Positiva forte
A	L'associazione in II linea di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con combinazione a base di oxaliplatino +/- biologico può rappresentare un'opzione terapeutica.. (225)	Positiva debole
B	In caso di malattia a lenta evolutività può essere considerato anche l'impiego di una strategia sequenziale meno aggressiva. (203,204)	Positiva debole
B	In caso di malattia BRAF mutata dovrebbe essere considerata una combinazione comprendente tre chemioterapici, FOLFOXIRI, più bevacizumab (249)	Positiva forte
B	Al fine di ridurre la tossicità delle combinazioni di 5-fluorouracile e altri chemioterapici può essere attuata una strategia di cura che preveda un'interruzione temporanea del trattamento ("stop and go") o un trattamento meno intensivo. (256-258)	Positiva debole
B	Nei pazienti che sono stati sottoposti a tutti i trattamenti citotossici e biologici standard può essere considerato l'uso del regorafenib. (254)	Positiva debole

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Chemioterapia nel paziente anziano		
B	E' consigliabile promuovere la valutazione funzionale , prima di ogni trattamento chemioterapico sia in fase adiuvante sia in fase avanzato. Un pre-screening con strumenti rapidi (scheda G8) favorisce l'individuazione di soli pazienti indagabili con CGA (Comprehensive Geriatric Assessment)	Positiva forte
A	Nello stadio III e' consigliabile un trattamento adiuvante a base di oxaliplatino (FOLFOX/XELOX), salvo nei casi di pazienti vulnerabili (266)	Positiva forte
Trattamento chirurgico della malattia avanzata		
D*	La tempistica e il tipo di intervento chirurgico nei pazienti con primitivo in sede e malattia metastatica sincrona dipende da molti fattori, incluse le condizioni generali del paziente, l'estensione della malattia metastatica e la sintomaticità legata al tumore primitivo. Si raccomanda pertanto una valutazione multidisciplinare per valutare le strategie adeguate.	Positiva forte
D*	Nei pazienti con tumore del retto sintomatico e malattia metastatica sincrona può essere considerata l'associazione di polichemioterapia e radioterapia.	Positiva debole
D	La resezione chirurgica di metastasi del fegato può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi. (280)	Positiva forte
D*	Il numero di metastasi epatiche asportate non si correla a prognosi più sfavorevole, se l'intervento è eseguito da chirurgo esperto.	Positiva debole
D*	La resezione chirurgica di metastasi del fegato borderline resectable essere considerata dopo downsizing ottenuto con trattamento chemioterapico.	Positiva forte
D	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 (282). 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 (283).	Positiva forte
D	Qualora la combinazione impiegata in terapia neo-adiuvante comprenda Bevacizumab tale farmaco deve essere sospeso 5-6 settimane prima della resezione.	Positiva forte
B	In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio. (278, 279)	Positiva debole
D	La resezione chirurgica di metastasi polmonari può essere curativa in pazienti selezionati purché i margini di resezione siano negativi. (284)	Positiva forte

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Terapie locoregionali		
D*	La termoablazione con radiofrequenze deve essere limitata a casi selezionati e non può essere sostitutiva della chirurgia e/o della chemioterapia.	Positiva debole
D*	La radioterapia risulta efficace nelle lesioni ossee metastatiche.	Positiva forte
D*	La radioterapia può essere utilizzata con intento citoreducente o palliativo nelle recidive pelviche o in pazienti inoperabili non metastatici.	Positiva debole

*opinione espressa dal panel

15. Bibliografia

1. Austoker J, Giordano L, Hewitson P, Villain P. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Communication. *Endoscopy* 44 Suppl 3: SE164-185.
2. Paschali AA, Hadjulis M, Papadimitriou A, Karademas EC. Patient and physician reports of the information provided about illness and treatment: what matters for patients' adaptation to cancer during treatment? *Psychooncology* 2015.
3. Lansdorp-Vogelaar I, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Introduction. *Endoscopy* 44 Suppl 3: SE15-30.
4. Steele RJ, Rey JF, Lambert R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Professional requirements and training. *Endoscopy* 44 Suppl 3: SE106-115.
5. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale--Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-560.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-160.
7. 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* 375: 1624-1633.
8. 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* 103: 1310-1322.
9. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E, Bretthauer M. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
10. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 366: 2345-2357.
11. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-1371.
12. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
13. Kronborg O, Fenger C, Olsen J et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
14. Kewenter J, Brevinge H, Engaras B et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 468-473.
15. Osservatorio nazionale screening: www.osservatorionazionale screening.it.
16. Gruppo Italiano Screening ColoRettale: www.giscor.it.
17. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.
18. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001216.

