



# ADDENDUM Linee guida TUMORI DEL COLON

Edizione 2022

In collaborazione con



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



**Società Italiana  
di Chirurgia**

Ente Morale - Fondata nel 1882



SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA  
ONCOLOGICA  
ESSO AFFILIATED



**SIMG**

SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 5 marzo 2020**

**Aggiornamento 17 novembre 2021**

**Addendum pubblicato 10 febbraio 2023**

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

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

---

<b>Gruppo Metodologico</b>	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS -ricerca bibliografica
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze
	Marta Monteforte	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle evidenze

---

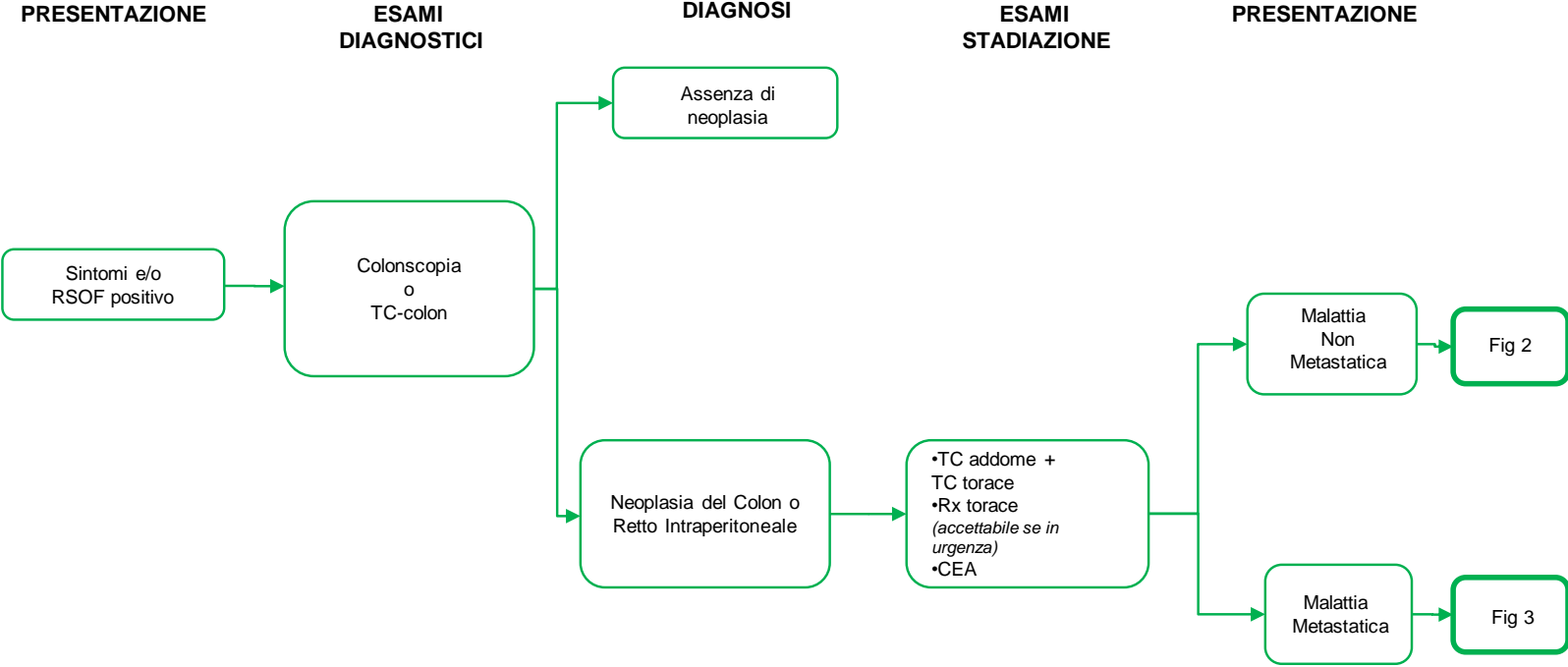
**Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG**

**Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida**



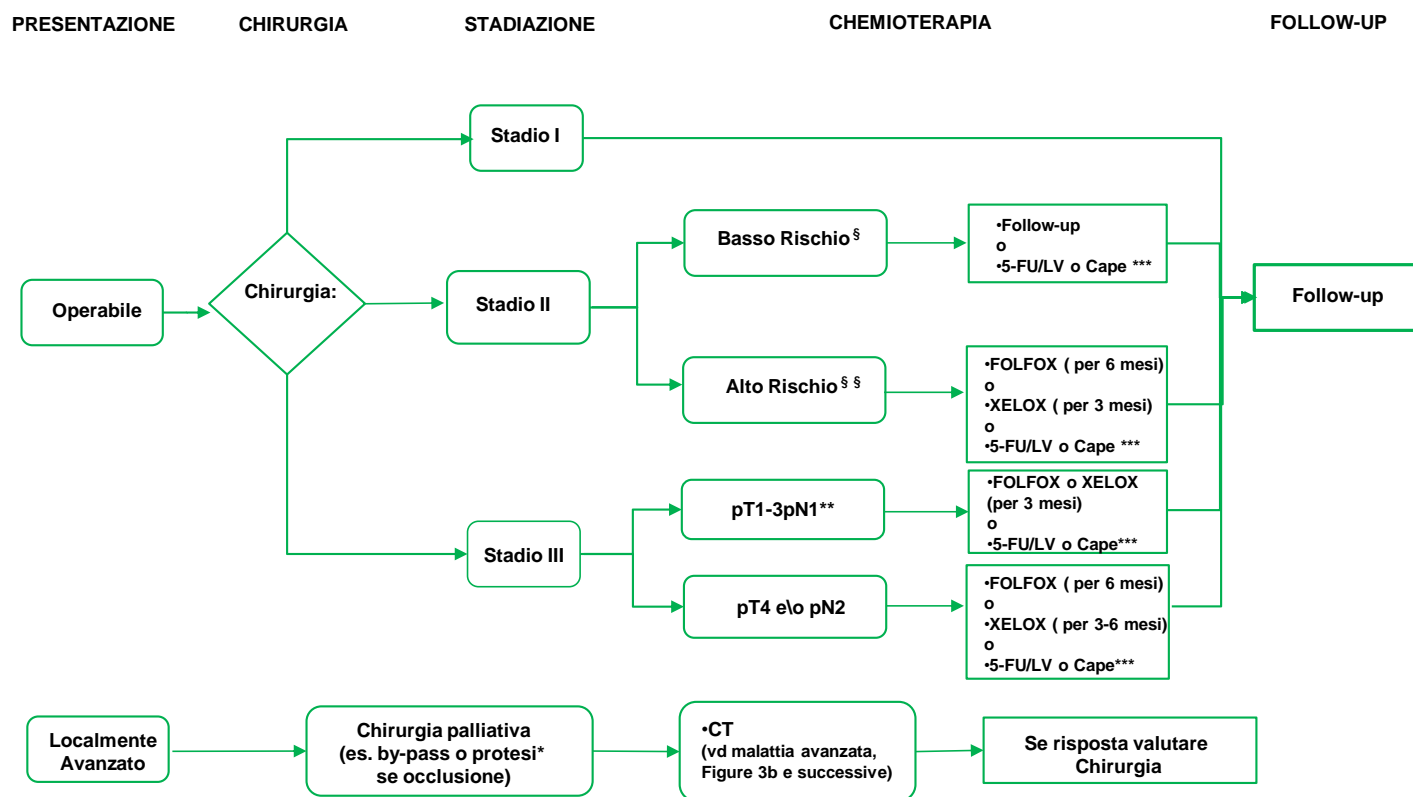
1. Figure

Figura 1: Diagnosi e Stadiazione



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

Figura 2: Malattia non Metastatica



NB. Si raccomanda l'analisi dei polimorfismi DPYD prima di intraprendere trattamenti contenenti fluoropirimidine

\*Sconsigliato bevacizumab se protesi

\*\*Senza altri fattori di rischio.

\*\*\* durata: 6 mesi

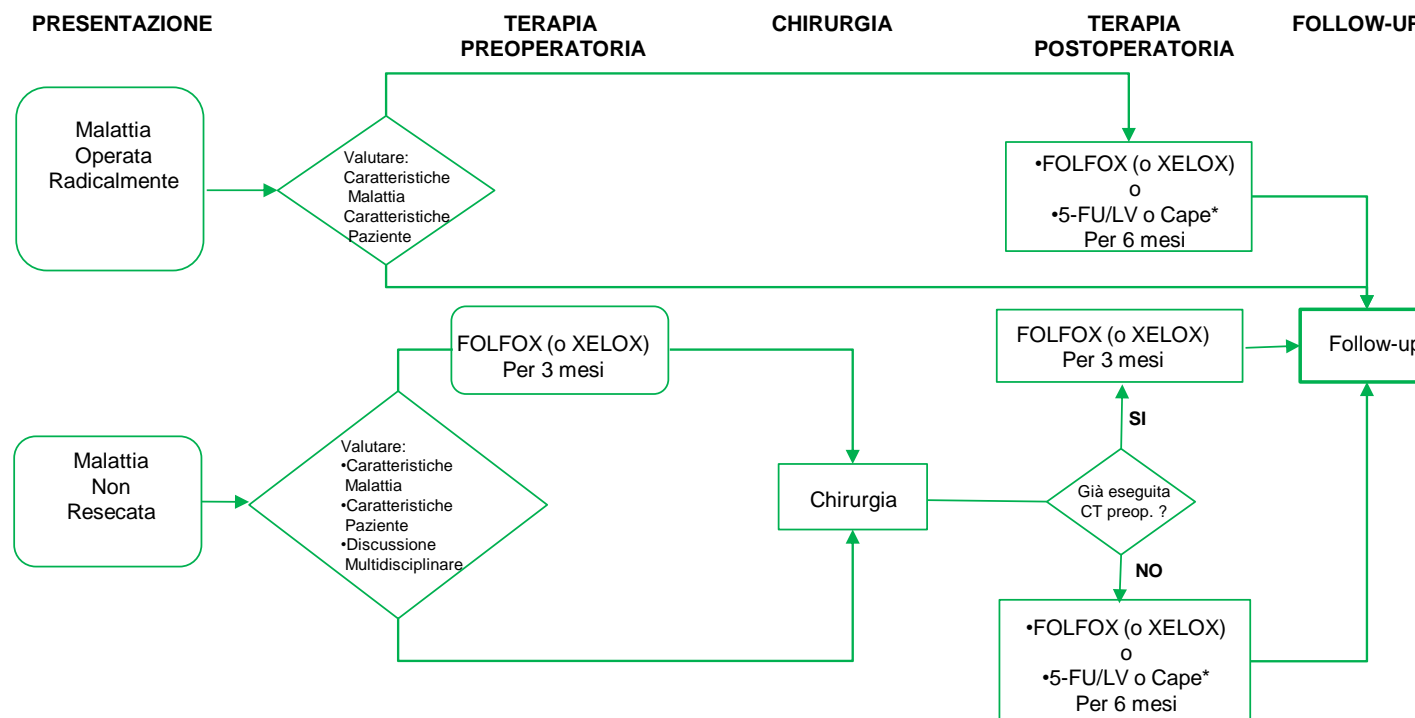
§ Basso rischio: consigliabile valutazione instabilità dei microsatteliti

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

Adottare particolare cautela nei pazienti over 70-75aa, dove l'aggiunta dell'oxaliplatino mostra un benefico ridotto.



