



# Linee guida NEOPLASIE DELL'UTERO: ENDOMETRIO E CERVICE

**Edizione 2022**  
Aggiornata a Settembre 2022

In collaborazione con



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

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



**SIGO**  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 26 settembre 2022**

<b>Coordinatore</b>	Sandro Pignata	Oncologo Medico	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli
<b>Segretario</b>	Carmen Pisano	Oncologo Medico	Oncologia Medica Uro-ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli
<b>Membri del Panel</b>	Annamaria Cerrotta	Oncologo Radioterapista	Radioterapia –Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori- Milano
	Nicoletta Colombo	Oncologo Medico	Ginecologia Oncologica Medica - Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Stefano Greggi	Ginecologo Oncologo	Chirurgia Oncologica Ginecologica - Fondazione Pascale Istituto Nazionale Tumori – Napoli
	Fabio Landoni	Ginecologo Oncologo	Chirurgia Ginecologica –Ospedale San Gerardo – Monza
	Claudia Marchetti	Ginecologo Oncologo	Ginecologia Oncologica - Policlinico A. Gemelli – Roma
	Antonella Savarese	Oncologo Medico	Oncologia Medica A - I.F.O. Regina Elena – Roma
	Roberto Sorio	Oncologo Medico	Oncologia Medica - C.R.O. IRCCS - Aviano (PN)
	Marilena Bongiovanni	Paziente	-
<b>Gruppo Metodologico</b>	Giovanni Pappagallo	Epidemiologo Clinico	Scuola di Metodologia Clinica, IRCCS “Sacro Cuore – Don Calabria”, Negrar di Valpolicella VR

---

<b>Revisori</b>	Enrico Breda	AIOM	Oncologia – Osp. Fatebenefratelli-Isola Tiberina – Roma
	Vitaliana De Sanctis	AIRO	UOC Radioterapia - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma
	Rocco De Vivo	AIOM	Oncologia Medica – San Bortolo ULSS 6 – Vicenza
	Massimo Piergiuseppe Franchi	SIGO	UOC di Ginecologia e Ostetricia AOUI Verona
	Ezio Fulcheri	SIAPEC	Anatomia Patologica Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova
	Emanuele Naglieri	AIOM	Oncologia Medica – Istituto Oncologico di Bari
	Gabriella Macchia	AIRO	Radioterapista Oncologo – Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II – Università Cattolica S. Cuore – Campobasso
	Giovanni Scambia	AIOM	Ginecologia Oncologica – Policlinico A. Gemelli – Roma
	Nicoletta Gandolfo	SIRM	Direttore Radiologia Ospedale Villa Scassi e Dipartimento per immagini Asl 3 Liguria – Genova

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
<b>MODERATA</b> 	la Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica	<b>Condizionata a Favore</b>

### (1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte a partire dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>non dovrebbe</b> 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)

<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
------------------------	--	---

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

<b>QUESITO xx:</b> .....
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<p><b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>  <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>  <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i></p>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<p><b>Certezza delle Prove</b>                  La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:</p>
<b>Certezza globale delle prove:</b> .....

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

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

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

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

La Linea Guida AIOM Tumori dell’Utero ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni (v. capitolo 5,7 e 16) per quanto riguarda il trattamento di malattia nella fase precoce, avanzata e metastatica.

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di carcinoma dell’utero (endometrio e cervice uterina) in assenza di rilevanti condizioni cliniche (es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

## Indice

Figure .....	9
1. Introduzione: incidenza e mortalità del tumore dell'endometrio .....	11
1.1 Incidenza e mortalità .....	11
1.2 Fattori di rischio .....	11
2. Istopatologia e biologia molecolare .....	12
3. Diagnosi .....	15
4. Stadiazione .....	16
4.1 Classificazione FIGO .....	16
4.2 Classificazione AJCC .....	17
5. Terapia per stadi .....	18
5.1 STADIO I .....	18
5.2 STADIO II .....	22
5.3 STADIO III-IV .....	22
6. Fattori prognostici e categorie di rischio .....	23
7. Terapia adiuvante .....	24
8. Terapia della recidiva e della malattia metastatica .....	28
9. Nuove prospettive terapeutiche nella malattia avanzata .....	30
10. Follow up .....	31
Figure .....	34
11. Introduzione: incidenza e mortalità nel Carcinoma della Cervicе .....	37
12. Fattori di rischio .....	38
13. Istologia e Diagnosi .....	39
14. Stadiazione clinica .....	40
15. Fattori prognostici e categorie di rischio .....	41
16. Trattamento in base allo stadio .....	42
16.1 Tumori pre-invasivi .....	42
16.2 Tumori invasivi precoci .....	43
16.3 Tumori localmente avanzati .....	49
17. Terapia della recidiva .....	53
17.1 Terapia della recidiva e della malattia metastatica .....	54
18. Nuove prospettive terapeutiche .....	55
19. Follow up .....	55
Appendice .....	59

## PRIMA PARTE: NEOPLASIE DEL CORPO DELL'UTERO

**FIGURA 1: Trattamento adiuvante in base alle classi di rischio (tabella 1 a pag 21 include le nuove classi di rischio includendo i fattori molecolari il cui uso nella pratica clinica è raccomandato)**

Classe di rischio	FIGO	Grado	LVSI	Terapia Adiuvante
<i>Basso*</i>	IA endometriode	1-2 (low grade secondo FIGO)	Assente o focale	Follow-up (FU)
<i>Intermedio **</i>	IB endometriode	G 1-2 (low grade secondo FIGO)	Assente o focale	Brachiterapia FU opzione in pazienti < 60 anni
	IA endometriode	G3	Assente o focale	Brachiterapia/FU
	IA non-endometriode (sieroso, cellule chiare, indifferenziato, carcinosarcoma) senza invasione miometriale	NA	NA	Brachiterapia/FU
<i>Intermedio/Alto NO **</i>	IA endometriode	Qualsiasi G	Sostanziale	Brachiterapia <i>Opzione:</i> FU solo nei IA endometriodi dopo discussione con la paziente e con stretto Follow up  Radioterapia a fasci esterni +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale + Brachi nei II
	IB endometriode	G3	Qualsiasi	
	II	Qualsiasi	Qualsiasi	
<i>Intermedio/Alto NX **</i>	IA endometriode	Qualsiasi G	Sostanziale	Radioterapia a fasci esterni (+ brachi nei II) <i>Opzione:</i> +/- aggiunta chemioterapia nei G3 e/o LVSI sostanziale
	IB endometriode	G3	Qualsiasi	
	II	Qualsiasi	Qualsiasi	
<i>Alto</i>	III-IV I-IV non endometriode con invasione miometriale	Qualsiasi	Qualsiasi	Radioterapia a fasci esterni + chemioterapia (Portec3) + brachiterapia in caso di infiltrazione stromale della cervice <i>Opzioni:</i> - Chemioterapia sequenziale - Sola chemioterapia - Sola radioterapia a fasci esterni in IA istotipi speciali

\* Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che anche le pazienti POLE mutate in primo stadio G3 e secondo stadio appartengano a questa categoria. Esistono però ancora pochi dati prospettici. Analogamente le pazienti con espressione di p53 secondo gli stessi autori passerebbero alla classe di rischio intermedia. Tali opzioni e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente in assenza di dati certi della letteratura (vedi tabella 1, pag 21)

\*\* Ove disponibile l'analisi molecolare alcuni autori ritengono che le pazienti POLE mutate appartengano al basso rischio. Analogamente le pazienti con espressione di p53 secondo gli stessi autori passerebbero alla classe di rischio alta. Esistono però ancora pochi dati prospettici. Tale opzione e le connesse decisioni terapeutiche vanno discusse con la paziente. (vedi tabella 1 a pag 21)

## FIGURA 2: Trattamento malattia avanzata o recidivata

Istotipo	Terapia
<i>Recidiva locoregionale</i>	
Tutti gli istotipi	Chirurgia o radioterapia in pazienti non irradiate +/- chemioterapia
<i>Recidiva sistemica</i>	
Endometrioidi basso grado	Ormonoterapia Opzione: Chemioterapia con Carboplatino e Taxolo
Alti gradi ed istotipi speciali	Carboplatino e taxolo per sei cicli Nessuna seconda linea standard
Terapia palliativa	Terapia di supporto o radioterapia

## 1. Introduzione: incidenza e mortalità del tumore dell'endometrio

### 1.1 Incidenza e mortalità

In Italia, il carcinoma dell'endometrio rappresenta il terzo tumore per frequenza nelle donne nella fascia di età 50-69 anni complessivamente il 4.6 % di tutti quelli diagnosticati, con circa 8300 nuovi casi ogni anno <sup>[1]</sup>

Nel Mondo, nel 2020, sono stati registrati 417.000 nuovi casi e 97.000 decessi, rappresentando il sesto tumore per incidenza nel sesso femminile <sup>(2)</sup>. Inoltre, si stima che i tassi di incidenza variano di 10 volte tra le regioni del mondo con i tassi più alti osservati in Nord America, Europa, Micronesia/Polinesia e Australia/Nuova Zelanda e i tassi di incidenza più bassi nella maggior parte delle regioni africane e nell'Asia centro-meridionale <sup>(2)</sup>.

### 1.2 Fattori di rischio

Sono stati identificati vari fattori di rischio: obesità <sup>(3)</sup> (indice di massa corporea > 30 incremento del rischio da 3 a 4 volte), esposizione cronica endogena o esogena ad iperestrogenismo <sup>(4)</sup> (ovaio policistico <sup>(5)</sup>, terapia con tamoxifene <sup>(6)</sup>, cicli anovulatori <sup>(7)</sup>, nulliparità) ipertensione, diabete mellito <sup>(8)</sup>. Oltre ad una maggiore predisposizione genetica al solo carcinoma endometriale, è possibile una predisposizione familiare a sviluppare tumori maligni in diversi organi (sindrome di Lynch di tipo II: endometrio, mammella, colon ed ovaio). Nelle donne con sindrome di Lynch il rischio correlato all'insorgenza di tumori maligni è del 40-80% per carcinoma del colon, 40-60% per carcinoma dell'endometrio e 10-12% per carcinoma ovarico. L'insorgenza di una neoplasia endometriale in una donna giovane può essere considerata come un evento sentinella di una sindrome di Lynch e deve indurre all'attivazione di una diagnostica per sospetto tumore ereditario <sup>(10,11)</sup>. C'è una crescente evidenza che l'uso di contraccettivi orali combinati riduce il rischio di neoplasia endometriale, riducendo la sua incidenza nelle donne in pre-menopausa e perimenopausa <sup>(9)</sup>

### Bibliografia

1. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2020
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209
3. Zhang Y, Liu H, Yang S, et al. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2014;29: e21Ye29.
4. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45: 28Y36.
5. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014; 20:748Y758.
6. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90:1371Y1388.
7. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24:384Y393
8. Luo J, Beresford S, Chen C, et al Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer*. 2014; 111:1432Y1439.
9. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:316Y321.
10. Lancaster JM, Powell CB, Chen LM, Richardson DL. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol*. 2015;136:3Y7. 24.

11. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:27Y41.

## 2. Istopatologia e biologia molecolare

I tumori endometriali derivano dalle cellule ghiandolari di derivazione mulleriana. Nel 1983, Bokhman <sup>(1)</sup>, sulla base di uno studio prospettico clinico-patologico, formulò l'ipotesi dell'esistenza di due varianti di carcinoma endometriale con diversa patogenesi: 1) carcinoma endometriode di tipo I, estrogeno-dipendente, 2) il carcinoma non-endometriode di tipo II, non estrogeno-dipendente, rappresentato dal carcinoma sieroso e dal carcinoma a cellule chiare <sup>(2,3)</sup>.

Carcinomi istologicamente bene o moderatamente differenziati sono tipici del primo gruppo e sono più frequentemente diagnosticati in stadi iniziali, associati ad una prognosi più favorevole. Il secondo gruppo include i carcinomi scarsamente differenziati con evoluzione clinica più rapida e sfavorevole.

La patogenesi molecolare di queste forme è profondamente diversa.

Le principali alterazioni molecolari del carcinoma di tipo I sono rappresentate dal silenziamento del gene *PTEN* (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10*) <sup>(4)</sup>, da difetti dei geni di riparazione del DNA, da instabilità dei microsatelliti e da mutazioni dei geni *KRAS* e/o  $\beta$ -catenina e/o *PIK3* (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*), mentre i carcinomi sierosi spesso presentano mutazioni del gene *p53*, inattivazione del gene *p16*, bassa espressione di E-caderina ed iperespressione di HER-2. Il profilo immunofenotipico e molecolare del carcinoma a cellule chiare non è ancora ben definito, anche se dati recenti sembrano evidenziare l'importanza della mutazione del gene *ARID1A* <sup>(5)</sup>.

Lo stadio FIGO, il grado di differenziazione, la profondità di invasione miometriale, l'invasione degli spazi linfovaskolari (ISLV), l'interessamento cervicale e lo stato linfonodale sono le più comuni variabili prognostiche per il carcinoma di tipo I.