19. Castells A, Bessa X, Quintero E et al. Risk of advanced proximal neoplasms according to distal colorectal findings: comparison of sigmoidoscopy-based strategies. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 878-886.
20. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624-1633.
21. Hoff G, Grotmol T, Skovlund E et al. Risk of colorectal cancer seven years after flexible sigmoidoscopy screening: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: b1846.
22. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1310-1322.
23. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2345-2357.
24. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS et al. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001352.
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: 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* 9: e1001352.
27. Loberg M, Kalager M, Holme O et al. Long-term colorectal-cancer mortality after adenoma removal. *N Engl J Med* 2014; 371: 799-807.
28. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
29. Dickinson BT, Kisiel J, Ahlquist DA, Grady WM. Molecular markers for colorectal cancer screening. *Gut* 2015.
30. Pickhardt PJ. CT colonography for population screening: ready for prime time? *Dig Dis Sci* 2015; 60: 647-659.
31. Colonoscopy After Polypectomy. Colonoscopy Surveillance After Screening and Polypectomy. American Gastroenterological Association Guidelines-Colorectal Cancer, www.gastro.org/guidelines (2012).
32. Managing CRC Risk.Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease, Diagnosis and Management. American Gastroenterological Association Guidelines-IBD; www.gastro.org/guidelines (2014).
33. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33: 209-217.
34. Engel C, Loeffler M, Steinke V et al. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4409-4415.
35. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713-1718.
36. guidelines N. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal , V 1/2015
37. Syngal S, Brand RE, Church JM et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262; quiz 263.
38. Vasen HF, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12: 88-97.
39. Genetics of Colorectal Cancer, PDQ NCI 2015.
40. Zon RT, Goss E, Vogel VG et al. American Society of Clinical Oncology policy statement: the role of the oncologist in cancer prevention and risk assessment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 986-993.
41. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214-218.
42. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 308: 485-492.
43. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268.
44. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555-1565.
45. Heald B, Plesec T, Liu X et al. Implementation of universal microsatellite instability and immunohistochemistry screening for diagnosing lynch syndrome in a large academic medical center. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1336-1340.
46. Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2554-2562.
47. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.

48. Jarvinen HJ, Renkonen-Sinisalo L, Aktan-Collan K et al. Ten years after mutation testing for Lynch syndrome: cancer incidence and outcome in mutation-positive and mutation-negative family members. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4793-4797.
49. 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* 14: 152-162.
50. 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* 32: 833-840.
51. ten Broeke SW, Brohet RM, Tops CM et al. Lynch syndrome caused by germline PMS2 mutations: delineating the cancer risk. *J Clin Oncol* 33: 319-325.
52. 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* 16: 1331-1339.
53. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1159-1179.
54. Wood ME, Kadlubek P, Pham TH et al. Quality of cancer family history and referral for genetic counseling and testing among oncology practices: a pilot test of quality measures as part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. *J Clin Oncol* 2014; 32: 824-829.
55. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
56. Borrás JM, Albrecht T, Audisio R et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer* 50: 475-480.
57. 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* 344: e2718.
58. Byers T, Levin B, Rothenberger D et al. American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: update 1997. American Cancer Society Detection and Treatment Advisory Group on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 154-160.
59. Desch CE, Benson AB, 3rd, Smith TJ et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312.
60. 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* 23: 2479-2516.
61. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K et al. The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007. *Ann Oncol* 2008; 19 Suppl 6: vi1-8.
62. Bast RC, Jr., Ravdin P, Hayes DF et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-1878.
63. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R))) Society recommendations. *World J Surg* 37: 259-284.
64. 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* 26: 442-450.
65. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* CD001544.
66. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993; 341: 259-265.
67. Andreola S, Leo E, Belli F et al. Adenocarcinoma of the lower third of the rectum surgically treated with a <10-MM distal clearance: preliminary results in 35 N0 patients. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 611-615.
68. de Haas-Kock DF, Baeten CG, Jager JJ et al. Prognostic significance of radial margins of clearance in rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 781-785.
69. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998; 133: 894-899.
70. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-1482.
71. Killeen S, Mannion M, Devaney A, Winter DC. Complete mesocolic resection and extended lymphadenectomy for colon cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*.

72. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1217-1224.
73. Di Cataldo A, Scilletta B, Latino R et al. The surgeon as a prognostic factor in the surgical treatment of rectal cancer. *Surg Oncol* 2007; 16 Suppl 1: S53-56.
74. Rosty C, Hewett DG, Brown IS et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. *J Gastroenterol* 48: 287-302.
75. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L et al. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 1979; 43: 1847-1857.
76. Touloumzidis A, Sostmann B, Hilgers N et al. Functional long-term results after rectal cancer surgery--technique of the athermal mesorectal excision. *Int J Colorectal Dis* 29: 285-292.
77. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR et al. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 124: 612-617; discussion 617-618.
78. Moore HG, Riedel E, Minsky BD et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 80-85.
79. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26: 303-312.
80. Belluco C, De Paoli A, Canzonieri V et al. Long-term outcome of patients with complete pathologic response after neoadjuvant chemoradiation for cT3 rectal cancer: implications for local excision surgical strategies. *Ann Surg Oncol* 18: 3686-3693.
81. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 11: 835-844.
82. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711-717; discussion 717-718.
83. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 29: 4633-4640.
84. Schell SR, Zlotecki RA, Mendenhall WM et al. Transanal excision of locally advanced rectal cancers downstaged using neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Am Coll Surg* 2002; 194: 584-590; discussion 590-581.
85. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg* 2001; 234: 352-358; discussion 358-359.
86. Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc* 2008; 22: 352-358.
87. de Graaf EJ, Doornebosch PG, Stassen LP et al. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 904-910.
88. Pucciarelli S, De Paoli A, Guerrieri M et al. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1349-1356.
89. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4217-4219.
90. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M et al. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1020-1026.
91. <http://www.aiom.it/area+pubblica/area+medica/prodotti+scientifici/tavoli+di+lavoro/Tavolo+di+Lavoro+AIO M+++SIAPEC/1,604,1,>
92. De Roock W, Claes B, Bernasconi D et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 11: 753-762.
93. Loupakis F, Pollina L, Stasi I et al. PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2622-2629.
94. Souglakos J, Philips J, Wang R et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009; 101: 465-472.
95. 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* 29: 1261-1270.
96. Rodrigo Dienstmann, Justin Guinney, Mauro Delorenzi et al. Colorectal Cancer Subtyping Consortium (CRCSC) identification of a consensus of molecular subtypes. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3511) 2015.
97. Cortejoso L, Lopez-Fernandez LA. Pharmacogenetic markers of toxicity for chemotherapy in colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics* 13: 1173-1191.

98. Amstutz U, Froehlich TK, Largiader CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene as a major predictor of severe 5-fluorouracil toxicity. *Pharmacogenomics* 12: 1321-1336.
99. Toffoli G, Cecchin E, Corona G et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3061-3068.
100. Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P et al. UGT1A1*28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1290-1295.
101. 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* 28: 866-871.
102. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 872-877.
103. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q et al. KRAS Codon 12 and 13 Mutations in Relation to Disease-Free Survival in BRAF-Wild-Type Stage III Colon Cancers from an Adjuvant Chemotherapy Trial (N0147 Alliance). *Clin Cancer Res.*
104. Zheng Z, Jemal A, Lin CC et al. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
105. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-3419.
106. Kohne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? Against the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 516-517.
107. Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7: 515-516.
108. van Laarhoven HW, Henselmans I, de Haes JH. To treat or not to treat: who should decide? *Oncologist* 19: 433-436.
109. 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* 31: 3656-3663.
110. 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* 28: 3219-3226.
111. Andre T, Quinaux E, Louvet C et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3732-3738.
112. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995; 345: 939-944.
113. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
114. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-1450.
115. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3553-3559.
116. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-2704.
117. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-2204.
118. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-2351.
119. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-3116.
120. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471.
121. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3456-3461.
122. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117-3125.

123. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20: 674-680.
124. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 1225-1233.
125. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 29: 11-16.
126. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 307: 1383-1393.
127. Tsai WS, Hsieh PS, Yeh CY et al. Impact of chemotherapy-related prognostic factors on long-term survival in patients with stage III colorectal cancer after curative resection. *Int J Clin Oncol* 18: 242-253.
128. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 29: 4620-4626.
129. Barrier A, Boelle PY, Roser F et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4685-4691.
130. Wang Y, Jatko T, Zhang Y et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1564-1571.
131. Phipps AI, Shi Q, Newcomb PA et al. Associations between cigarette smoking status and colon cancer prognosis among participants in North Central Cancer Treatment Group Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 31: 2016-2023.
132. 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* 119: 1528-1536.
133. Ng K, Meyerhardt JA, Chan AT et al. Aspirin and COX-2 inhibitor use in patients with stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107: 345.
134. Mohr SB, Gorham ED, Kim J et al. Could vitamin D sufficiency improve the survival of colorectal cancer patients? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 148: 239-244.
135. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE et al. Preoperative 5-FU, low-dose leucovorin, and radiation therapy for locally advanced and unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 289-295.
136. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-507.
137. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1992; 10: 549-557.
138. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625.
139. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
140. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 579-588.
141. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 29: 2773-2780.
142. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
143. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 28: 1638-1644.
144. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 30: 3827-3833.
145. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-987.
146. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.
147. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H et al. Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 169-175.
148. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 30: 4558-4565.

149. Engels B, al dPe. Preoperative radiotherapy with a simultaneous boost compared to chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer: interim analysis of a multicentric randomised trial. 56 th ASTRO Annual meeting. San Francisco 2014 2014.
150. Burbach JP, den Harder AM, Intven M et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2014; 113: 1-9.
151. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 Suppl 6: vi81-88.
152. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
153. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D et al. Adjuvant therapy in rectal cancer: analysis of stage, sex, and local control--final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1744-1750.
154. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 30: 1926-1933.
155. Bosset JF, Calais G, Mineur L et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15: 184-190.
156. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-2029.
157. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015; 16: 200-207.
158. Hong YS, Nam BH, Jung KH, JL L. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin (FL) in patients with locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy followed by surgery: A randomized phase II study (The ADORE). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3570) ASCO 2014 2014.
159. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 29: 3163-3172.
160. Guyot F, Faivre J, Manfredi S et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 756-761.
161. Renfro LA, Grothey A, Kerr D et al. Survival following early-stage colon cancer: an ACCENT-based comparison of patients versus a matched international general population dagger. *Ann Oncol* 26: 950-958.
162. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. 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.
163. Rosen M, Chan L, Beart RW, Jr. et al. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1116-1126.
164. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
165. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-1067.
166. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 619-626.
167. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 666-669.
168. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1783-1799.
169. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Mechanisms of improved survival from intensive followup in colorectal cancer: a hypothesis. *Br J Cancer* 2005; 92: 430-433.
170. 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* 311: 263-270.
171. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS et al. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent--the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004; 13: 119-124.
172. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-182.
173. Pita Fernandez S, Alhayek Ai M, al. GMCe. Intensive follow up strategies improve outcome in non metastatic colorectal cancer patient after curative surgery: a systematic review and meta-analysis *Ann Oncol* 2015; 26: 644-656.

174. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD002200.
175. 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* 31: 4465-4470.
176. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver metastases. *Surgery* 154: 256-265.
177. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA et al. Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3671-3676.
178. Day LW, Kwon A, Inadomi JM et al. Adverse events in older patients undergoing colonoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 74: 885-896.
179. Castells A. Postoperative surveillance in nonmetastatic colorectal cancer patients: yes, but. *Ann Oncol* 2015; 26: 615-617.
180. 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* 62: 30-67.
181. Corkum M, Hayden JA, Kephart G et al. Screening for new primary cancers in cancer survivors compared to non-cancer controls: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 7: 455-463.
182. Evans HS, Moller H, Robinson D et al. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002; 50: 647-652.
183. Douillard JY, Rong A, Sidhu R. RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 369: 2159-2160.
184. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683.
185. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443-1451.
186. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085-4091.
187. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-911.
188. Ackland SP, Jones M, Tu D et al. A meta-analysis of two randomised trials of early chemotherapy in asymptomatic metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 1236-1243.
189. Ducreux M, Bouche O, Pignon JP et al. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology* 2006; 70: 222-230.
190. Maughan TS, James RD, Kerr DJ et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1555-1563.
191. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
192. Thirion P, Michiels S, Pignon JP et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3766-3775.
193. Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1994; 12: 960-969.
194. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 214-219.
195. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
196. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
197. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-2091.
198. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final

- report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4224-4230.
199. 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: 2006-2012.
 200. Fuchs CS, 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: 4779-4786.
 201. Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 689-690.
 202. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1670-1676.
 203. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 143-152.
 204. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135-142.
 205. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
 206. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16: 1311-1319.
 207. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249: 420-425.
 208. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
 209. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-2019.
 210. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-3508.
 211. Kozloff M, Yood MU, Berlin J et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870.
 212. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842-1847.
 213. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14: 1077-1085.
 214. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.
 215. Koopman M, Simkens LHJ, Ten Tije AJ, GJ C. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC): The phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 3502) ASCO 2013.
 216. Koeberle D, Betticher DC, Von Moos R, D D. 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* 31, 2013 (suppl; abstr 3503) ASCO 2013.
 217. Koopman M, Simkens L, May A, L M. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA388) ASCO 2014 2014.

218. Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmuller 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*.
219. Miles D, Harbeck N, Escudier B et al. Disease course patterns after discontinuation of bevacizumab: pooled analysis of randomized phase III trials. *J Clin Oncol* 29: 83-88.
220. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-1544.
221. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, M C. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):486 2013.
222. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326-5334.
223. 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* 14: 29-37.
224. 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 Apr;26(4):724-30 2015.
225. Van Cutsem E, Taberero 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* 30: 3499-3506.
226. Taberero J, Yoshino T, AL C, al e. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):499-508 2015.
227. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2040-2048.
228. 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: 1658-1664.
229. Amado RG, Wolf M, Peeters M et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1626-1634.
230. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 1757-1765.
231. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417.
232. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 28: 4697-4705.
233. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671.
234. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 377: 2103-2114.
235. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 30: 1755-1762.
236. Douillard JY, K O, Siena S et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer *N Engl J Med* 2013; 369:1023-1034.
237. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 1065-1075.
238. 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*.
239. 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* 28: 4706-4713.

240. Sobrero AF, 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: 2311-2319.
241. Köhne CH1, Hofheinz R, Mineur L et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Jan;138(1):65-72. 2012.
242. Ye LC, Liu TS, Ren L et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 31: 1931-1938.
243. Stintzing S, Jung A, Rossius L, DP M. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *EJC ECCO* 2013.
244. Stintzing, Modest, Fischer. Independent radiological evaluation of objective response rate, early tumour shrinkage, and depth of response in the FIRE-3 study: Analysis in the final RAS evaluable population. *ESMO* 2014.
245. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, F I. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3) ASCO 2014 2014.
246. Lenz, Niedzwiecki D, Innocenti. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of FOLFIRI or mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses in untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *ESMO* 2014.
247. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-1618.
248. Loupakis F, Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *ASCO* 2015.
249. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50: 57-63.
250. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Ann Oncol* 2008; 19: 734-738.
251. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 672-680.
252. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-237.
253. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441-9442.
254. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 303-312.
255. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-1919.
256. Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
257. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-5733.
258. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: Towards a definition. *Eur J Cancer*.
259. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendationsdagger. *Ann Oncol* 2015; 26: 288-300.
260. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-1097.
261. Haller D, M. OC. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: A pooled analysis of individual patient data from four randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2012;30. abstr. 3522.