Figura 3a: Malattia Metastatica Resecabile

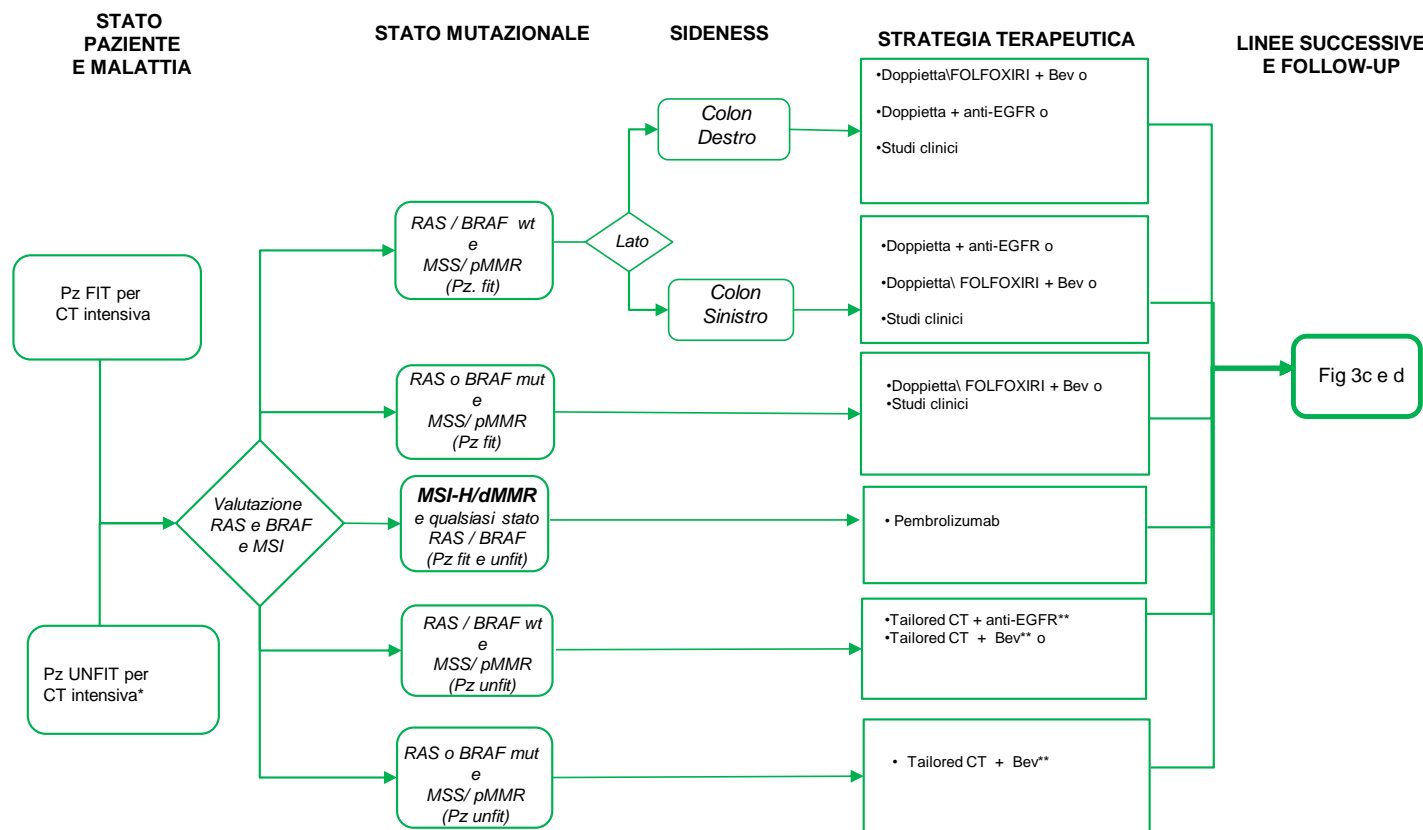


NB. Si raccomanda l'analisi dei polimorfismi DPYD prima di intraprendere trattamenti contenenti fluoropirimidine

\* Pz unfit per terapia di combinazione

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

**Figura 3b: Malattia Metastatica**



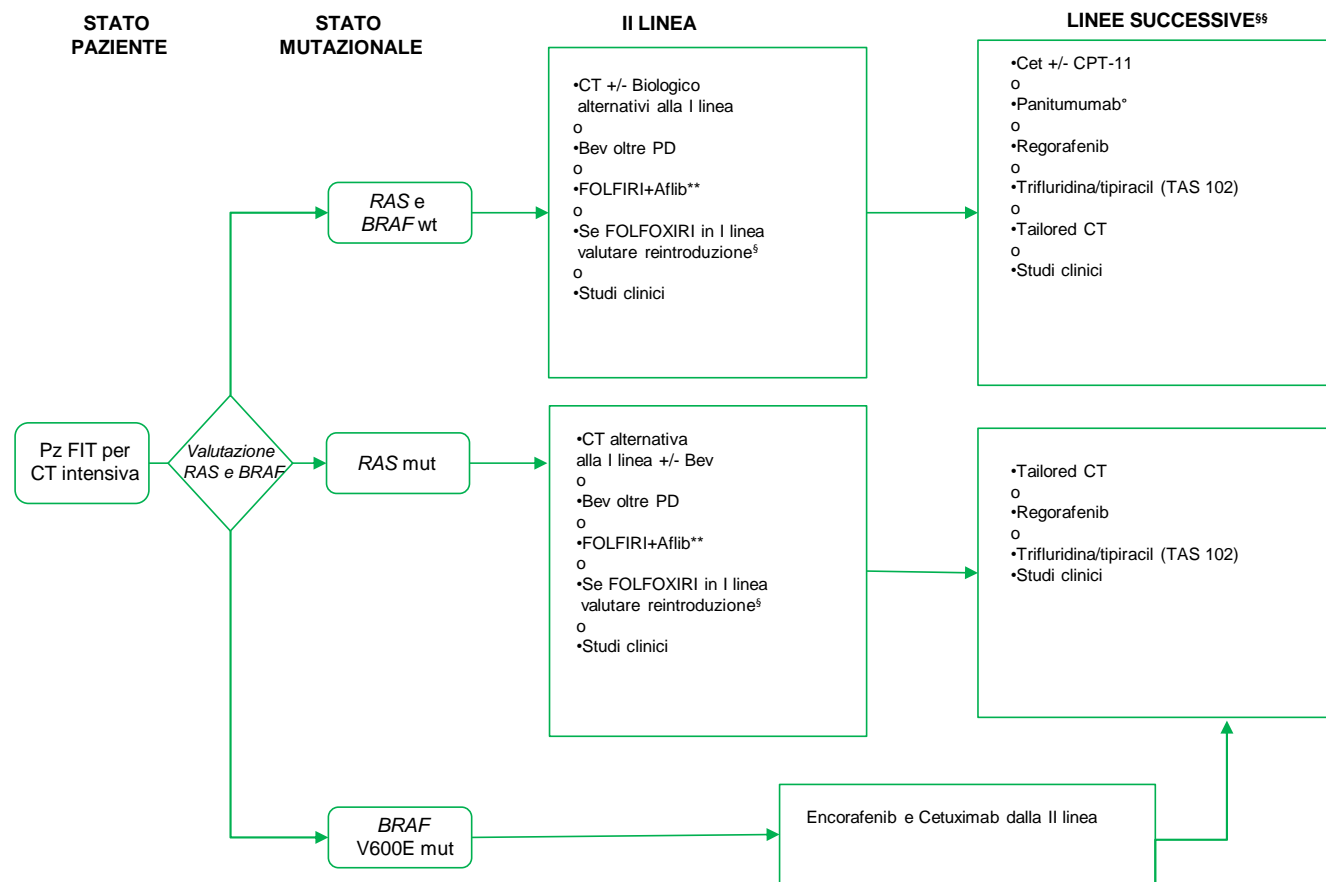
\* Pz anziano, PS 1-2, comorbidità

\*\* Considerare pause terapeutiche, mantenimento (con fluoropirimidine con Bev o Anti-EGFR) e strategia sequenziale