Nel 2013 la pubblicazione su Nature del lavoro del Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) sulla caratterizzazione genomica di 373 campioni di carcinoma endometriale (307 endometrioidi, 53 sierosi e 13 misti endometrioidi-sierosi) ha tracciato una nuova classificazione dei carcinomi endometriali basata sulle caratteristiche biomolecolari e più complessa rispetto alla tradizionale categorizzazione dualistica. La classificazione molecolare individua 4 sottogruppi: **1) POLE ultramutated**, caratterizzati da elevata mutagenicità (in particolare mutazioni del dominio esonucleasico di *POLE* 58 - subunità  $\epsilon$  della DNA polimerasi coinvolta nel processo di replicazione del DNA - infrequenti aberrazioni del numero di copie geniche, frequenti sostituzioni C→A, mutazioni di *PTEN*, *PIK3R1*, *PIK3CA*, *FBXW7*, e *KRAS*) e outcome favorevole; **2) MSI hypermutated**, caratterizzati da instabilità dei microsatelliti secondaria a metilazione del promoter di *MLH1*, elevata mutagenicità, infrequenti aberrazioni del numero di copie geniche, ricorrenti delezioni frameshift di *RPL22* e mutazioni di *KRAS* e *PTEN*; **3) copy number low** (generalmente endometrioidi G1-G2, caratterizzati da stabilità dei microsatelliti, bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di *CTNNB1*); **4) copy number high** (serous-like) caratterizzato da frequenti aberrazioni del numero di copie geniche, bassa mutagenicità, frequenti mutazioni di *TP53*, *FBXW7*, and *PPP2R1A*, rare mutazioni di *PTEN* e *KRAS*, outcome sfavorevole. <sup>(6)</sup>.

Basandosi sui dati del TransPortec Group, un Consorzio Internazionale correlato al trial Portec 3, Stelloo et al hanno investigato se questi sottogruppi molecolari possano contribuire ad una migliore classificazione del carcinoma endometriode ad alto rischio. Nelle pazienti *POLE* mutate e nelle portatrici di instabilità dei microsatelliti, non sono state riscontrate metastasi a distanza, che sono state invece osservate nel 39% delle pazienti del III sottogruppo e nel 50% di quelle portatrici di mutazioni di *p53*. Nei primi due gruppi, inoltre, la RFS a 5 anni è risultata del 93% e del 95% rispettivamente, mentre nel III gruppo è risultata del 52% e del

42% nell'ultimo gruppo. Questi risultati suggeriscono che per le pazienti appartenenti al gruppo ad alto rischio, ma caratterizzate da mutazione di POLE o da instabilità microsatellitare, si potrebbero rivedere sia la classificazione di rischio che il relativo trattamento<sup>(7)</sup>.

Dal punto di vista clinico l'importanza di questa nuova classificazione è legata soprattutto alle peculiari caratteristiche dei tumori MSI, che presentano alterazioni del mismatch repair e sono stati associati a carcinoma endometriale eredo-familiare, che insorge nel contesto della Sindrome di Lynch. La determinazione immunoistochimica della MSI su pezzo tumorale potrebbe entrare nella routine della pratica clinica soprattutto per le pazienti più giovani anche perché tale caratteristica molecolare è stata identificata come potenziale fattore predittivo di risposta agli immunoterapici di nuova generazione. Lo score Promise basato sulle caratteristiche molecolari è stato di recente validato come score prognostico<sup>(8)</sup>.

### Tipi Istologici

Esistono diversi istotipi di carcinomi dell'endometrio con diversa incidenza (Tabella 1). Descriviamo brevemente le loro caratteristiche salienti.

- ✓ **Adenocarcinoma endometriode:** è l'istotipo più frequente ed è estrogeno correlato. È generalmente puro, in rari casi, tuttavia, può essere associato alla presenza di un carcinoma non endometriode e la proporzione delle componenti influenza la diffusione della malattia e la prognosi. Per definizione, la componente di carcinoma non endometriode deve rappresentare almeno il 10%, perché un carcinoma sia definito come misto. Il grado di differenziazione è più frequentemente G1-G2 che G3 e si identifica in base alla percentuale di aree solide non squamose (G1 se <5%, G2 dal 6 al 50%, G3>50%). L'adenocarcinoma endometriode può presentare una serie di aspetti morfologici che sono considerati espressione della potenzialità dell'epitelio mulleriano<sup>(9)</sup>. Tali aspetti possono essere focali o diffusi e, quando significativi, determinano una variante istologica.
- ✓ **Adenocarcinoma sieroso-papillare:** rappresenta il prototipo dell'adenocarcinoma non endometriode. E' raro, circa il 5-10% dei carcinomi dell'endometrio, e va sospettato in donne in fascia di età di 10 anni superiore a quella dell'adenocarcinoma endometriode o con anamnesi positiva per irradiazione pelvica, terapia prolungata con tamoxifene e cancro della mammella. Presenta invasione del miometrio ed associato ad invasione vascolare, spesso, sino al 75% dei casi, si presenta allo stadio III o IV, con metastasi ai linfonodi pelvici e para-aortici. Ha una prognosi peggiore rispetto alla forma endometriode.
- ✓ **Adenocarcinoma a cellule chiare:** tipico dell'età avanzata, ha prognosi sfavorevole. E' molto più raro dell'adenocarcinoma sieroso, circa l'1% dei carcinomi dell'endometrio. Appare come un gruppo eterogeneo, in quanto alcuni carcinomi hanno caratteristiche considerate tipiche ed altri, che rappresentano sino ai due terzi dei carcinomi a cellule chiare, presentano caratteristiche analoghe ai carcinomi sierosi. Il carcinoma a cellule chiare tipico, per definizione, ha gli stessi caratteri istologici architetturali del carcinoma a cellule chiare di altre sedi genitali.  
I carcinomi endometrioidi di grado 3, i carcinomi sierosi ed i carcinomi a cellule chiare sono considerati carcinomi di alto grado<sup>(10-12)</sup>.
- ✓ **Adenocarcinoma mucinoso:** va distinto dall'adenocarcinoma endocervicale primitivo (prognosi peggiore) da cui si differenzia per la scarsa presenza di mucina.

- ✓ **Carcinoma squamoso:** va distinto dall'adenocarcinoma a differenziazione squamosa per l'assenza di differenziazione ghiandolare e dai carcinomi a cellule squamose della cervice uterina diffusi a livello endometriale.
- ✓ **Tumori misti.** Le diverse componenti superano ciascuna il 10% del totale.
- ✓ **Carcinoma indifferenziato:** Tumore composto da masse solide di cellule indifferenziate, può essere associato ad adenocarcinoma endometriode o rappresentare l'unica componente documentata nel tumore. Più raro è il carcinoma indifferenziato a piccole cellule, simile a quelli di altri organi, che mostra differenziazione neuroendocrina con positività a cromogranina, sinaptofisina ed altri tipici marcatori. Un ulteriore tipo di carcinoma indifferenziato, recentemente descritto è noto come carcinoma de differenziato<sup>(13)</sup>, è caratterizzato dall'associazione di un adenocarcinoma grado 1 o 2 e di un carcinoma indifferenziato composto da cellule uniformi, ovoidali o tondeggianti con grandi nuclei con cromatina vescicolare e nucleoli prominenti. Varianti includono stroma mixoide e cellule rabdoidi. Questo carcinoma dedifferenziato è tipicamente associato alla sindrome di Lynch.

La diffusione è correlata al grado di differenziazione. Tumori G1 tendono a limitarsi all'endometrio, mentre quelli G3 presentano in una maggiore percentuale interessamento miometriale; questo consente di predire un coinvolgimento linfonodale e metastasi a distanza anche indipendentemente dalla differenziazione della neoplasia.

I principali fattori di rischio per la comparsa di metastasi a distanza sono il grado istologico, il grado di interessamento miometriale, l'invasione degli spazi linfatici e vascolari, l'interessamento cervicale, la diffusione extrauterina della neoplasia e il tipo istologico. Le sedi di più frequente localizzazione secondaria sono polmone, fegato, ossa (prevalentemente vertebre), cervello.

**Tabella 1** Istotipi del carcinoma endometriale e frequenza

Istotipo	Percentuale
Adenocarcinoma endometriode	75-80%
Adenocarcinoma sieroso-papillare	< 10%
Adenocarcinoma a cellule chiare	2-4%
Adenocarcinoma mucinoso	1%
Adenocarcinoma squamoso	< 1%
Adenocarcinoma misto	< 1%
Adenocarcinoma Indifferenziato	< 1%

#### Bibliografia

- 1) Bockman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10-7.
- 2) Prat J, Gallardo A et al. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 2007; 39:72-87.
- 3) Llobet D, Pallares J et al. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62:777-85.
- 4) Chang YN, Zhang Y et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96:957-61.
- 5) Wiegand KC, Lee AF et al. Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 2011; 224:328-33.
- 6) Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al, for the Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.

- 7) Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al .Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer. Combined analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.*2016;22:4215-24.
- 8) S Kommos M K McConechy F Kommos S et al Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue 5, 1 May 2018, Pages 1180–1188
- 9) Nicolae A, Preda O et al. Endometrial metaplasias and reactive changes: a spectrum of altered differentiation. *J Clin Pathol* 2011; 64:97-106.
- 10) Cirisano FD, Robboy SJ et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-65.
- 11) Soslow RA, Bissonnette JP et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:979-87
- 12) Alkushi A, Kobel M et al. High-Grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:343-50.
- 13) Tafe LJ, Garg K et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathol* 2010; 23:781-9.

### 3. Diagnosi

L'esordio clinico del carcinoma endometriale è rappresentato, nella grande maggioranza dei casi, da un sanguinamento vaginale anomalo, sia esso una perdita ematica vaginale in menopausa sia un sanguinamento inatteso rispetto al flusso mestruale normale in età fertile.

Assai raramente, infatti, la neoplasia decorre in maniera asintomatica e la diagnosi viene posta in modo accidentale.

In considerazione dell'aumentata incidenza del carcinoma endometriale e della minore età di insorgenza, è necessario sottoporre a controllo clinico strumentale tutte le pazienti in età fertile che presentino una metrorragia intermestruale.

Dolore e leucoxantorrea sono in genere dovuti a fenomeni necrotico colliquativi, tipici delle fasi più avanzate di malattia. Un interessamento linfonodale importante può determinare edema agli arti inferiori, al pube e alla vagina. Dolori addominali, pelvici, lombosacrali e glutei, sindromi sub occlusive, dolori ossei e dispnea sono i segni tardivi di diffusione metastatica della malattia.

In ogni donna che lamenti una perdita ematica vaginale anomala, il primo esame da eseguire è l'ecografia trans-vaginale (TVS, *Trans-Vaginal Sonography*)<sup>(1)</sup>.

Tale esame permette di valutare lo spessore endometriale (sospetto se >5mm in postmenopausa, in periodo fertile può variare tra 1 e 14 mm in funzione del periodo del ciclo mestruale) e la eventuale presenza di ispessimenti focali. L'aggiunta del color e del power Doppler rende possibile studiare con accuratezza la perfusione ematica dell'endometrio normale e dei processi espansivi a suo carico<sup>(2)</sup>.

La diagnosi di carcinoma endometriale si basa essenzialmente sulla valutazione del tessuto endometriale ottenuto attraverso prelievi biotipici mirati +/- associati a isteroscopia.

La RM con mezzo di contrasto paramagnetico è in grado di stadare in maniera completa il carcinoma dell'endometrio, consentendo di valutare il grado di infiltrazione miometriale con una sensibilità dell'87%, l'infiltrazione dello stroma della cervice con una sensibilità dell'80% e delle pareti della vagina. Permette inoltre di valutare l'infiltrazione del tessuto adiposo dei parametri e la presenza di linfadenomegalie pelviche o lombo-aortiche in una sola metodica con un'accuratezza del 76%<sup>(3)</sup>.

La TC presenta scarsa accuratezza diagnostica rispetto alla RMN nella valutazione dell'utero ma risulta utile nella valutazione delle eventuali sedi di malattia extra-uterine (TC addome utile nello studio dei linfonodi e del fegato).

La scintigrafia ossea è limitata ai casi clinicamente sospetti di localizzazione ossea.

#### Bibliografia

- 1) Savelli L, Ceccarini M et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 May; 31(5):560-6.
- 2) Epstein E et al. Gray-scale and color Doppler ultrasound characteristics of endometrial cancer in relation to stage, grade and tumor size. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38(5):586-93.
- 3) Manfredi R, Mirk P et al. Loco-Regional Staging of Endometrial Carcinoma: Role of MR Imaging in predicting surgical staging. *Radiology* 2004; 231:372-8.
- 4) Suga T, Nakamoto Y et al. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2011 May; 25(4):269-75. Epub 2011 Mar 9.
- 5) Signorelli M, Guerra L et al. Role of the integrated FDG PET/CT in the surgical management of patients with high risk clinical early stage endometrial cancer: detection of pelvic nodal metastases. *Gynecologic Oncology* 2009; 115(2):231-5.

## 4. Stadiazione

La stadiazione del tumore dell'endometrio si basa sulla valutazione anatomo-patologica e non clinica della malattia. Sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)<sup>(1)</sup> e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer)<sup>(2)</sup>.

### 4.1 Classificazione FIGO

La stadiazione FIGO del 2009 è quella più largamente utilizzata e differisce dalla precedente classificazione<sup>(4)</sup> in quanto stratifica in maniera più accurata i sottostadi<sup>(1)</sup> (Tabella 2)

La stadiazione FIGO non tiene in considerazione il grado di differenziazione cellulare (G1-2-3), l'istotipo e l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari, che rimangono fattori prognostici indipendenti, così come il volume tumorale  $\leq 2$  cm o  $> 2$  cm<sup>(3)</sup>, introdotto nel modello predittivo del rischio di metastasi linfonodali adottato dai Ginecologi Oncologi della *Mayo Clinic*<sup>(1)</sup>.