262. Hung A, Mullins CD. Relative effectiveness and safety of chemotherapy in elderly and nonelderly patients with stage III colon cancer: a systematic review. *Oncologist* 18: 54-63.
263. 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* 29: 3768-3774.
264. 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* 29: 3255-3262.
265. 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* 31: 2600-2606.
266. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26: 715-724.
267. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-4106.
268. 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* 78: 329-339.
269. 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* 136: 737-743.
270. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G et al. Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy. *Oncologist* 16: 228-238.
271. Adam R, Frilling A, Elias D et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg* 97: 366-376.
272. de Liguori Carino N, van Leeuwen BL, Ghaneh P et al. Liver resection for colorectal liver metastases in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 273-278.
273. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B et al. Surgery after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases is safe and feasible in elderly patients. *J Surg Oncol* 2009; 100: 364-371.
274. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I. *Cancer J* 2005; 11: 449-460.
275. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1684-1688.
276. Lee WS, Yun SH, Chun HK et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 699-704.
277. Poultsides GA, Servais EL, Saltz LB et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3379-3384.
278. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
279. Nordlinger B, Sorbye H, B G. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl): abstr 3508.
280. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-4580.
281. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009; 20: 985-992.
282. 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.
283. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945.
284. Hishida T, Okumura T, Boku N, Y O. Surgical outcome for pulmonary metastasis of colorectal cancer in the modern chemotherapy era: Results of a retrospective Japanese multicenter study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3528) ASCO 2014 2014.
285. Parks R, Gonen M, Kemeny N et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 753-761; discussion 761-753.
286. Mityr E, Fields AL, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-4911.

287. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1964-1970.
288. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 103: 324-331.
289. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681-685.
290. Cavaliere F, Valle M, De Simone M et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo* 2006; 20: 747-750.
291. Quenet F, Goere D, Mehta SS et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 254: 294-301.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

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

Settings: dMMR/MSI

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5FU based chemotherapy	Observation	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Hutchins (non riportato)												
												CRITICAL
Overall Survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	no serious risk of bias	no serious inconsistency	Serious ¹	serious ²	None	10/55 (18.2%) ⁴	4/47 (8.5%) ⁴	HR 2.95 (1.02 a 8.54)	15 more per 100 (from 0 more to 45 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{1,3}	no serious imprecision	None	5/81 (6.2%) ⁴	1/8 (12.5%) ⁴	HR 0.29 (0.06 to 1.42) ⁷	9 fewer per 100 (from 12 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Recurrence Free survival - Hutchins (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	serious ^{5,6}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision ²	None	2/89 (2.2%)	4/78 (5.1%)	HR 0.45 (0.09 a 2.23)	3 fewer per 100 (from 5 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Recurrence Free survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	Randomised trial	serious ^{5,6}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision ²	None	11/55 (20%) ⁴	5/47 (10.6%) ⁴	HR 2.30 (0.84 a 6.24)	12 more per 100 (from 2 fewer to 40 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Disease-free survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none	8/81 (9.9%) ⁴	2/8 (25%) ⁴	HR 0.28 (0.08 to 1.01) ⁸	17 fewer per 100 (from 23 fewer to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

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

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

³ Patients in stage II-IV

⁴ estimation based on variance of HR

⁵ operative bias due to lack of blinding

⁶ Estimation based on interim analysis (random high?)