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

NB. Si raccomanda l'analisi dei polimorfismi DPYD prima di intraprendere trattamenti contenenti fluoropirimidine

Figura 3c: Malattia Metastatica Linee Successive (Paz. Fit)<sup>\*\*\*</sup>



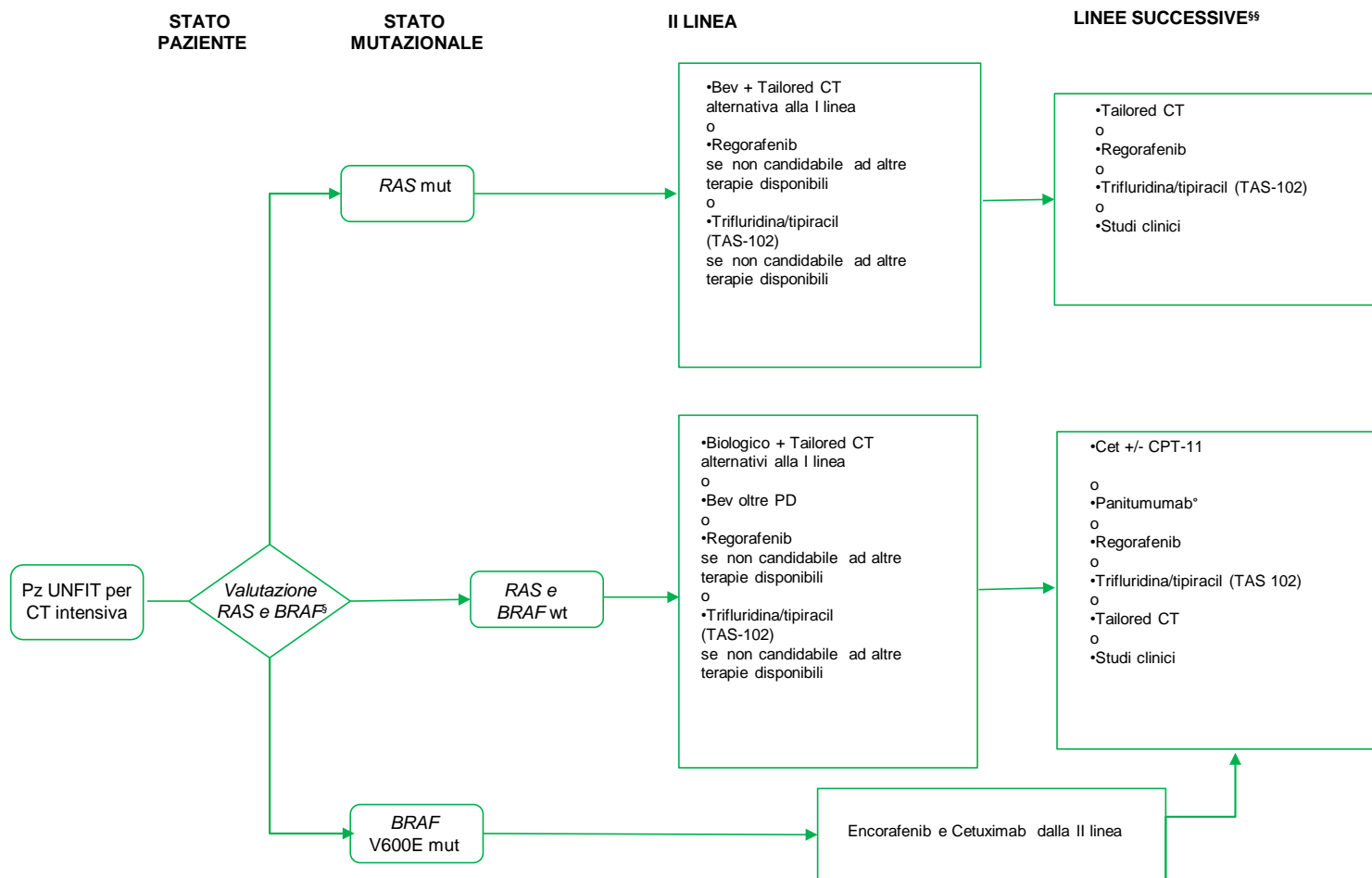
<sup>§</sup> Da considerare entità e durata della risposta  
<sup>°</sup> Nessuna indicazione a Pan in pz progrediti a Cet

<sup>§§</sup> Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev

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

\*\*\* Disponibile Pembrolizumab in linee successive alla prima ( Igs 648) in mCRC MSI-H/dMMR

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



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

§§ Nessuna indicazione a proseguire o inserire Bev  
\*\* In pz che hanno ricevuto OXA o FOLFOXIRI in I linea  
\*\*\* Disponibile Pembrolizumab in linee successive alla prima ( Igs 648) in mCRC MSI-H/dMMR

## 8.2 Biologia Molecolare

### *Ulteriori biomarcatori predittivi per la malattia metastatica*

Il ruolo predittivo del dMMR/MSI come marcatore di risposta agli inibitori dei checkpoint immunologici nel carcinoma del colon-retto metastatico è ormai comprovato da numerose evidenze (66). In base ai risultati dello studio KEYNOTE 177 (67), l'EMA ha approvato l'impiego di pembrolizumab in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico con dMMR/MSI. Questo test deve essere pertanto effettuato in tutti i pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, se non già eseguito al momento dell'esame istologico su campione operatorio.