La rilevanza prognostica della citologia peritoneale è ancora dibattuta e, nella nuova stadiazione, l'eventuale positività deve essere segnalata senza per questo modificare lo stadio.

**Tabella 2a.** Adenocarcinoma endometriale. Stadiazione FIGO 2009

<b>Stadio I</b>	<b>Tumore limitato al corpo dell'utero</b>
<b>IA</b>	Nessuna infiltrazione o $< 1/2$ del miometrio
<b>IB</b>	Infiltrazione $> 1/2$ del miometrio
<b>Stadio II</b>	<b>Tumore esteso allo stroma cervicale, ma non fuori dall'utero</b>
<b>Stadio III</b>	<b>Estensione locale o regionale</b>
<b>IIIA</b>	Estensione alla sierosa uterina, o alle ovaie
<b>IIIB</b>	Estensione alla vagina o ai parametri
<b>IIIC</b>	Estensione ai linfonodi pelvici o lombo-aortici
<b>IIIC1</b>	Linfonodi pelvici positivi

	<b>IIIC2</b>	Linfonodi lombo-aortici positivi, indipendentemente dai pelvici
<b>Stadio IV</b>		<b>Estensione alla mucosa vescicale o intestinale o metastasi a distanza</b>
	<b>IV</b>	Estensione alla mucosa vescicale o intestinale
	<b>A</b>	Metastasi a distanza
	<b>IV</b>	
	<b>B</b>	

## 4.2 Classificazione AJCC

La stadiazione AJCC <sup>(2)</sup> è qui riportata per completezza ma poco utilizzata.

Il sistema AJCC classifica il tumore del corpo dell'utero sulla base di tre fattori:

- L'estensione del tumore (T);
- Coinvolgimento linfonodale (N);
- Presenza di metastasi a distanza (M);

Comprende il tumore in situ (Tis), non classificato nel sistema FIGO.

**TX:** tumore primitivo non definibile

**T0:** tumore primitivo non evidenziabile

**Tis:** carcinoma *in situ*

**T1:** tumore limitato al corpo dell'utero

- T1a: tumore confinato all'endometrio o invade meno della metà del miometrio
- T1b: tumore invade la metà o più del miometrio

**T2:** tumore invade la cervice, ma non si estende al di fuori dell'utero

**T3:** diffusione locale e/o regionale del tumore

- T3a: il tumore invade la sierosa e/o gli annessi (estensione diretta e/o metastasi). La citologia peritoneale positiva non modifica lo stadio
- T3b: interessamento della vagina (estensione diretta o metastasi) o parametri

**T4:** invasione della mucosa della vescica e/o intestinale (La presenza di edema bolloso non è sufficiente per classificare la neoplasia T4)

**Nx:** metastasi linfonodali non valutabili

**N0:** assenza di metastasi nei linfonodi regionali

**N1:** metastasi ai linfonodi regionali (linfonodi pelvici)

**N2:** metastasi ai linfonodi regionali paraortici, senza o con positività dei linfonodi pelvici

**Mx:** metastasi a distanza non valutabili

**M0:** assenza di metastasi a distanza

**M1:** presenza di metastasi a distanza (include metastasi ai linfonodi inguinali, intraperitoneo, polmone, fegato o osso. Sono escluse le metastasi ai linfonodi para-aortici, vagina, sierosa pelvica, o annessi)

### Bibliografia

- 1) Pecorelli S. Revised FIGO staging for endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105(2):103-4.
- 2) Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York.

- 3) Schink JC et al. Tumor size in endometrial cancer: a prospective factor for lymph node metastases. *Obstet Gynecol* 1987; 70:216.
- 4) Creasman WT. FIGO stage 1988 revision. *Gynecol Oncol* 1989; 35:125-7.

## 5. Terapia per stadi

### Fattori prognostici pre-chirurgici

Prima dell'intervento chirurgico è importante raccogliere la storia familiare oncologica (tumori del colon retto, dell'endometrio e dell'ovaio) per identificare la presenza di fattori di rischio associati alla sindrome di Lynch. Una valutazione delle condizioni generali è necessaria in pazienti con patologie associate per adattare il tipo di procedura chirurgica.

La visita ginecologica e l'ecografia pelvica sono componenti mandatorie della valutazione prechirurgica; in modo particolare è importante valutare il volume tumorale, la infiltrazione miometriale, il coinvolgimento cervicale ed escludere la presenza di malattia in sede ovarica.

L'esame istologico preoperatorio è fondamentale per stabilire il piano chirurgico: il grado istologico ha un impatto prognostico significativo ed i diversi istotipi sono associati a storie naturali differenti. Entrambi questi fattori influenzano pertanto la strategia terapeutica iniziale, sebbene possano esistere delle discrepanze tra l'esame istologico preoperatorio e quello definitivo.

Ulteriori indagini radiologiche quali TAC e/o PET sono opzionali nel carcinoma endometriale avanzato, mentre la RMN può aiutare a definire la profondità di infiltrazione miometriale.

### 5.1 STADIO I

L'approccio chirurgico standard per il trattamento del carcinoma dell'endometrio in stadio I è rappresentato dall'isterectomia Classe A <sup>(1,2)</sup> dall'annessiectomia bilaterale, con o senza linfadenectomia <sup>(2)</sup>.

**Quesito Clinico n°1: Nella stadiazione chirurgica delle pazienti con carcinoma endometriale (P), l'approccio laparoscopico (I) è raccomandabile rispetto all'approccio laparotomico (C) in termini di ripresa di malattia e complicanze post-operatorie (O)?**

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha condotto alla selezione di 3 studi (v. appendice n°1)

Lo studio pubblicato da Mourits e Coll. <sup>(3)</sup> ha messo a confronto l'approccio laparoscopico con quello laparotomico in termini di incidenza delle complicanze maggiori (a giudizio di un *panel* indipendente di valutatori) in una casistica di 283 pazienti (187 sottoposte a laparoscopia e 96 a laparotomia).

L'approccio laparotomico si è rivelato meglio tollerato in relazione al parametro primario (14.6% Vs 14.9%, con una differenza assoluta -0.3% [LC95%: -9.1, 8.5]), alla minore perdita ematica in fase di intervento (100mL Vs 200 mL), al minor uso di analgesici (3 Vs 5 giorni) e alla minore durata del ricovero (2 Vs 5 giorni).

Lo studio LAP2, pubblicato da Walker nel 2012 <sup>(4)</sup> ha confrontato con un disegno di non inferiorità la chirurgia tradizionale (CT) con quella miniinvasiva (MI); sono state arruolate 2616 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio clinico I – IIA (1696 al braccio MI e 920 al braccio CT).

Riguardo agli outcome di beneficio si è osservato <sup>(5)</sup>:

- un HR per l'approccio MI pari a 1.14 (limite di confidenza inferiore al 90%: 0.92; limite di confidenza inferiore al 95%: 1.46), lievemente eccedente il margine di non-inferiorità rispetto all'approccio laparotomico, con stime di recidiva a 5 anni 11.61% per CT e 13.68% for MI;
  - una sopravvivenza globale a 5 anni sovrapponibile nei due bracci (89.8% in entrambi i bracci di trattamento).
- Riguardo alla morbosità <sup>(4)</sup>:
- la MI è stata associata a una minore percentuale di eventi avversi di grado moderato/severo nel post-operatorio (14% v 21%, rispettivamente);
  - il tasso di complicanze intraoperatorie è stato sovrapponibile, con una maggiore durata dell'atto operatorio a carico di MI (mediana: 204 vs 130 minuti, rispettivamente).
  - è stata riscontrata una minore frequenza di ospedalizzazioni di durata > 2 giorni a favore di MI (52% vs 94%, rispettivamente).

Lo studio LACE <sup>(6)</sup>, condotto su 760 pazienti con stadio I di carcinoma endometriale, ha parimenti messo a confronto le due modalità chirurgiche (407 pazienti randomizzate a isterectomia radicale laparoscopica e 353 a isterectomia radicale addominale).

Lo studio si riprometteva di verificare innanzitutto se l'approccio laparoscopico fosse associato a una migliore qualità di vita rispetto a quello laparotomico. Effettivamente nell'immediato post-operatorio è stato osservato un miglioramento nella maggior parte delle scale utilizzate, quali FACT-G (+7%) e relative dimensioni (+13% nella scala funzionale, +11% nella scala fisica, +6%, nella scala specifica per l'endometrio), ed EuroQoL EQ-5D (+5% nella *body-image* e +7.5% nella VAS). L'analisi a 6 mesi ha continuato a favorire l'approccio laparoscopico, con l'eccezione della EuroQoL VAS.

Un aggiornamento della casistica dello studio a 9 anni dalla chirurgia <sup>(7)</sup> ha evidenziato come i parametri di benessere fisico (*effect size*: -0.28) e funzionale (*effect size*: -0.28) fossero ancora migliori tra le donne trattate con isterectomia laparoscopica rispetto a quelle che sottoposte a isterectomia addominale.

Riguardo agli outcome di beneficio si sono osservate <sup>(8)</sup>:

- una differenza assoluta della stima di DFS a 4.5 anni dello 0.3% (LC95%: -5.5%, 6.1%) a favore dell'approccio MI, rispondente ai criteri di non inferiorità prespecificati; la stima dell'HR era 1.03 (LC95%: 0.73, 1.44);
- una sopravvivenza globale parimenti comparabile, con HR stimato a 1.08 (LC95%: 0.63, 1.85).

Riguardo alla morbosità <sup>(9)</sup>:

- sebbene gli eventi avversi intraoperatori non differissero sostanzialmente tra i due gruppi (MI 7.4% Vs CT 4.6%), sia gli eventi postoperatori di grado  $\geq 3$  (CT 18.6% Vs MI 12.9) sia gli eventi avversi seri (CT 14.3% Vs MI 8.2%) sono risultati essere più frequenti nelle pazienti sottoposte a chirurgia addominale.

### Limiti delle evidenze

Da segnalare a carico degli studi considerati l'elevato rischio di *detection* e *performance bias* nel rilevamento delle progressioni e degli eventi avversi. Gli studi sono inoltre stati condotti quando non era ancora chiaro dalla letteratura il ruolo prognostico della nuova classificazione molecolare dell'endometrio, che non era inclusa come criterio di stratificazione. Le ricerche future dovrebbero focalizzare sulla applicabilità della chirurgia mini-invasiva nelle classi molecolari a maggiore rischio di recidiva

### Bilancio tra benefici e danni

Alla luce degli studi riportati si ritiene che i benefici ascrivibili all'approccio laparoscopico nel trattamento chirurgico dei pazienti con carcinoma dell'endometrio possano essere considerati prevalenti rispetto ai danni.

Certezza delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio clinico I – IIA, la chirurgia laparoscopica rispetto alla chirurgia laparotomica dovrebbe essere presa in considerazione in prima intenzione.	<b>Forte a Favore</b>

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

### Bibliografia

- 1) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008; 9:297-30.
- 2) FIGO Committee on Gynecologic Oncology, Denny L, Hacker NF, Gori J, et al.: Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecologic Cancers. [www.figo.org/publications/staging\\_classifications](http://www.figo.org/publications/staging_classifications)
- 3) Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, ter Brugge HG, van der Sijde R, Paulsen L, Wijma J, Bongers MY, Post WJ, van der Zee AG, de Bock GH. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):763-71. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70143-1. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20638901.
- 4) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al: Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 27:5331-5336, 2009
- 5) Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30: 695-700.
- 6) Janda M, GebSKI V, Brand A, Hogg R, Jobling TW, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Neesham D, Nicklin JL, Oehler MK, Otton G, Perrin L, Salfinger S, Hammond I, Leung Y, Walsh T, Sykes P, Ngan H, Garrett A, Laney M, Ng TY, Tam K, Chan K, Wrede CD, Pather S, Simcock B, Farrell R, Obermair A. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):772-80. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70145-5. Epub 2010 Jul 16. PMID: 20638899.
- 7) Sanjida S, Obermair A, GebSKI V, Armfield N, Janda M. Long-term quality of life outcomes of women treated for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Apr;31(4):530-536. doi: 10.1136/ijgc-2020-002145. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33361459.
- 8) Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Mar 28;317(12):1224-1233
- 9) Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early-stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(8):1147-1153.

In questo gruppo di pazienti il ruolo della linfadenectomia è oggetto di discussione. Da uno studio randomizzato condotto su 514 pazienti con carcinoma dell'endometrio in stadio I (venivano esclusi gli stadi IA–IB G1 secondo la stadiazione FIGO 1998 e gli istotipi speciali) è emerso che la linfadenectomia non determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (81.0% vs 81.7% a 5 anni, rispettivamente nel braccio con e senza linfadenectomia e sopravvivenza globale (85.9% vs 90.0% a 5 anni)<sup>1</sup> Un'ulteriore conferma di questi dati emerge dall'analisi dei risultati dello studio ASTEC, dove la linfadenectomia pelvica, non ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale e intervallo di tempo libero da malattia<sup>2</sup>.