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

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

Author(s): MC, IM

Date: 20124-08-27

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

Settings: pMMR

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5FU based chemotherapy	Observation	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Hutchins (not reported)												
												CRITICAL
Overall Survival – Sargent (not reported)												
												CRITICAL
Overall survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none			-. ³		⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Recurrence Free survival - Hutchins (follow-up median 12 years)												
1	randomised trials	serious ^{4,5}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision	none	24/222 (10.8%)	25/247 (10.1%)	HR 1.07 (0.61 a 1.87)	1 in più per 100 (da 4 in meno a 8 in più)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Recurrence Free survival – Sargent (follow-up median 12 years)												
1	randomised trials	serious ^{4,5}	no serious inconsistency	Serious ¹	no serious imprecision	none	47/214 (22%) ⁶	55/214 (25.7%) ⁶	HR 0.84 (0.57 a 1.24)	4 in meno per 100 (da 10 in meno a 5 in più)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
Disease-free survival - Hong 2012 (follow-up median 42 months)												
1	randomised trials	Serious ⁴	no serious inconsistency	very serious ^{1,2}	no serious imprecision	none	54/791 (6.8%) ⁶	40/67 (59.7%) ⁶	HR 0.74 (0.49 to 1.1) ⁷	11 fewer per 100 (from 24 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT

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

² Patients in stage II-IV

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

⁴ operative bias due to lack of blinding

⁵ Estimation based on interim analysis (random high?)

⁶ estimation based on variance of HR

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

Author(s): MC, IM

Date: 2014-08-20

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

Settings:

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemotherapy after progression of disease	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall survival - JCO 1992 (follow-up 12 months¹)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none	41/92 (44.6%)	56/90 (62.2%)	HR 0.78 (0.57 to 1.09)	9 fewer per 100 (from 20 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
Overall survival - Price 2012												
1	observational studies ^{4,5}	no serious risk of bias	no serious inconsistency	very serious ^{2,3,6}	no serious imprecision ⁷	none	- ⁸				⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - JCO 1992 (follow-up 12 months¹)												
1 ⁹	randomised trials	serious ¹⁰	no serious inconsistency	very serious ^{2,3}	no serious imprecision	none					⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Progression-free survival - Price 2012 - not measured												
												CRITICAL
Quality of life - JCO 1992 - not measured												
												CRITICAL
Quality of life - Price 2012 - not measured												
												CRITICAL

¹ minimum observation follow-up

² Patients without instrumental evidence of progression and chemo-naive

³ Treatment schedule no more used in clinical practice

⁴ case series

⁵ The South Australian Registry of mCRC was reviewed

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

⁷ not assessable

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

⁹ data not usable

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

Author(s): MC, IM

Date: 2015-06-22

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

Settings:

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

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Maintenance therapy with bevacizumab and fluoropyrimidine	No maintenance therapy	Relative (95% CI)	Absolute		
Overall Survival - Simkens 2015 (follow-up median 48 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	229/278 (82.4%)	239/279 (85.7%)	HR 0.89 (0.73 to 1.07)	3 fewer per 100 (from 10 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival - Simkens 2015 (follow-up median 48 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	220/278 (79.1%)	270/279 (96.8%)	HR 0.43 (0.36 to 0.52)	20 fewer per 100 (from 14 fewer to 26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Overall Survival - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	99/131 (75.6%)	98/131 (74.8%)	HR 0.83 (0.63 to 1.1)	7 fewer per 100 (from 17 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Progression-free Survival - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	120/131 (91.6%) ³	129/131 (98.5%) ³	HR 0.75 (0.59 to 0.97)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to 7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Haetological toxicity - Haemorrhage - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Haetological toxicity - Haemorrhage - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	0/131 (0%)	0/131 (0%)	-	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Haetological toxicity - Thrombosis - Simkens 2015 - not reported												
												IMPORTANT
Haetological toxicity - Thrombosis - Koeberle 2015 (follow-up median 36.7 months; assessed with: CTC-NCI version 3)												
1	randomised trials	no serious risk of bias ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁴	none	2/131 (1.5%)	0/131 (0%)	RR 4 (0.18 to 87.87)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

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

¹ The confidence interval is wide and include the non-effect

² It was not possible to judge all the risks of bias because authors did not report them

³ Number of events calculated on the basis of HR variance

⁴ We decided to not downgrade for imprecision due to the small number of events

⁵ Authors stated that this result is well below the threshold of ten points that is deemed to be clinically relevant