Nel carcinoma del colon retto sono state descritte alterazioni molecolari a carico di ALK, ROS1, NTRK e RET che, pur essendo a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici (68-69). L'attività dei farmaci inibitori di NTRK è stata dimostrata in pazienti con fusioni di NTRK indipendentemente dal tipo istologico (70) ed EMA ha conseguentemente approvato per la prima volta un marcatore agnostico (indipendentemente dalla istologia) per una terapia target. Nel carcinoma del colon retto le fusioni di NTRK sono presenti ad una frequenza inferiore all'1%, anche se sembrano avere una maggiore prevalenza in tumori con dMMR/MSI. La loro ricerca non sembra comunque giustificata in tutti i casi metastatici in prima linea di trattamento, ma andrebbe limitata a casi selezionati. In particolare, la ricerca delle fusioni di NTRK dovrebbe essere limitata a pazienti senza mutazioni driver o con dMMR/MSI, possibilmente selezionati nell'ambito dei gruppi oncologici multidisciplinari. La tecnologia di scelta per lo screening delle fusioni di NTRK è l'immunoistochimica, seguita dalla eventuale conferma mediante FISH o NGS nei casi positivi all'indagine immunoistochimica.

Alterazioni genetiche di ERBB2 (HER2) sono state individuate in pazienti con carcinoma del colon-retto (71). In particolare, amplificazione di ERBB2 sono state descritte nel 2.8% dei casi, mutazioni nel 1.5% e amplificazione e mutazione nello 0.4% (72). In letteratura ci sono dati contrastanti sul possibile ruolo prognostico delle alterazioni di ERBB2, come pure sulla eventuale

associazione con la sede di malattia (71). Alcuni studi hanno descritto un ridotto tasso di risposte ed una ridotta sopravvivenza in pazienti con amplificazione di ERBB2 trattati con farmaci anti-EGFR (73-77). Tuttavia, si tratta di analisi retrospettive, con casistiche eterogenee in cui tutti i pazienti (negativi e positivi per l'amplificazione di ERBB2) avevano ricevuto il trattamento con farmaci anti-EGFR. Pertanto, questi risultati non consentono di distinguere tra un effetto prognostico o predittivo, che andrebbe esplorato nel contesto di trials randomizzati. Dati preliminari incoraggianti suggeriscono che l'amplificazione di ERBB2 potrebbe essere un importante marcatore di risposta a farmaci anti-ERBB2. In studi di fase II che hanno impiegato diverse combinazioni di farmaci anti-ERBB2, tassi di risposta variabili tra il 30% ed il 71% sono stati descritti (73;78-82). Infine, i risultati di un basket trial in cui pazienti con mutazioni di ERBB2/ERBB3 sono stati trattati con uno specifico inibitore hanno evidenziato come pazienti con carcinoma del colon-retto non rispondano a questa terapia a differenza di altri tipi istologici (83).

Infine, il valore predittivo della classificazione CMS è stato esplorato negli studi CALGB/SWOG 80405 e FIRE3 in cui pazienti con malattia metastatica KRAS wild type avevano ricevuto chemioterapia più anticorpi anti-EGFR oppure bevacizumab. I risultati di questi studi sono stati contrastanti per quanto riguarda la correlazione tra efficacia del trattamento e sottotipo molecolare e, pertanto, limitano ulteriormente la possibilità di impiego clinico di tale classificazione molecolare (84, 85).

La tabella seguente riassume i biomarcatori da analizzare nel carcinoma del colon-retto e la loro classificazione in base alla scala ESMO di possibilità di intervento clinico (ESCAT, ESMO scale for clinical actionability of targets) (86):

Gene	Alterazione	Frequenza		ESCAT
<i>KRAS</i>	Mutazioni (biomarcatori di resistenza)	60%		Non applicabile
<i>NRAS</i>				
<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	Mutazioni	10%		IA
	dMMR/MSI	4%		IA
<i>NTRK1,3</i> *	Fusioni	0.5%		IC

\*da analizzare in casi selezionati come indicato nel testo.

**Bibliografia**

67. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
68. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12).
69. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. RET fusions in a small subset of advanced colorectal cancers at risk of being neglected. *Ann Oncol*. 2018;29(6):1394-401.
70. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731-47.
71. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:1108-19.
72. Ross JS, Fakih M, Ali SM, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018;124:1358-73.
73. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738-46.
74. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictor biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016; Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.3517](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3517).
75. Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med*. 2011;3(99):1-19.
76. Martin V, Landi L, Molinari F, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;108(3):668-75.
77. Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2019;24(10):1395-402.
78. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from MyPathway, an open-label, phase IIa multiple basket study. *J Clin Oncol* 2018; 36(6):536-42.
79. Ramanathan RK, Hwang JJ, Zamboni WC, et al. Low overexpression of HER-2/neu in advanced colorectal cancer limits the usefulness of trastuzumab (Herceptin) and irinotecan as therapy. A phase II trial. *Cancer Invest*. 2004; 22(6):858-65.
80. Clark JW, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase-II trial of 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), oxaliplatin (Ox), and trastuzumab (T) for patients with metastatic colorectal cancer (CRC) refractory to initial therapy. *Onkologie* 2003; 26:13-46.
81. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):518-30.
82. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):779-789.
83. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature*. 2018;554:189-94.
84. Aderka D, Stintzing S, Heinemann V. Explaining the unexplainable: discrepancies in results from the CALGB/SWOG 80405 and FIRE-3 studies. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):e274-e283. doi:10.1016/S1470-2045(19)30172-X;
85. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2019;37(22):1876-85.
86. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1491-1505.