Il limite di entrambi gli studi è che sono stati condotti in popolazione a basso rischio di secondarismi linfonodali; appare difficile poter evidenziare un effetto positivo della linfadenectomia sulla sopravvivenza (percentuale di positività linfonodale pari al 13 e al 9% rispettivamente). Rimane, pertanto, irrisolto il ruolo

della linfadenectomia nelle pazienti ad alto rischio. Alcuni autori suggeriscono di considerare una stadiazione chirurgica completa nelle pazienti con rischio intermedio-alto (stadio IA G3 e IB, FIGO 2009) per identificare quelle pazienti che richiedono un trattamento adiuvante postoperatorio. L'estensione della linfadenectomia è stata valutata in un ampio studio retrospettivo pubblicato nel 2010 che ha confrontato la linfadenectomia pelvica vs linfadenectomia pelvica e paraortica (studio SEPAL); le pazienti ad alto rischio hanno beneficiato di una linfadenectomia pelvica e lomboaortica in termini di sopravvivenza globale <sup>(3)</sup>.

Siamo in attesa dei risultati di altri studi randomizzati volti a valutare il ruolo della linfadenectomia al fine di chiarire quale sia l'iter terapeutico più efficace per le pazienti ad alto rischio.

La biopsia del linfonodo sentinella ha mostrato una buona performance diagnostica e potrebbe rappresentare un buon compromesso tra l'esecuzione di una stadiazione chirurgica completa e l'omissione di una linfadenectomia sistematica. In particolare, la biopsia del linfonodo sentinella sarebbe in grado di ridurre la morbilità potenzialmente derivabile dall'esecuzione di una linfadenectomia sistematica, e la sua 'ultra-stadiazione' consentirebbe l'individuazione di micrometastasi linfonodali-cellule tumorali isolate, spesso non diagnosticate con l'esame istologico convenzionale. In uno studio osservazionale multicentrico, Ballester et al. hanno riportato per tale procedura una sensibilità dell'84% (95% CI, 62-95%) e un valore predittivo negativo del 97% (95% CI, 91-99%) in donne con carcinoma endometriale in stadio I-II <sup>(4)</sup>. In particolare, lo studio dimostra che l'11% e il 15% delle pazienti rispettivamente considerate a basso e a intermedio rischio presenta metastasi linfonodali (micrometastasi o ITC) che sarebbero state misdiagnosticate in caso di mancata linfadenectomia. La maggior parte degli studi pubblicati su questo argomento ha previsto l'identificazione del linfonodo sentinella mediante iniezione cervicale del tracciante; resta da chiarire se altre modalità di identificazione. Tuttavia, il drenaggio linfatico del corpo uterino è complesso e questo rende questa metodica da sviluppare ulteriormente. La metodica può rappresentare una valida alternativa alla linfadenectomia sistematica nella valutazione dello stato linfonodale sulla base dei risultati preliminari riportati da alcuni gruppi <sup>(5-7)</sup>.

La biopsia del linfonodo sentinella è un'alternativa alla linfadenectomia e la sua negatività istologica è accettata come linfonodo negativo per la stadiazione nelle pazienti a basso/intermedio rischio. Nelle pazienti con intermedio-alto/alto la linfadenectomia sistematica dovrebbe essere eseguita.

Il trattamento standard del carcinoma endometriale preclude la fertilità e potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In donne giovani il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, ben differenziato, minima/assente invasione miometriale. In questi casi, considerati gli eccellenti outcomes oncologici (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere *ipotizzato* un trattamento conservativo che preveda la somministrazione orale (medrossiprogesterone o meggestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico. Il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica. Va sottolineato che il trattamento conservativo è da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi e al termine della gravidanza <sup>(8)</sup>.

Per quanto attiene alla preservazione delle ovaie una metanalisi dimostrerebbe che la conservazione delle gonadi non peggiora la sopravvivenza rispetto a chi si sottopone ad una annessiectomia bilaterale. Ovviamente la conservazione della gonade non deve essere proposta negli istotipi speciali (sierosi) o in caso di familiarità positiva per tumori ginecologici (ovaio, utero) <sup>(9-10)</sup>.

## 5.2 STADIO II

In questo gruppo di pazienti, l'approccio chirurgico consiste nell'isterectomia radicale. La chirurgia deve essere modulata in accordo alla recente classificazione dell'isterectomia radicale per ottenere margini liberi da neoplasia. L'isterectomia semplice con annessiectomia può essere presa in considerazione. Per la linfadenectomia valgono le stesse considerazioni riportate in precedenza per lo stadio I.

## 5.3 STADIO III-IV

Nelle pazienti con malattia non operabile l'approccio chirurgico ha un ruolo palliativo<sup>11</sup>, poiché il trattamento di scelta è quello chemioterapico sistemico. Alcuni autori suggeriscono di considerare il massimo sforzo chirurgico nelle pazienti con un buon *performance status* analogamente a quanto viene fatto nel carcinoma dell'ovaio.

Qualora la chirurgia non sia fattibile per l'estensione della malattia o a causa di controindicazioni mediche (5-10% delle pazienti), accanto al trattamento chemioterapico con carboplatino e paclitaxel può essere preso in considerazione un trattamento radioterapico esclusivo che comprenda, possibilmente la brachiterapia endocavitaria, per il controllo locale di malattia<sup>(12)</sup>.

### Bibliografia

1. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707–16.
2. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK, ASTEC group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125–36
3. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1165-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X. Epub 2010 Feb 24. Erratum in: *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):594. PMID: 20188410
4. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12(5):469-76.
5. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):405-415.
6. Martinelli F, Ditto A, Signorelli M, et al. Sentinel node mapping in endometrial cancer following Hysteroscopic injection of tracers: A single center evaluation over 200 cases. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):525-530.
7. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):384-392.
8. Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2017; 28(1):e2.
9. Gu H, Li J, Gu Y Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:77–
10. Lyu T, Guo L, Chen X, et al Ovarian preservation for premenopausal women with early-stage endometrial cancer: a Chinese retrospective study. *J Int Med Res* 2019;47:2492–
11. Bristow RE, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):85–91. 933; 375:1165-1172.
12. Gill BS, Kim H, Houser C et al. Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2014; 13:542-547

## 6. Fattori prognostici e categorie di rischio

I fattori di rischio clinico-patologici tradizionali, in particolare l'età, il tipo e il grado istopatologici, l'invasione miometriale e l'invasione linfovaskolare (LVSI) sono importanti per definire la prognosi. Più recentemente è stato dimostrato che quando è presente una sostanziale LVSI (definita anche inequivocabile o ovvia), vi è un rischio notevolmente maggiore di recidiva e morte <sup>(1, 2)</sup>.

Il TCGA (The Cancer Genome Atlas) ha identificato quattro sottogruppi molecolari con differenze prognostiche significative tra di esse <sup>(3)</sup>. Studi successivi hanno dimostrato che era possibile identificare sottogruppi equivalenti (non identici) utilizzando marcatori surrogati in tessuti paraffinati, facilmente disponibili nella maggior parte delle Divisioni di Anatomia Patologica, senza la necessità di un sequenziamento esteso <sup>(4, 5)</sup>. Questa alternativa pragmatica si basa su un piccolo numero di marcatori immunoistochimici ben consolidati (MSH6, PMS2 e p53) in combinazione con il sequenziamento mirato (analisi hotspot POLE). I 4 sottogruppi identificati sono: 1) POLEmut (mutazione patogenetica nella subunità catalitica della polimerasi epsilon) 2) MMRd (immunoistochimica di almeno due (PMS2 e MSH6) o preferibili quattro (PMS2, MLH1, MSH6 e MSH2) delle proteine del Mismatchrepair) 3) p53-anormale (Immunoistochimica di p53); NSMP (nessun profilo molecolare specifico). L'integrazione di questa classificazione molecolare con i dati clinico-patologici consolidati ha portato a un sistema aggiornato di classificazione del rischio di recidiva.

Tutte le raccomandazioni si applicano alle donne con FIGO fase I-IVA EC che subiscono un intervento chirurgico e non hanno alcuna malattia residua macroscopica (tabella 1).

Tabella 1

Classe di rischio	
<i>Basso</i>	Stadio IA (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assenti o focali Stadio I/II POLEmut
<i>Intermedio</i>	Stadio IA G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
	Stadio IA non endometrioidi (sieroso, a cellule chiare, carcinoma indifferenziato, carcinosarcoma, misto) e/o tumori p53 abn senza invasione miometriale e nessuna o focale LVSI
	Stadio IB (G1 e G2) endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) e LVSI assente o focale
<i>Intermedio/Alto</i>	Stadio I endometrioidi (MMRd e NSMP) qualsiasi grado e qualsiasi profondità di infiltrazione con LVSI sostanziale
	Stadio IB G3 endometrioidi (MMRd e NSMP) indipendentemente da LVSI
	Stadio II Grado 1 endometrioidi (MMRd e NSMP) con LVSI sostanziale Stadio II Grado 2-3 endometrioidi (MMRd e NSMP)
<i>Alto</i>	Tutte gli stadi e tutte le istologie con p53abn e invasione miometriale
	Tutte gli stadi di carcinoma sieroso o indifferenziato compreso il carcinosarcoma con invasione miometriale
	Tutti gli stadi III e IVA senza tumore residuo, indipendentemente dall'istologia e indipendentemente dal sottotipo molecolare

## Bibliografia

1. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgeniemi-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-50.
2. Stalberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, Carlson J, Dahm-Kahler P, Floter-Radestad A, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer - a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncol*. 2019;58(11):1628-33.
3. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
4. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgeniemi-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24.
5. Kommos S, McConechy MK, Kommos F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1180-8.

## 7. Terapia adiuvante

### Basso rischio:

Non vi è alcuna indicazione per il trattamento adiuvante del carcinoma endometriale a basso rischio, poiché il rischio di recidiva (< 5%) è esclusivamente vaginale nel 70% dei casi, con un controllo della malattia a 5 anni del 50-70%<sup>(1,2)</sup>. I dati attuali degli studi PORTEC-1/2 hanno dimostrato la presenza di mutazioni POLE come indicatore di una prognosi favorevole, indipendentemente da altre variabili clinico-patologiche. Pertanto, anche i pazienti con tumori allo stadio I-II e un POLE-mut sono ora considerati a basso rischio e non riceveranno alcun trattamento adiuvante<sup>(3,4)</sup>.

### Rischio intermedio

Sia gli studi clinici PORTEC-1 che GOG-99 hanno dimostrato che la radioterapia pelvica (EBRT) è in grado di ridurre significativamente la recidiva locoregionale nel gruppo di rischio intermedio. Poiché la maggior parte delle recidive per questi casi si trovavano sulla cupola vaginale, PORTEC-2 ha valutato l'efficacia e la tossicità della brachiterapia vaginale (VBT) rispetto alla radioterapia a fasci esterni (EBRT). I dati di sopravvivenza decennali hanno confermato eccellenti tassi di controllo vaginale (>96%) in entrambi i bracci, con tassi simili di recidiva pelvica isolata, metastasi a distanza e sopravvivenza complessiva<sup>(5)</sup>.

Uno studio danese di popolazione ha confermato che il rischio di recidiva locoregionale è più elevato (circa il 14%) con omissione della brachiterapia vaginale, ma la sopravvivenza complessiva non è diversa grazie all'efficacia del trattamento della recidiva<sup>(6)</sup>. Secondo questi dati, l'omissione del trattamento adiuvante può essere presa in considerazione in casi individualizzati.

All'interno di questo gruppo intermedio ci sono quei pazienti con tumori non endometrioidi e/o p53 abn di stadio IA senza invasione miometriale e in assenza di LVSI. Tuttavia, va notato che questi pazienti non sono stati inclusi negli studi randomizzati. Pertanto, il potenziale beneficio della terapia adiuvante per tali pazienti non è chiaro.

### Rischio intermedio/alto (HIR)

Il tradizionale gruppo HIR, come definito sia in PORTEC-1 che GOG #99, è stato modificato a causa di ulteriori conoscenze riguardanti le caratteristiche molecolari e clinico-patologiche. Questo gruppo ridefinito,

come descritto nella tabella 1, comprende un gruppo con un rischio più elevato di recidiva.

La radioterapia esterna è riconosciuta come trattamento adiuvante di elezione in questa categoria di rischio. Infatti, l'analisi a lungo termine del PORTEC 2 ha evidenziato come una sostanziale LVSI era fortemente associata a un rischio più elevato di recidiva. Tra i pazienti con questo fattore di rischio sfavorevole, l'EBRT ha fornito un controllo migliore rispetto alla VBT.

Recentemente, lo studio di fase III GOG 249 ha analizzato l'impatto sulla sopravvivenza senza recidiva (RFS) della EBRT verso VBT seguita da tre cicli di paclitaxel e carboplatino in pazienti con HIR. In questa popolazione l'89% aveva eseguito linfoadectomia con esito negativo. Non sono state evidenziate differenze nel RFS tra i due bracci di trattamento con aumento della tossicità acuta e neurologica per il braccio di chemioterapia. Sebbene la valutazione degli effetti collaterali a lungo termine abbia bisogno di un follow-up più lungo, questi risultati hanno indotto gli autori a concludere che la EBRT pelvica rimaneva il trattamento standard per questo gruppo di pazienti <sup>(7)</sup>.