## 9. Terapia adiuvante

<p><b>GRADE Quesito 8:</b> <i>Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio , dovrebbe essere utilizzato un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi?</i></p>
<p><b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti affetti da CRC operato stadio II ad alto rischio, non dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con FOLFOX per 3 mesi anziché 6 mesi (7; 12).</p>
<p><b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE</b></p>
<p><b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a Giugno 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 161 records. Sono stati acquisiti 12 records in full-text, di cui 3 per disegno di studio, non appropriato, 3 per popolazione non adeguata, 1 per mancanza di intervento d'interesse, 3 abstracts. Sono stati inclusi 2 studi in esteso per l'analisi finale:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lo studio giapponese di fase III di non inferiorità di Yamazaki et al. che ha incluso 514 pazienti, affetti da neoplasia del colon operata in stadio II e con fattori di rischio, randomizzandone 259 a un trattamento adiuvante per 6 mesi (42 pazienti con mFOLFOX e 217 con XELOX) e 255 a un trattamento adiuvante per 3 mesi (40 pazienti con mFOLFOX e 215 con XELOX) (12).</li> <li>2. Lo pooled analysis di Iveson et al. basata sui 4 studi dell'IDEA collaboration trial, che includevano pazienti operati per neoplasia del colon, in stadio II e con caratteristiche ad alto rischio. Sono stati randomizzati 619 pazienti a trattamento con FOLFOX per 3 mesi e 635 pazienti a trattamento con FOLFOX per 6 mesi. (7).</li> </ol> <p>È stata considerata la DFS come outcome di beneficio mentre il rischio di eventi avversi è stato considerato come outcome di danno. Il rischio di ricaduta calcolato nella popolazione complessiva considerata è stato di 15 su 100 per il trattamento FOLFOX per 6 mesi Vs 20 su 100 nel trattamento FOLFOX per 3 mesi con un HR 1,41 (95% CI: 1,08 – 1,84), l'impatto in termini di DFS del trattamento FOLFOX per tre mesi è stato considerato quindi come non significativo, se non addirittura detrimentalmente , rispetto al medesimo trattamento per 6 mesi. È stato inoltre considerato il rischio di eventi avversi (AE) derivante dai dati dello studio di Yamazaki et al. ove si è evidenziato un rischio di AE del 25 % per il trattamento FOLFOX per 3 mesi vs 43 % per il trattamento con FOLFOX per 6 mesi (RR 0,58, 95% CI: 0,30 - 1,10). L'entità di eventi avversi del trattamento FOLFOX per 3 mesi è stato quindi considerato come non significativo in confronto al rischio derivante dal medesimo trattamento per 6 mesi. Il panel ha quindi giudicato il bilancio benefico/danno come probabilmente a favore del trattamento FOLFOX per 6 mesi. In considerazione della certezza delle prove valutata come BASSA, il panel si è potuto esprimere solo con una raccomandazione condizionata a sfavore (e non fortemente a sfavore) del trattamento FOLFOX per 3 mesi.</p>
<p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Si attende la eventuale pubblicazione dei dati definitivi di OS in questa specifica popolazione di pazienti.</p>
<p><b>Qualità delle prove:</b> La qualità globale delle evidenze è stata giudicata <b>BASSA</b> per i seguenti motivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto rischio di performance bias per entrambe le evidenze considerate.</li> </ul>



<b>Qualità globale delle prove: BASSA</b>
<b>COI: Nessuno</b>

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

**RACCOMANDAZIONE:**

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

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

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

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

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

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

Il Rischio di ricaduta calcolato nella popolazione complessiva considerata, è stato di 16 su 100 nella popolazione trattata con XELOX per 6 mesi vs 17 su 100 nella popolazione trattata con XELOX per 3 mesi con HR 1,02 (95% CI 0,82 – 1,27), pertanto la differenza assoluta di DFS tra i due trattamenti è stata giudicata come insignificante.

È stato inoltre considerato il rischio di eventi avversi (AE) derivante dai dati dello studio di Yamazaki et al. ove si è evidenziato un rischio di AE del 13 % per il trattamento XELOX per 3 mesi vs 18 % per il trattamento XELOX per 6 mesi (RR 0,77, 95% CI: 0,49 - 1,20). Il rischio di eventi avversi del trattamento XELOX per 3 mesi è stato quindi considerato come insignificante in confronto al rischio derivante dal medesimo trattamento per 6 mesi.

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

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

**Implicazioni per le ricerche future:**

Si attende la eventuale pubblicazione dei dati definitivi di OS in questa specifica popolazione di pazienti.

**Qualità delle prove:**

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

- Alto rischio di performance bias per entrambi gli studi considerati.

**Qualità globale delle prove: BASSA**

COI: Nessuno
--------------

7. Yamazaki K et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol.* 2021 Jan;32(1):77-84. doi: 10.1016/j.annonc.2020.10.480.
12. Iveson TJ et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2021 Feb 20;39(6):631-641. doi: 10.1200/JCO.20.01330.

## 11.      **Trattamento della malattia avanzata– torna a Fig. 3a / Fig.3b**

### **Trattamento con TRK inibitori**

I geni tirosin-chinasi neurotrofici definiti NTRK, rispettivamente NTRK1, NTRK2, NTRK3, codificano per i corrispettivi recettori della tropomiosina chinasi ossia le proteine chiamate- TRKA, TRKB, TRKC, che a loro volta svolgono un ruolo critico nella regolazione di diversi processi biologici e funzioni cellulari, in particolare rivestono un ruolo essenziale nello sviluppo neuronale, in particolare crescita e funzione delle sinapsi e sviluppo della memoria. È quindi considerato fisiologico il reperimento di proteine di TRK nelle cellule del sistema nervoso una volta completata l'embriogenesi (regolazione del dolore, appetito e memoria, regolazione della funzione dei propriocettori, protezione dei neuroni dopo danni di varia eziologia) mentre è considerato patologico tale reperimento in tessuti tumorali. I geni NTRK possono essere interessati da diverse mutazioni somatiche o variazioni splicing ma i processi drivers, rappresentati dalla fusione tra l'estremità 3' del gene stesso con l'estremità 5' di altri geni, definiti partner di fusione, sono responsabili della formazione di proteine con attività tirosin-chinasica costitutivamente attivate. Quindi le fusioni genetiche sono considerate driver oncogenici e rappresentano oggi, possibili target terapeutici agnostici (67-69).

La presenza di fusioni dei geni NTRK porta quindi alla produzione di proteine chimeriche che agiscono indipendentemente dalla presenza di un ligando (attivazione costitutiva o sovra espressione delle chinasi TRK), condizionando la successiva oncogenesi. Il reperimento della presenza su tessuto somatico di una fusione di NTRK (iniziale test in immunohistochimica, ma con necessità di conferma con metodiche più approfondite come FISH, RT – PCR o NGS, (68), rappresenta l'alterazione genica per eccellenza, potenziale

target terapeutico per diverse neoplasie sia dell'età adulta sia pediatrica, indipendentemente dall'istotipo tumorale e dalla sede (indicazione agnostica (69)).

In linea generale si distinguono tumori solidi con fusione di NTRK rari ma con alta prevalenza e tumori solidi più frequenti e con altre mutazioni “targettabili” ma con bassa prevalenza di fusioni di NTRK (distinzione quindi di algoritmi su base istopatologica riservati a tumori rari ma con maggiore frequenza di fusioni di NTRK verso, algoritmi su base genomica per i quali vale la definizione inversa). Il tumore del colon rientra nella seconda categoria (alta frequenza di neoplasia ma con bassa espressione di fusioni di NTRK (frequenza stimata 0.7%-1.5%). Nel tumore del colon la presenza di tali geni di fusione è mutualmente esclusiva rispetto ad altre mutazioni, ed è prevalente nei tumori MSI-H e nei tumori MSS e senza mutazioni di RAS e BRAF (70). Inoltre la correlazione tra fenotipo MSI-H e geni di fusione di NTRK sembra correlare primariamente con deficit di MLH1 per ipermetilazione del promotore, quindi escludendo una diagnosi di sindrome di Lynch (71).

Essendo disponibili oggi valide terapie in prima linea per i tumori del colon metastatici MSI-H o MSS RAS e BRAF WT, la ricerca della fusione genica dei geni NTRK andrebbe riservata dopo fallimento a linee di trattamento ritenute efficaci (72).

I farmaci considerati inibitori selettivi studiati ed inibenti le proteine di fusione TRK sono Larotrectinib ed Entrectinib.

Lo sviluppo di Larotrectinib (inibitore potente e selettivo per TRK (A, B, C) nei tumori con fusioni di TRK risale a studi con campionamento numerico limitato e coinvolgente diversi istotipi tumorali ed età dei pazienti. L'analisi combinata di tre studi clinici di fase 1 e 2 (LOXO-TRK-14001, SCOUT e NAVIGATE), ha dimostrato un tasso di risposte rapido e durature ed un miglioramento della qualità di vita nei pazienti affetti da un tumore positivo per fusioni di NTRK, indipendentemente dall'età del paziente e dal tipo di neoplasia, con eventi avversi di grado lieve (73-74).

A seguito di tale analisi, l'FDA nel novembre 2018, ha rilasciato l'approvazione accelerata di larotrectinib per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi con fusione NTRK, localmente avanzati o metastatici o la cui resezione chirurgica costituirebbe una severa morbidità, in assenza di alternative terapeutiche. In seguito EMA ha autorizzato l'immissione in commercio con le stesse indicazioni.

L'efficacia del trattamento nei soli tumori gastrointestinali e primariamente del colon già trattati con linee precedenti e portatori di fusioni di TRK è stato riportato all'ASCO meeting del 2020. L'analisi ha riguardato 159 pazienti con fusioni di TRK arruolati negli studi precedenti, di cui 8 con tumore del colon, evidenziando 4 risposte parziali e 4 stabilità, con 7 su 8 pazienti con tumore del colon con instabilità microsatellitare, sottolineando come la ricerca di tale alterazione genetica sia primariamente da ricercare in tali sottotipi tumorali (75).

Anche Entrectinib è un potente inibitore multi-kinasi orale, attivo contro tutte e tre le proteine TRK, ma anche contro ALK e ROS1.

Gli studi clinici che hanno valutato efficacia e sicurezza del farmaco sono 4 (ALKA-372-001, STARTRK-1, STARTRK-2 e STRATR-NG) e l'analisi combinata dei risultati dei primi tre studi, condotta su una casistica di poco più di 50 pazienti da neoplasie avanzate ed affetti da 10 istotipi tumorali diversi ma tutti con fusioni NTRK, ha evidenziato un tasso di risposta globale vicina al 60%, con 7% di risposte complete e un 50% di risposte parziali. La durata mediana della risposta è stata di 10 mesi e il profilo di tossicità è risultato gestibile (76).

Sulla base di questi dati, Entrectinib, nell'agosto 2019, ha ricevuto l'approvazione accelerata da FDA per il trattamento dei pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi portatori di una fusione in un gene NTRK, metastatici o la cui resezione chirurgica comporterebbe una severa morbidità, con malattia in progressione a seguito di un precedente trattamento o non fruibile di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Nella primavera del 2021 ESMO Open ha pubblicato i dati derivanti da un dataset di 74 pazienti, affetti da diversi istotipi tumorali solidi NTRK positivi, dimostrando tasso di risposte obiettive del 63,5%. mPFS e mOS sono risultate rispettivamente un poco superiore a 11 mesi per la mPFS e quasi 24 mesi per la mOS (77). Sulla base di questi risultati, a fine luglio 2020, la Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per entrectinib per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi caratterizzati dalla presenza di una fusione genica di NTRK, con malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica può provocare una grave morbidità e che non hanno ricevuto precedentemente un inibitore di NTRK e che non hanno opzioni di trattamento soddisfacenti (78).

Alla data del 30/8/2021, AIFA ha approvato Larotrectinib in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da tumori solidi che presentino una fusione di geni del Recettore Tirosin-Chinasico Neurotrofico (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK), che abbiano una malattia localmente avanzata, metastatica oppure nel caso in cui la resezione chirurgica possa determinare una severa morbidita', e che non dispongano di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Analogamente ha approvato l'impiego di Entrectinib per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di eta' pari o superiore a dodici anni con tumori solidi che esprimono una fusione dei geni del recettore tirosin-chinasico neurotrofico (NTRK), affetti da malattia localmente avanzata, metastatica o la cui resezione chirurgica potrebbe comportare una severa morbilita', e che non sono stati trattati in precedenza con un inibitore di NTRK e che non dispongono di opzioni terapeutiche soddisfacenti.

Nella scheda AIFA dei due farmaci è riportato anche che:

La selezione dei pazienti candidati deve essere effettuata da Centri individuati dalle Regioni che prevedono la presenza di un gruppo multidisciplinare per la valutazione delle alternative terapeutiche e l'interpretazione dei test diagnostici.