### **Alto rischio**

Secondo la nuova classificazione di rischio riportata in tabella 1, le pazienti con stadio III-IVA senza malattia residua dopo chirurgia, con stadio I-IVA p53abn, o con carcinomi non endometrioidi ad ogni stadio con invasione miometriale e senza malattia residua sono tutti considerati ad alto rischio.

Nello studio GOG-258, 813 donne con cancro endometriale allo stadio III-IVA sono state randomizzate per ricevere EBRT pelvica con chemioterapia concomitante, o per ricevere la sola chemioterapia (6 cicli di carboplatino e paclitaxel). Sebbene non siano state riscontrate differenze nella RFS e nella sopravvivenza globale, è stato osservato un maggior numero di recidive vaginali e pelviche e / o para-aortiche nelle donne trattate con la sola chemioterapia <sup>(8)</sup>. Tenendo conto dei risultati di queste due studi, il beneficio ottenuto aggiungendo la chemioterapia a RT e il conseguente aumento del tasso di tossicità dovrebbero essere discussi nell'ambito del processo decisionale condiviso tra i medici e le loro pazienti. Mentre la CTRT o la sola chemioterapia è il regime raccomandato per le pazienti ad alto rischio, la radioterapia da sola può essere raccomandata nei casi di comorbidità maggiori e controindicazioni alla chemioterapia.

Nel tentativo di ridurre il rischio di diffusione metastatica della malattia, è stato quindi ipotizzato l'impiego alternativo della chemioterapia, ma studi randomizzati in cui sono stati confrontati i due trattamenti non hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia o globale: mentre con la radioterapia postoperatoria è stato osservato un miglior controllo locale, con la chemioterapia adiuvante è stato riportato un miglior controllo a distanza. E' stata quindi esplorata la combinazione dei due trattamenti, ma ad oggi, la terapia adiuvante postoperatoria, in questo gruppo di pazienti, è tuttora controversa.

**Quesito Clinico n°2. Nelle pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva (P) è raccomandabile l'integrazione di radioterapia adiuvante e chemioterapia (I) rispetto alla sola radioterapia (C), in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da evento sfavorevole, recidive loco-regionali e a distanza, tollerabilità e qualità di vita (O)?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 710 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 703 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 7 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori sono stati identificati 3 studi randomizzati (corrispondenti a 3 pubblicazioni) <sup>9-11</sup> mentre quattro studi sono stati esclusi con motivazione.

Lo studio pubblicato da Hogberg <sup>9</sup> ha riportato i risultati di una analisi combinata di due studi randomizzati,

NSGO-9501/EORTC-55991 e MaNGO/ILIADE-III, entrambi condotti su pazienti in stadio IIB, IIIA-C sec. classificazione FIGO 1988. Lo studio NSGO-9501/EORTC-55991 era uno studio internazionale che ha randomizzato 338 pazienti, 187 pazienti nel braccio sperimentale e 191 nel braccio standard. Originariamente per questo studio erano eleggibili anche pazienti in stadio I sec. classificazione FIGO 1988. Lo studio MaNGO/ILIADE-III era uno studio italiano che ha randomizzato 157 pazienti (80 e 76, rispettivamente nel braccio sperimentale e di controllo) con una età mediana rispettivamente di 58 e 59 anni.

Lo Studio PORTEC-3<sup>10-11</sup> era uno studio internazionale, condotto in 103 centri europei, nordamericani e dell'Oceania, in cui sono stati randomizzati 668 pazienti ad un intervento di chemio-radioterapia o alla sola radioterapia adiuvante. Erano eleggibili per lo studio le pazienti con stadio FIGO 2009: IA, endometrioide, G3, ISLV +, IB G3, II-III (A, B o C), con istologia sierosa o a cellule chiare (I, II o III). Le pazienti erano randomizzate a ricevere radioterapia pelvica con o senza chemioterapia concomitante e adiuvante (2 cicli di Cisplatino I e IV settimana di RT, seguiti da 4 cicli di Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 1,21).

Come momento iniziale della valutazione delle evidenze, si è proceduto all'esecuzione di una sintesi metanalitica dei tre studi considerati (*Review Manager v.5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020*)<sup>9-11</sup>.

L'aggiunta della chemioterapia al trattamento radiante ha evidenziato una riduzione relativa del 33% (HR: 0.67; LC95%: 0.54, 0.84) del rischio di evento sfavorevole (ripresa di malattia o decesso per ogni causa) rispetto al braccio di controllo. La riduzione assoluta del rischio è stata di 9 eventi in meno (LC95%: da 14 a 4 in meno) ogni 100 pazienti trattate. Riguardo alla sede di recidiva, il beneficio assoluto è stato del 6% per le riprese di malattia a distanza e dell'1% per le riprese di malattia loco-regionale.

Il controllo della malattia ha esitato in una riduzione relativa del 31% (HR: 0.69; LC95%: 0.54, 0.89) del rischio di decesso, con riduzione assoluta del rischio pari a 7 eventi in meno (LC95%: da 11 a 1 in meno) ogni 100 pazienti trattate, rispetto al braccio di controllo.

Gli eventi avversi associati al trattamento sperimentale sono compiutamente descritti nel solo studio PORTEC-3<sup>10</sup>. L'aggiunta della chemioterapia ha esitato in un incremento assoluto del 48% (60% Vs 12%) degli eventi avversi di grado 3-4, soprattutto a carico della sfera ematologica. Da rilevare l'incidenza di neuropatia periferica sensoriale di grado 2-4, presente a 6 mesi nel 15% delle pazienti e ancora percepita a 12 mesi nel 9% dei casi. A mezzo del questionario EORTC QLQ-EN24, le pazienti riferivano a 6 mesi dolore muscolo-articolare nel 37% dei casi e fatigue nel 31% dei casi. L'intorpidimento e il formicolio agli arti erano riferiti a 6 mesi dal 52% delle pazienti, e il disturbo era ancora presente a 24 mesi nel 37% dei casi<sup>10</sup>.

### Limiti delle evidenze

Il limite maggiore delle evidenze in esame è costituito dall'elevato rischio di *detection* e *performance bias*, legato alla valutazione in aperto delle recidive, degli eventi avversi e dei *patient reported outcomes*.

Non sono invece stati riscontrati seri problemi di inconsistenza di effetto tra gli studi e di imprecisione delle stime riportate.

### Bilancio tra benefici e danni

La Commissione ritiene che l'entità dei benefici osservati (riduzione assoluta del 9% di riprese di malattia e del 6% di riprese a distanza, con associata riduzione assoluta del 7% di decessi per ogni causa) sia nettamente a favore dell'intervento, pur tenendo conto dell'impatto (anche a lungo termine) dei sintomi da tossicità neurologica (incremento assoluto dell'8% a 12 mesi di follow-up).

I dettagli del processo di *Evidence to Decision* per il quesito clinico in oggetto sono riportati in Appendice 2a.

Certeza delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La chemio-radioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometriode dell'endometrio ad alto rischio, dovrebbe essere presa in considerazione dopo adeguato colloquio informativo	<b>Forte a Favore</b>

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

In considerazione del valore prognostico emergente della classificazione molecolare, l'impatto della chemioterapia per ogni sottogruppo molecolare è stato analizzato utilizzando i campioni di tessuto del PORTEC-3. I risultati di questa analisi hanno mostrato che le pazienti con p53abn avevano la prognosi più sfavorevole indipendentemente dall'istologia, mentre POLEmut rappresentava un fattore prognostico favorevole anche tra i casi ad alto grado e stadio avanzato. E' inoltre emerso un diverso effetto del trattamento all'interno dei sottogruppi molecolari. Le pazienti con p53abn hanno avuto un beneficio molto significativo dal trattamento combinato, indipendentemente dal tipo istologico e dallo stadio, mentre le pazienti con POLEmut hanno avuto un'eccellente sopravvivenza in entrambe i bracci di trattamento. Le pazienti con MMRd e NSMP hanno avuto invece un risultato intermedio: quando le differenze nell'effetto del trattamento adiuvante (CTRT v RT) sono state analizzate tra questi sottogruppi molecolari, non è stato osservato alcun beneficio della CTRT rispetto al solo RT nei pazienti con MMRd. Le pazienti con NSMP mostravano una tendenza a beneficiare della CTRT, simile all'esito complessivo dello studio <sup>(12)</sup>.

I carcinosarcomi, attualmente considerati tumori endometriali metaplastici, non sono stati inclusi negli studi sopra citati. Sono considerati uniformemente ad alto rischio e la maggior parte sono classificati come p53abn.

### Bibliografia

1. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-11.
2. Group AES, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9658):137-46.
3. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-24.
4. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8.
5. Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;119(9):1067-74.
6. Ortoft G, Hansen ES, Bertelsen K. Omitting adjuvant radiotherapy in endometrial cancer increases the rate of locoregional recurrences but has no effect on long-term survival: the Danish Endometrial Cancer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(8):1429-37.
7. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1810-8.

8. Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2317-26.
9. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P, Kristensen G. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010 Sep;46(13):2422-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002. Epub 2010 Jul 7. PMID: 20619634; PMCID: PMC3552301
10. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, Colombo A, Fyles A, Baron MH, Kitchener HC, Nijman HW, Kruitwagen RF, Nout RA, Verhoeven-Adema KW, Smit VT, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC study group. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1114-1126. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30120-6. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27397040
11. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, Ottevanger PB, Ledermann JA, Khaw P, D'Amico R, Fyles A, Baron MH, Jürgenliemk-Schulz IM, Kitchener HC, Nijman HW, Wilson G, Brooks S, Gribaudo S, Provencher D, Hanzen C, Kruitwagen RF, Smit VTHBM, Singh N, Do V, Lissoni A, Nout RA, Feeney A, Verhoeven-Adema KW, Putter H, Creutzberg CL; PORTEC Study Group. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1273-1285. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30395-X. Epub 2019 Jul 22. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):e468. PMID: 31345626; PMCID: PMC6722042
12. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-97.

## 8. Terapia della recidiva e della malattia metastatica

Le pazienti con recidiva di carcinoma dell'endometrio rappresentano una categoria molto eterogenea che spazia dalla recidiva isolata vaginale suscettibile di un trattamento curativo, alla malattia metastatica a distanza che viene solitamente trattata con intento palliativo.

Nella recidiva vaginale isolata, in assenza di un precedente trattamento radiante, la radioterapia a fasci esterni e/o brachiterapia rappresenta un trattamento curativo nel 75-89% dei casi (trial PORTEC 1)

<sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup> Pazienti con metastasi a distanza isolate (ad es recidiva isolata su linfonodi paraortici) sembrano giovare della resezione chirurgica per un prolungato intervallo libero da ulteriore progressione <sup>(3)</sup>.

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, le pazienti presentano metastasi multifocali o a distanza e pertanto una chemioterapia o ormonoterapia sistemica rappresentano le sole opzioni terapeutiche perseguibili. Ad oggi, le pazienti in ricaduta che non hanno ricevuto in precedenza un trattamento chemioterapico sistemico vengono avviate ad un regime di combinazione con Carboplatino-Paclitaxel, che rappresenta la terapia standard del carcinoma dell'endometrio avanzato e metastatico sulla base del trial randomizzato GOG 209 <sup>(4)</sup>. Lo studio ha confrontato la combinazione Carboplatino-Paclitaxel verso la tripla Cisplatino-Adriamicina-Paclitaxel (TAP) dimostrando una sostanziale eguaglianza dei due bracci di trattamento in termini di sopravvivenza globale (OS mediana 37 v 41 mesi rispettivamente; hazard ratio [HR], 1.002; 90% CI, 0.9 a 1.12) e di sopravvivenza libera da ricaduta (PFS mediana 13 v 14 months; HR, 1.032; 90% CI, 0.93 a 1.15) a fronte di una tossicità significativamente ridotta nel braccio Carboplatino-Paclitaxel.

L'ormonoterapia è un'opzione di trattamento della malattia recidivante e metastatica nelle pazienti in condizioni cliniche generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico. Progestinici (medrossiprogesterone acetato (MPA) 200 mg o megestrolo acetato (MA) 160 mg) e tamoxifene sono i farmaci più usati. La metanalisi pubblicata, che ha analizzato 6 trial randomizzati includenti un totale di 542 pazienti con tumore dell'endometrio avanzato o metastatico, trattate con vari tipi di ormonoterapia, in

monoterapie o in combinazione confrontati con la sola osservazione, un altro agente ormonale, una chemioterapia o la radioterapia non ha dimostrato un vantaggio in termini di OS o PFS per un qualsiasi farmaco ormonale, né quando usato singolarmente né in strategie di combinazione <sup>(5)</sup>. Un più recente studio di fase II in pazienti con carcinoma endometriale avanzato/recidivante con espressione recettoriale di ER/PR ha riportato un beneficio clinico nel 44% delle pazienti che ricevevano anastrozolo, associato ad un significativo miglioramento della qualità della vita <sup>(6)</sup>.

Non esistono al momento trattamenti chemioterapici in indicazione per la seconda linea nel carcinoma dell'endometrio. I farmaci testati in studi di fase II hanno dimostrato generalmente risposte limitate e di breve durata: tra i più attivi ifosfamide (RR 24.3%), oxaliplatino (13.5%), doxorubicina liposomiale pegylata (9.5%), topotecan (9%), docetaxel (7.7%). Inoltre, mancano studi randomizzati e pertanto nessun regime può essere proposto come standard terapeutico.