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

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

### **Terapie Target in pazienti portatori di mutazione KRAS g12C**

La mutazione KRAS G12C viene riscontrata in circa il 3-4 % dei pazienti affetti da mCRC e sembra essere correlata ad una peggior prognosi rispetto a pazienti affetti da mCRC con altre mutazioni di KRAS (79-81).

Recentemente diverse evidenze precliniche hanno mostrato come tumori con mutazione KRAS G12C possano essere trattati con specifiche terapie target.

Sotorasib (AMG 510) e Adagrasib (MRTX 849) sono due inibitori selettivi ed irreversibili di tumori con mutazione di KRAS G12C per i quali, sperimentazioni cliniche hanno già mostrato un'incoraggiante attività nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) portatore di questa specifica mutazione.

Uno studio di fase 1 ha valutato l'attività dei Sotorasib, a diversi dosaggi, anche in una coorte di 42 pazienti affetti da mCRC pretrattato, dimostrando DCR del 73.8 % (95% CI: 57.96–86.14) con il 7.1% di risposte obiettive (95% CI: 1.50–19.48); la mPFS era di circa 4 mesi; i principali effetti collaterali (nell'intera popolazione dello studio) erano: diarrea (29.5%), astenia (23.3%), e nausea (20.9%) (82).

Lo studio di fase 1/2 multicorte KRYSTAL-1 ha valutato invece l'attività di Adagrasib in monoterapia o in combinazione con Cetuximab anche in pazienti affetti da mCRC pretrattato con mutazione KRAS G12C.

La monoterapia con Adagrasib ha mostrato una RR del 22% (10/45 pazienti) e una DCR pari a 87% (39/45 pazienti), mentre l'associazione Adagrasib e Cetuximab ha mostrato una RR del 43% (12/28 pazienti) ed una DCR del 100%. Le principali tossicità erano: diarrea, astenia, vomito, tossicità epatica; cui si associavano le tipiche tossicità da anti-EGFR in caso di combinazione; in 2 casi si osservava la discontinuazione del trattamento di combinazione per tossicità inaccettabile (83).

Inoltre, la fase 2 dello studio CODEBREAK-100 ha analizzato l'attività della monoterapia con sotorasib in pazienti affetti da mCRC con mutazione KRAS G12C pretrattato dimostrando OR del 9,7% (6/62 pazienti), in principali effetti collaterali erano: diarrea, rialzo delle CPK 2, tossicità renale con 2 casi di sospensione del trattamento per tossicità inaccettabile (84).

Lo studio di fase 1/2 CODEBREAK-101 ha valutato invece l'attività della combinazione Sotorasib e Panitumumab nel medesimo setting dimostrando una RR del 15% e una DCR di oltre l'80% (85).

Sulla base di tali evidenze, sono in corso altri studi di fase 3 che stanno valutando l'utilizzo di KRAS G12C inibitori in combinazione con anti EGFR nel trattamento di mCRC pretrattati portatori di questa specifica mutazione.

## **Bibliografia**

67. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018 Dec;15(12):731-747.
68. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015 Jan;5(1):25-34
69. Han SY. TRK Inhibitors: Tissue-Agnostic Anti-Cancer Drugs. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jun 29;14(7):632
70. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB et al. ALK, ROS1 and NTRK rearrangements define a new subtype of metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Dec 1;109(12)
71. Cocco E, Benhamida J, Middha S et al. Colorectal carcinomas containing hypemethylated MLH1 promoter and wild-type BRAF/RAS are enriched for targetable kinase fuions. *Cancer Res* 2019; 79(6): 1047-1053.
72. Penault-Llorca, F, Erin R Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *Clin Pathol* 2019;72:460–467
73. Awada A, Berghma s T, Clement PM et al. Belgian expert consensus for tumor-agnostic treatment of NTRK gene fusion-driven solid tumors with Larotrectinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022 Jan;169:103564.
74. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739.
75. Berlin J, Hong DS, Deeken JF el al. Efficacy and safety of Larotrectinib in patrents with TRK fusuion gastrointestinal cancer. *JCO 2'2'*; 38 (suppl 4; abstr 824).
76. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusionpositive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 February ; 21(2): 271–282
77. Delgado J, Pean E, Melchiorri D et al. The European Medicines Agency review of entrectinib for the treatment of adult or paediatric patients with solid tumours who have a neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusions and adult patients with non-small-cell lung cancer harbouring ROS1 rearrangements. *ESMO Open*. 2021 Apr;6(2):100087.
78. Raccomandazioni AIFA “Tumor Board Molecolare”, edizione 2020.
79. Schirripa M, Nappo F, Cremolini C et al. KRAS G12C Metastatic Colorectal Cancer: Specific Features of a New Emerging Target Population. *Clin Colorectal Cancer* 2020 ;19(3):219-225.
80. Chida K, Kotani D, Masuishi T et al. The Prognostic Impact of KRAS G12C Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Oncologist*. 2021;26(10):845-853.
81. Henry JT, Coker O, Chowdhury S, et al. Comprehensive Clinical and Molecular Characterization of KRAS G12C-Mutant Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021 ;5:PO.20.00256. doi: 10.1200/PO.20.00256. eCollection 2021.
82. Hong, DS.; Fakih, M.G.; Strickler, J.H.; et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors. *N. Engl. J. Med*. 2020, 383, 1207–1217
83. Johnson ML.; Ou SI; Barve M et al. KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with colorectal cancer (CRC) and other solid tumors harboring a KRAS G12C mutation. In Proceedings of the 32nd EORTC-NCI-AACR Symposium, Virtual Meeting, 24–25 October 2020. LBA4.abstract.
84. Fakih MG, Kopetz S, 2, Kuboki Y et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS G12C mutation (CodeBreaK100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial *Lancet Oncol*, 2022 Jan;23(1):115-124. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7. Epub 2021 Dec 15.
85. Fakih, MG.; Falchook, G.S.; Hong, D.S.; Yaeger, R.D.; Chan, E.; Mather, O.; Cardona, P.; Dai, T.; Strickler, J. CodeBreaK 101 subprotocol H: Phase Ib study evaluating combination of sotorasib (Soto), a KRASG12C inhibitor, and panitumumab (PMab), an EGFR inhibitor, in advanced KRAS p.G12C-mutated colorectal cancer (CRC). *Ann. Oncol*. 2021, 32 (Suppl. 5), S551