L'impiego di farmaci anti-angiogenetici non ha prodotto sostanziali vantaggi terapeutici. Nello studio MITO END-2, che ha incluso 108 pazienti con carcinoma endometriale avanzato o recidivante che avevano ricevuto fino ad 1 linea di trattamento precedente, il bevacizumab somministrato in associazione a 6-8 cicli di carboplatino taxolo e a seguire in mantenimento sino a progressione non ha determinato un significativo miglioramento della PFS rispetto alla sola chemioterapia <sup>(7)</sup>.

Gli inibitori dei checkpoint immunitari sono stati testati nell'ambito di trial clinici ancora in corso, ma sembrano già evidenziare risultati incoraggianti nelle pazienti MMRd/ MSI-high con tumore endometriale avanzato o recidivante. Lo studio GARNET (NCT02715284) di fase I-II ha dimostrato che nelle pazienti con queste caratteristiche cliniche l'impiego di dostarlimab permette di raggiungere il 43% di risposte obiettive <sup>(8)</sup>. Sulla scorta di questi dati, da gennaio 2021 è attivo in Europa un Expanded Access Program (EAP) che permette di accedere al farmaco in pratica clinica per le pazienti con neoplasia endometriale localmente avanzata (FIGO  $\geq$  IIIb) o recidivata, purché precedentemente trattata con carboplatino-paclitaxel.

Alla luce delle attuali opzioni terapeutiche si può concludere che il beneficio di un trattamento sistemico è modesto e di breve durata, pertanto la cura della malattia localmente avanzata/ metastatica rappresenta un unmet clinical need per la comunità scientifica.

## Bibliografia

1. Huh WK, Straughn JM, Mariani A et al. Salvage of isolated vaginal recurrences in women with surgical stage I endometrial cancer: a multiinstitutional experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jul-Aug;17(4):886-9.
2. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201–209
3. Nakamura H, Takehara K, Samura O et al. Cytoreductive surgery for isolated para-aortic lymph node recurrence of endometrial cancer: report of four cases and a review of the literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2014;35 (5):535-538.
4. Miller DS, Filiaci VI, Mannel RS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG209). *J Clin Oncol* 2020;39:3841-3850
5. Kokka F, Brockbank E, Oram D et al. Hormonal therapy in advanced or recurrent endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12)
6. Mileshkin LR, Edmondson RJ, O'Connell R, et al. Phase II study of anastrozole in recurrent estrogen (ER) / progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial—ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol* 2019; 154(1): 29-37
7. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel (CP) compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab (CPB) in advanced (stage III-IV) or recurrent endometrial cancer: the MITO END-2 trial. *Gynecol Oncol* 2019; 155(3): 406-412.
8. Oaknin A, Sullivan RJ, Pothuri B et al. Preliminary safety, efficacy and pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization from GARNET, a phase I-II clinical trial of the anti PD-1 monoclonal antibody, TSR-042, in patients with recurrent or advanced MSI-h and MSS endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154 (Suppl.1) Abstract LBA36

## 9. Nuove prospettive terapeutiche nella malattia avanzata

Recentemente il TCGA ha permesso di formulare una caratterizzazione genomica integrata del carcinoma endometriale <sup>(1)</sup> (vedi capitolo 4) che ha dato nuovo impulso alla ricerca di paradigmi terapeutici. I tumori dell'endometrio caratterizzati nei sottotipi POLE-mutated, o mismatch repair deficient tumors (MMRd/MSI-High) presentano infatti un alto tasso mutazionale e sono potenzialmente bersaglio di target therapy. In particolare questi due sottotipi presentano incremento del numero dei *tumor-infiltrating lymphocytes* TILs e dell'espressione di PD1 e del suo ligando PD-L1, suggerendo un forte razionale all'impiego dell'immunoterapia <sup>(2)</sup>. Su questi presupposti, per migliorare ulteriormente l'efficacia terapeutica degli inibitori del check-point immunitario in entrambe i setting MMRd/MSI-high o MMRp/MSS si sta valutando l'approccio di combinazione con altre classi di farmaci. La combinazione di Pembrolizumab + Lenvatinib (antiangiogenetico) ha ottenuto un tasso di risposte del 38% su tumori privi di caratteristiche di instabilità <sup>(3)</sup>. Questa combinazione nel 2019 ha ricevuto la approvazione FDA per il trattamento di seconda linea per le pazienti con MSI low o MMR proficient avendo dimostrato un vantaggio di PFS e OS nello studio di fase 3. Lo studio LEAP, attualmente in corso, è stato disegnato per confermare l'efficacia della combinazione anche nella prima linea di terapia.

Dal momento che è stato ipotizzato un ruolo favorente l'esposizione di antigeni derivante dall'attività citotossica della chemioterapia, diversi studi hanno testato l'associazione di inibitori del checkpoint con la chemioterapia. Diversi studi multicentrici randomizzati di fase II-III stanno esplorando la validità di carboplatino/paclitaxel ± immunoterapia (RUBY, MITO END3, AtTend, NRG-GY018) nella malattia avanzata o recidivante.

Inoltre vi sono forti indicazioni che le neoplasie che presentano un difetto dei meccanismi di riparazione della doppia elica, quali quelli BRCAm, sono più immunogenici e sensibili ai farmaci inibitori del check-point <sup>(4)</sup>. Pertanto, una terza strategia di associazione alla immunoterapia è rappresentata dall'impiego combinato con inibitori di PARP, nel sottogruppo di tumori dell'endometrio tipo POLE ultramutated e MSI. Vi sono attualmente in corso trial di fase II-III randomizzati che hanno come primary end-point la valutazione dell'efficacia clinica di questa associazione in tumori dell'endometrio BRCAmut o BRCA wt recidivanti. Tra questi menzioniamo il DOMEK Trial- fase II, del Dutch Gynecologic Oncology Group, che arruola pazienti con neoplasia dell'endometrio recidivante, refrattaria o metastatica alla combinazione di durvalumab ± olaparib (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03951415).

Nel tumore endometriale caratterizzato dall'assetto molecolare "low copy number", a prognosi intermedia, dati interessanti sembrano emergere dallo studio randomizzato di fase II NSGO/PALEO/ENGOT-EN3 (NCT02730429) che testa la combinazione di un inibitore delle aromatasi (letrozolo) ± un inibitore delle cicline (palbociclib) nei tumori che esprimono recettori dell'estrogeno ed in cui vi è un significativo aumento del tasso di risposte obiettive nel braccio di combinazione (ORR 37.8% vs 63.6%) <sup>(5)</sup>.

I tumori con caratteristiche di stabilità genomica e ad alta espressione di TP53 sono per definizione a cattiva prognosi e, più frequentemente, appartengono all'istotipo sieroso. Qui un approccio terapeutico interessante si è sviluppato dall'osservazione che fino al 60% di essi può esprimere overespressione di HER2. Lo studio randomizzato di fase II (NCT01367002) in tumori ad istotipo sieroso ha indagato l'efficacia della terapia di mantenimento con trastuzumab al termine di un trattamento chemioterapico con carboplatino e paclitaxel di I linea, rispetto alla sola chemioterapia. I dati evidenziano un significativo aumento del tasso di risposte obiettive (ORR 44% vs 75%) e di sopravvivenza libera da progressione (8 mesi vs 12.5 mesi) e globale (mediana non raggiunta) nel braccio di associazione con trastuzumab <sup>(6)</sup>.

Una diversa strategia è in corso di valutazione clinica con l'impiego di KPT-330 (Selinexor) un inibitore selettivo di Exportina 1, la quale è il principale esportatore endo-nucleare di proteine regolatorie della crescita e geni onco-soppressori, tra cui p53, p73, p21, p27, NPM1, FOXO e I-kβ. Nello studio SIGN (NCT02025985)

pazienti senza ulteriori opzioni terapeutiche hanno ottenuto un controllo di malattia di 12 mesi nel 45% dei casi. Il trial SIENDO (ENGOT, fase III, randomizzato in doppio cieco con placebo), di recente attivazione, valuterà l'impiego di Selinexor come mantenimento orale dopo chemioterapia standard per pazienti in IV stadio o con recidiva di carcinoma endometriale.

### Bibliografia

1. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67–73.
2. Murali R, Grisham RN, Soslow RA. The role of pathology in target therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol* 2018; 148:213-221
3. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C. et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer. *Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2981-2992
4. Higuchi T, Flies DB, Marjon NA et al. CTLA-4 blockade synergizes therapeutically with PARP inhibition in BRCA-deficient ovarian cancer. *Cancer Immunol Res* 2015; 3: 1257-68
5. Mirza MR et al. Abstract LBA28- ESMO 2020.
6. Fader AN, Roque DM, Siegel E et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared with carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in advanced (stage III-IV) or recurrent uterine serous carcinomas that overexpress Her2/neu (NCT01367002): updated overall survival analysis. *Clin Cancer Res* 2020; 26(15):3928-3935

## 10. Follow up

La diagnosi di recidiva di malattia in una fase asintomatica non è stata associata ad un beneficio nella sopravvivenza a lungo termine e pochi sono in letteratura studi clinici prospettici randomizzati volti a valutare il beneficio della anticipazione diagnostica e del trattamento precoce alla ripresa di malattia nel carcinoma dell'endometrio. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da revisioni di letteratura e consensi di esperti <sup>(1)</sup>.

La combinazione di esame clinico ed anamnesi volta alla ricerca di eventuali sintomi di ricaduta sembra presentare un'elevata accuratezza diagnostica. In revisioni sistematiche questa è risultata infatti pari a circa all'80%<sup>(2)</sup> e la sintomaticità della recidiva è stata riscontrata in un *range* variabile tra il 41 e l'83% delle pazienti. Non esistono invece dati riproducibili a supporto di una anticipazione diagnostica e di un miglioramento della sopravvivenza con un follow-up intensivo.

Poiché gran parte delle recidive avvengono a livello della cupola vaginale, è stato indagato il ruolo dell'esame citologico, da includere nel corso dell'esame clinico. Il tasso di riscontro di recidiva con questa metodica è risultato compreso tra 0-6.8% con discutibile vantaggio costo-beneficio.

L'utilità della misurazione sierologica del marcatore CA125 è molto incerta nei tumori dell'endometrio e il valore di questa osservazione è limitato ad un unico lavoro pubblicato nel 1994.

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche le metodiche radiologiche, riviste in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology del 2011) <sup>(3)</sup>. L'uso dell'ecografia pelvica nel follow-up è stata associata ad una accuratezza diagnostica compresa tra 4-31% pertanto mancano significative evidenze di raccomandazione. Per quanto riguarda l'esecuzione periodica della tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi, il tasso di riscontro di recidiva precoce è stimato tra il 5-21% <sup>(4)</sup> e la sopravvivenza delle pazienti la cui ripresa di malattia viene rilevata mediante TC non sembra differire da quella in cui la ripresa è rilevata dal solo esame obiettivo. Per la valutazione della malattia a distanza, gli unici dati riportati riguardano l'uso della radiografia del torace, la cui accuratezza diagnostica nella recidiva in pazienti asintomatiche è compresa tra 0-20% <sup>(4)</sup>. Una recente metanalisi ha valutato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET) ± TC nel follow-up delle pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio <sup>(5)</sup>. Tale metodica presentava una sensibilità

del 95.8% [92.2–98.1] e specificità del 92.5% [89.3–94.9] con un reale impatto sulla modificazione del programma terapeutico. Trattandosi di un'indagine diagnostica di terzo livello ed in assenza di dati prospettici, tale metodica può ritenersi raccomandata solo in caso di sospetto clinico di ripresa di malattia.

Pertanto allo stato attuale non esistono significativi livelli di raccomandazione per l'esecuzione routinaria di indagini diagnostiche, che rimangono ovviamente insostituibili a giudizio clinico o in presenza di sintomi.

Le indicazioni relative al timing delle visite di controllo derivano dall'evidenza che la maggior parte delle recidive avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale. Poiché una percentuale variabile tra il 14 e il 47% delle recidive avviene a livello pelvico o vaginale <sup>(2)</sup>, e pertanto è potenzialmente curabile, la determinazione dell'adeguata frequenza della sorveglianza appare cruciale. Lo studio italiano multicentrico randomizzato TOTEM (NCT 00916708), presentato all'ASCO 2021<sup>(6)</sup>, ha previsto un follow-up diversificato in relazione al rischio di recidiva. Lo studio, condotto su 1847 pazienti radicalmente operate per neoplasia endometriale, ha raggiunto un follow-up di 72 mesi. Il trial era disegnato su due coorti di pazienti, a basso rischio (FIGO IA,G1-G2) e ad alto rischio (FIGO IA,G3- ≥IB) in ciascuna delle quali si prevedeva l'allocatione ad un follow-up quinquennale di tipo minimale (visita quadrimestrale ogni 4-6 mesi) ovvero ad un follow-up quinquennale di tipo intensivo (visita quadrimestrale+ citologia vaginale e TC torace addome completo annuale, con l'aggiunta di CA125 ed ecografia pelvica quadrimestrale nel gruppo ad alto rischio). L'end point principale era di valutare la sopravvivenza globale. I risultati emersi non hanno evidenziato nessun beneficio in termini di sopravvivenza globale e libera da malattia, né differenze di qualità di vita percepita, del follow-up intensivo rispetto a quello minimale, sia nella coorte delle pazienti a basso rischio, sia in quella ad alto rischio.

Auspicabile è però che il medico che conduce il follow-up identifichi eventuali sindromi eredo-familiari nel cui ambito il tumore dell'endometrio potrebbe essersi sviluppato. E' infatti importante ricordare che, specie se in età premenopausale, questo può insorgere in soggetti affetti da S. di Lynch, un difetto dei meccanismi di "mismatch repair" ereditato in maniera autosomica dominante. Tali pazienti presentano un rischio molto elevato di neoplasia del colon (probabilità del 70% di ammalare entro i 70 anni di età), ma è nota l'associazione anche con il tumore della mammella. Pertanto un'accurata anamnesi familiare delle pazienti è indispensabile per il riconoscimento di forme eredo-familiari, che dovrebbero essere avviate ad un ambulatorio di *counseling* genetico e a una corretta pianificazione della sorveglianza clinica dedicata<sup>(7)</sup>.

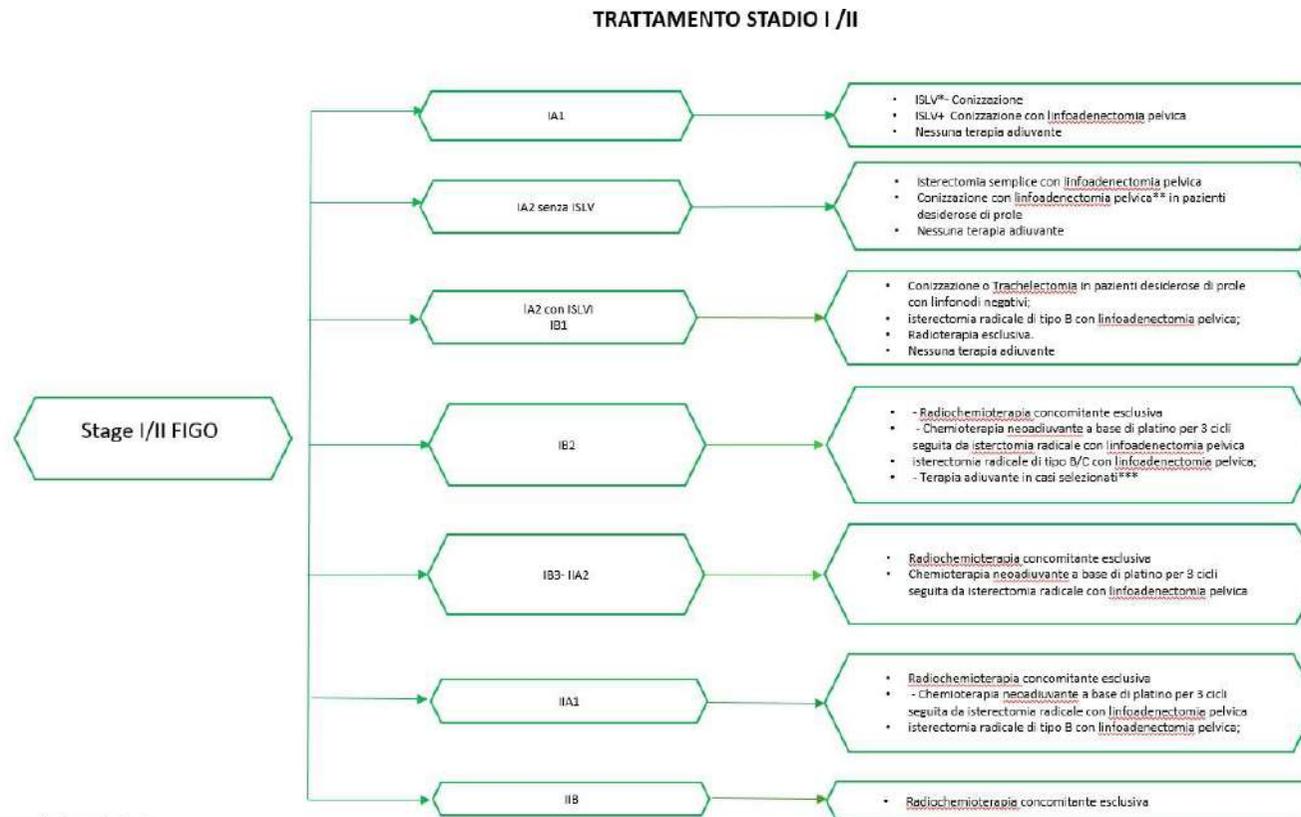
Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
<b>Esame clinico</b>	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. (Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)	4	Positiva forte
<b>Visita ginecologica</b>	Ogni 3-4 mesi nei primi tre anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi due anni. (Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011)	4	Positiva forte
<b>Procedure non raccomandate</b>	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di non eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; Pap test; TC con mdc; TC-PET con fdG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. (Lajer H, Int J Gynecol Cancer 2010)	2	Positiva forte

#### Bibliografia

1. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - Levels of evidence (March 2009). Available at <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
2. Lajer H, Jensen MB, Kilsmark J, Albaek J, Svane D, Mirza MR, et al. The value of gynecologic cancer follow-up: evidence-based ignorance? *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:1307–20
3. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.
4. Fung Kee Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101: 520-9.
5. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecologic Oncology* 128 (2013) 397–404
6. Zola P et al. Intensive versus minimalist follow-up in patients treated for endometrial cancer:a multicenter randomized controlled trial the TOTEM study (NCT 00916708) ASCO meeting 2021
7. Garg K, Shih K et al. Endometrial carcinomas in women aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair proteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1869-77.

## SECONDA PARTE: NEOPLASIE DELLA CERVICe

Figure

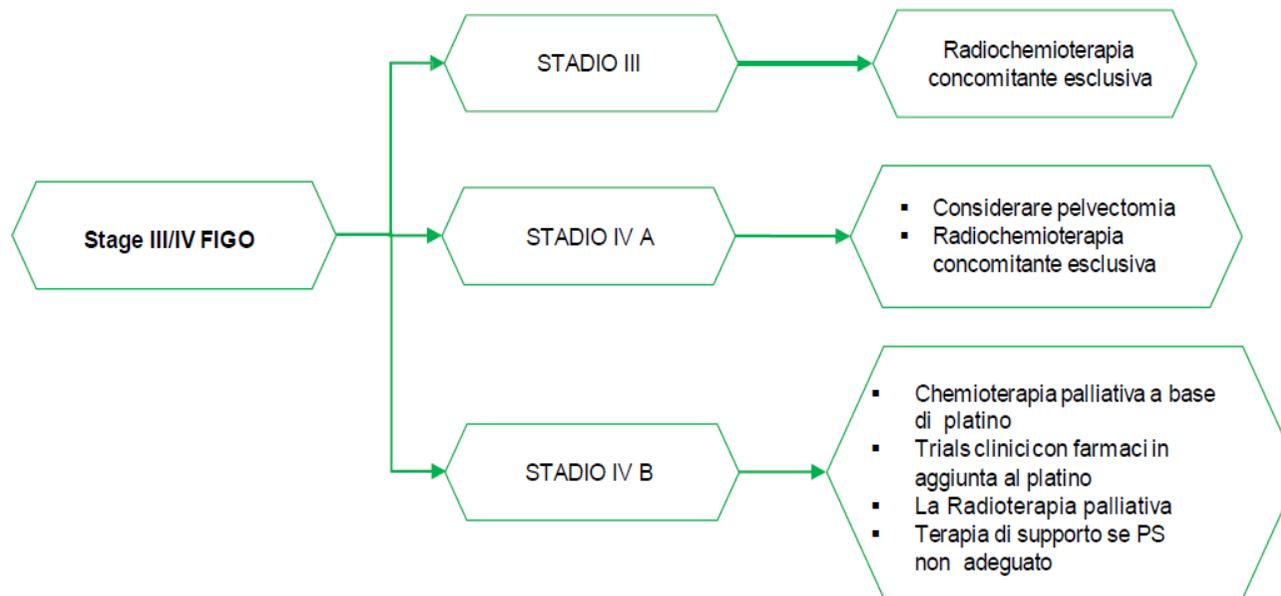


\* infiltrazione spazi linfovascolari (ISLV)

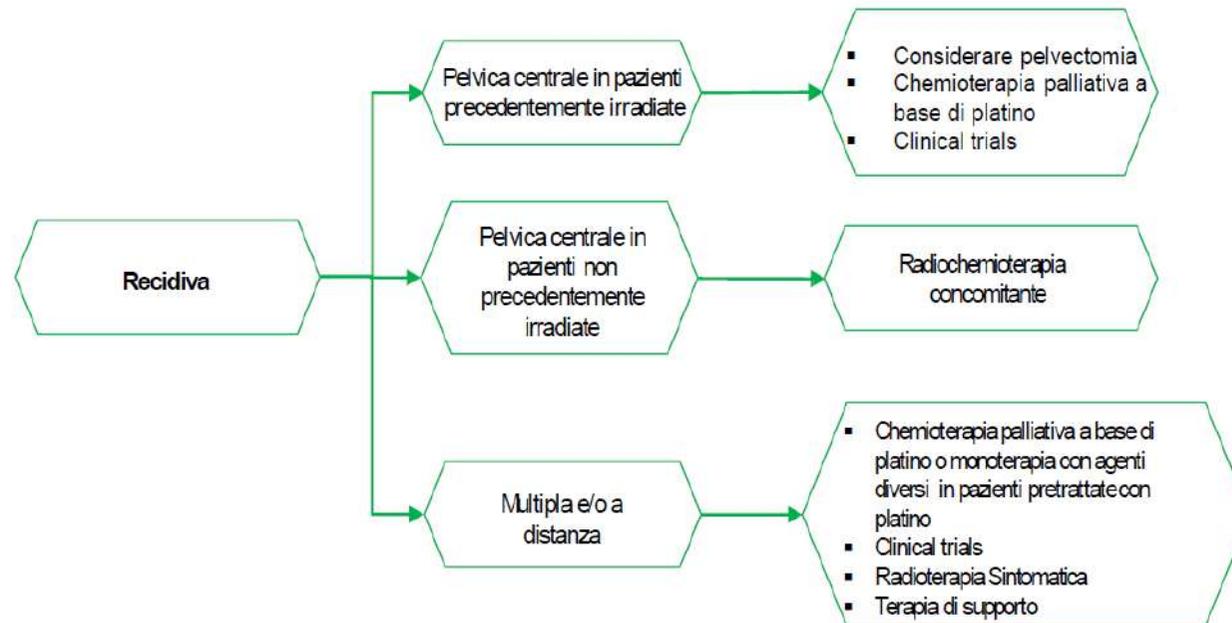
\*\*In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

\*\*\* In caso di linfonodi positivi, parametri positivi o margini positivi effettuare RT-CHT adiuvante; in caso di presenza di almeno 2 di 3 fattori di rischio tra infiltrazione stromale > 50%, infiltrazione degli spazi linfovascolari o tumore > 2 cm effettuare RT adiuvante

### TRATTAMENTO: STADIO III-IV



## TRATTAMENTO RECIDIVA



## 11. Introduzione: incidenza e mortalità nel Carcinoma della Cervice

In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età e complessivamente l'1,3% di tutti quelli diagnosticati <sup>(1)</sup>.

Nel Mondo, nel 2020, sono stati registrati 604.000 nuovi casi e 342.000 decessi (2, rappresentando il quarto tumore per incidenza nel sesso femminile <sup>(3)</sup>. Inoltre, si stima che circa l'84% dei casi di tumore cervicale si verifichi attualmente nei Paesi in via di sviluppo <sup>(4)</sup>.

L'incidenza globale e i tassi di mortalità dipendono strettamente dalla presenza di programmi di screening per lesioni precancerose e della vaccinazione contro il papillomavirus umano (HPV), entrambi maggiormente disponibili nei Paesi industrializzati. Infatti, negli ultimi 50 anni, grazie a questi interventi, nei paesi industrializzati è stata registrata una riduzione dell'incidenza (circa del 75%) e della mortalità da tumore della cervice <sup>(5)</sup>, benché vi siano alcune eccezioni <sup>(6)</sup>.

Secondo alcuni modelli, se si raggiungessero tassi di vaccinazione del 70% in tutto il mondo, si assisterebbe ad una diminuzione di 344.520 nuovi casi ogni anno e si eviterebbero 178.182 morti causate dal tumore della cervice <sup>(7)</sup>. Sorprendentemente, in paesi che hanno raggiunto tassi di vaccinazione > 70%, tra cui figura l'Australia, si è già registrato un 38% della riduzione della displasia di alto grado <sup>(8)</sup>. I dati suggeriscono che lo screening con PAP test unitamente alla vaccinazione HPV possono ridurre notevolmente l'incidenza del tumore della cervice in Paesi in via di sviluppo.

Il carcinoma in situ presenta massima incidenza intorno ai 25-35 anni riducendosi progressivamente nelle fasce d'età successive fino a essere assente oltre i 65 anni. Il carcinoma invasivo, al contrario, presenta un'incidenza variabile nelle varie fasce di età: sotto i 20 anni è praticamente assente con una incidenza di 0.1 per 100.000 donne, tra i 20 e i 30 anni l'incidenza sale a 4.5 per 100000 donne ma rimane comunque estremamente bassa, tra i 30 e i 40 anni è 14 per 100000 donne, tra i 40 e i 65 raggiunge il suo picco di incidenza con 16 casi ogni 100000 donne e sopra i 65 l'incidenza ricomincia a scendere con 14 casi ogni 100000 donne <sup>(9)</sup>.

In Italia, la malattia è più frequente tra le donne di origine straniera, emigrate da paesi in cui non sono disponibili i programmi di screening e di vaccinazione presenti invece in Italia fin dagli anni 80. In alcuni stati dell'Africa la malattia incide ancora per più di 40 casi ogni 100000 abitanti rispetto all'Europa occidentale e agli Stati Uniti dove l'incidenza media è inferiore a 10 casi per 100000 abitanti <sup>(2)</sup>.

### Bibliografia

1. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2020
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:209.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
5. Willoughby BJ, Faulkner K, Stamp EC, Whitaker CJ. A descriptive study of the decline in cervical screening coverage rates in the North East and Yorkshire and the Humber regions of the UK from 1995 to 2005. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28:355.
6. Ortiz AP, Ortiz-Ortiz KJ, Colón-López V, et al. Incidence of Cervical Cancer in Puerto Rico, 2001-2017. *JAMA Oncol* 2021; 7:456.
7. Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014; 32:733.
8. Brotherton JM, Fridman M, May CL, et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011; 377:2085.
9. Aiom-Airtum: I numeri del cancro in Italia 2019

## 12. Fattori di rischio

I due principali tipi istologici di tumore della cervice (adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose) condividono molti degli stessi fattori di rischio <sup>(1-3)</sup>.

**Tumore della Cervice HPV-correlato** – Nella maggior parte dei casi diagnosticati, il tumore della cervice è causato dall'infezione da papillomavirus umano (HPV).

I fattori di rischio associati ai tumori HPV-correlati includono:

- Inizio precoce dell'attività sessuale - Rispetto alle donne con 21 anni di età o superiore al tempo del primo rapporto sessuale, il rischio è circa 1,5 volte per le donne con 18-20 anni al tempo del primo rapporto e 2 volte superiore per le più giovani con meno di 18 anni
- Numero elevato di partner - il rischio di sviluppare il cervicocarcinoma è doppio nelle donne con due partner e triplo in quelle con sei o più partner rispetto alle donne con partner singolo
- Partner sessuale ad alto rischio (es. partner con più partner sessuali o con una nota infezione da HPV)
- Storia di infezioni sessualmente trasmesse (es. Clamidia Trachomatis, Herpes genitale).
- Giovane età alla prima gravidanza (meno di 20 anni) e gravidanze multiple (tre o più nascite a termine); queste sono probabilmente correlate all'esposizione all'HPV attraverso i rapporti sessuali
- Storia di neoplasia o cancro intraepiteliale squamoso vulvare o vaginale (l'infezione da HPV è anche l'eziologia della maggior parte dei casi di tali neoplasie).
- Immunosoppressione (es. infezione da HIV).

### **Tumore della Cervice Non HPV-correlati**

- Status socioeconomico basso – l'incidenza e la mortalità del tumore della cervice sono più alti in donne che vivono in comunità con livelli maggiori di povertà. Probabilmente ciò è correlato con l'accesso limitato all'assistenza sanitaria e ai programmi di screening di tali categorie
- Uso di contraccettivi orali
- Fumo di sigaretta - Il fumo è associato ad un aumento del rischio di carcinoma a cellule squamose ma non di adenocarcinoma.
- Genetica - Sebbene non esista una teoria genetica definita per il tumore della cervice, studi sulla popolazione hanno mostrato un aumento dell'incidenza di carcinoma della cervice all'interno dei componenti di una stessa famiglia. Sono attualmente in corso degli studi per identificare alterazioni genetiche che possono rendere le pazienti meno in grado di contrastare le infezioni persistenti da HPV e più suscettibili allo sviluppo del tumore della cervice. I risultati ottenuti fino ad oggi mostrano un'associazione del tumore della cervice con una grande varietà di polimorfismi in un'ampia varietà di geni, compresi quelli che regolano l'immunità e la suscettibilità, la produzione di citochine, l'angiogenesi, le vie di soppressione del tumore.

### **Bibliografia**

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2021; 71:209.
3. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Edition 11th, 2018

### 13. Istologia e Diagnosi

Il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale nei casi iniziali si pone sulla base di un referto dubbio o positivo al Pap-test, che rappresenta l'esame di I livello. La colposcopia fa seguito ad una citologia anormale: come esame di II livello consente di eseguire una biopsia mirata ed un esame istologico accurato nella maggior parte dei casi. In alcuni casi può essere necessaria una conizzazione se la biopsia risulta inadeguata per definire l'invasività o per caratterizzare il carcinoma microinvasivo. Nei casi più avanzati il sospetto di neoplasia si può porre anche sulla sola base clinica, tuttavia la diagnosi necessita comunque di conferma istologica.

Le più frequenti forme istologiche sono quelle di natura epiteliale che comprendono i seguenti istotipi <sup>(1)</sup>:

- Squamoso (85%): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato)
- Adenocarcinoma (10-12%): endometrioido, a cellule chiare, sieroso, tipo intestinale
- Adenosquamoso (3-5%)
- Adenocistico (3-5%)
- Indifferenziato

I sottotipi di papillomavirus umano (HPV) associati con il carcinoma a cellule squamose sono diversi da quelli associati con l'adenocarcinoma. In uno studio internazionale condotto su oltre 3000 donne con diagnosi di tumore della cervice, la distribuzione dei tipi istologici era:

- Carcinoma cellule squamose - HPV 16 (59% dei casi), 18 (13%), 58 (5%), 33 (5%), 45 (4%).
- Adenocarcinoma - HPV 16 (36%), 18 (37%), 45 (5%), 31 (2%), 33 (2%).

Gli adenocarcinomi squamosi manifestano una differenziazione sia ghiandolare che squamosa. Possono essere associati ad una prognosi peggiore rispetto ai carcinomi a cellule squamose e agli adenocarcinomi. I tumori neuroendocrini o a piccole cellule possono originare nella cervice ma sono infrequenti. Il rhabdomyosarcoma della cervice uterine è raro; tipicamente si sviluppa in pazienti giovani. Anche il linfoma primitivo della cervice e i sarcomi cervicali sono istotipi rari.

Dopo la conferma istologica di neoplasia cervicale, si avvia un complesso processo di indagini cliniche e strumentali <sup>(1)</sup> che deve assicurare, all'interno del processo diagnostico, una corretta valutazione dell'estensione della malattia. Alcune delle procedure indicate costituiscono presupposto o parte integrante del sistema di stadiazione FIGO (vedi dopo), maggiormente utilizzato in oncologia ginecologica.

*RMN addomino-pelvica con mdc.* Questo esame assicura elevati livelli di sensibilità (93%) e accuratezza diagnostica (86%) e consente di valutare il volume tumorale, la preservazione dell'anello stromale cervicale, l'estensione vaginale, l'invasione di strutture e organi adiacenti, la presenza di adenopatie pelviche e retroperitoneali, l'idronefrosi. Insieme alla ecoflussimetria pelvica rappresenta inoltre un esame fondamentale per la valutazione del volume tumorale, della distanza del tumore dall'orifizio uterino interno e la lunghezza del canale cervicale, indispensabili per la eventuale chirurgia conservativa nelle donne giovani.

- *Visita ginecologica in narcosi* quando ritenuta necessaria dal ginecologo oncologo per la valutazione del coinvolgimento parametriale, con biopsia di mappature cervicali e vaginali. In caso di sospetta infiltrazione è necessario eseguire cistoscopia e/o rettoscopia con biopsie delle mucose.
- *TAC total body o TAC torace con mdc*, nelle lesioni localmente avanzate, per lo studio di malattia a distanza.
- *18 FDG PET-TC.* In alternativa alla TAC, questo esame migliora la definizione delle lesioni dubbie, del coinvolgimento linfonodale, e delle metastasi a distanza.

#### Bibliografia

1. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262.

## 14. Stadiazione clinica

Per la stadiazione del tumore della cervice uterina sono state redatte due classificazioni: la stadiazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) e la stadiazione AJCC (American Joint Committee on Cancer), aggiornate l'una nel 2018 e l'altra nel 2010<sup>(1-3)</sup>.

### Stadiazione FIGO (2018)

La *stadiazione FIGO* è quella più largamente utilizzata in ambito ginecologico – oncologico.

I seguenti fattori prognostici non sono inclusi nella stadiazione: tipo istologico, grading, virus oncogeni, modalità di infiltrazione, diffusione negli spazi linfovascolari

- **Stadio I:** il carcinoma è strettamente confinato alla cervice
  - IA:** carcinoma invasivo che può essere diagnosticato solo microscopicamente con invasione in profondità < 5 mm
    - IA1:** invasione stromale <3 mm in profondità
    - IA2:** invasione stromale  $\geq 3$ mm ma <5mm di profondità
  - IB:** carcinoma invasivo con invasione stromale  $\geq 5$ mm in profondità (maggiore dello stadio IA), lesione limitata alla cervice uterina
    - IB1:** carcinoma invasivo con invasione stromale  $\geq 5$ mm in profondità, e <2cm diametro massimo
    - IB2:** carcinoma invasivo  $\geq 2$ cm e <4cm diametro massimo
    - IB3:** carcinoma invasivo  $\geq 4$ cm diametro massimo
- **Stadio II:** carcinoma della cervice che si estende oltre l'utero senza giungere alla parete pelvica o al III inferiore della vagina
  - IIA:** coinvolgimento dei 2/3 superiori della vagina senza invasione dei parametri
    - IIA1:** carcinoma invasivo <4cm di dimensione maggiore
    - IIA2:** carcinoma invasivo  $\geq 4$ cm di dimensione maggiore
  - IIB:** con invasione dei parametri senza giungere alla parete pelvica
- **Stadio III:** il carcinoma si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi e/o rene non funzionante e/o linfonodi pelvici e/o aortici
  - IIIA:** il carcinoma coinvolge il terzo inferiore della vagina, senza estensione alla parete pelvica
  - IIIB:** estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene non funzionante (in assenza di altra causa nota)
  - IIIC:** interessamento dei linfonodi pelvici e/o aortici (r: radiologicamente; p: patologicamente accertato)
    - IIIC1:** interessamento dei soli linfonodi pelvici
    - IIIC2:** interessamento dei linfonodi aortic
- **Stadio IV:** il carcinoma si estende oltre la piccola pelvi o ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto (con conferma istologica su biopsia). L'edema bolloso come tale non permette di assegnare lo stadio IV)
  - IVA:** infiltrazione degli organi pelvici adiacenti
  - IVB:** metastasi degli organi a distanza

### Stadiazione AJCC

La stadiazione AJCC non è qui riportata in quanto generalmente non utilizzata nel cervicocarcinoma.

### Bibliografia

1. N.Bhatla, D.Aoki, D.N.Sharma, R. Sankaranarayanan. Cancer of the Cervix Uteri-FIGO Cancer report 2018. Int J Gynecol Obstet 2018; 143(suppl.2):22-36.

2. Cervix uteri. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402.
3. National Cancer Institute - Physicians Data QueryPDQ. Cervical cancer.

## 15. Fattori prognostici e categorie di rischio

La valutazione clinica, strumentale ed anatomopatologica dei fattori di rischio è necessaria non solo per formulare un giudizio prognostico, ma riveste anche un ruolo centrale nella pianificazione del trattamento.

La valutazione dei fattori di rischio include: dimensioni della neoplasia cervicale, stadio, profondità di invasione, coinvolgimento linfonodale, presenza di infiltrazione degli spazi linfovaskolari (LSVI) ed istotipo. Lo stadio di malattia rimane il più importante fattore prognostico per il carcinoma della cervice uterina, come riportato nel 26° FIGO Annual Report. La suddivisione degli stadi in IB1 (< 4 cm) e IB2 (> 4cm) stratifica la prognosi in termini di sopravvivenza e di possibilità di controllo locale di malattia. L' infiltrazione bilaterale dei parametri e la malattia estesa sino alla parete pelvica sono correlati a tassi di sopravvivenza inferiori e ad un minor controllo di malattia <sup>(1)</sup>.

L' incidenza di metastasi linfonodali aumenta con l'aumentare dello stadio di malattia ed è considerato uno dei fattori con maggior impatto prognostico. Secondo i dati della letteratura, l'interessamento dei linfonodi pelvici riportato è compreso tra 12%-22%, 10% -27% e 34-43% negli stadi IB, IIA e IIB rispettivamente <sup>(2,3)</sup>. La presenza di ISLV (infiltrazione neoplastica degli spazi linfovaskolari) è considerato un elemento prognostico negativo, correlato a maggior rischio di metastasi linfonodali anche in stadi precoci e riduzione della sopravvivenza libera da malattia <sup>(2-4)</sup>.

La sopravvivenza inoltre appare correlata con la profondità di invasione stromale; è stato registrato un rischio relativo di 3 e 4 volte superiore nei gruppi con invasione stromale >10 e 20 mm rispettivamente; da valutare in sede di analisi anatomopatologica è il rapporto tra infiltrazione tumorale e spessore totale in modo tale da determinare lo spazio libero da malattia <sup>(3)</sup>.

Per quanto riguarda l'istotipo non esistono, ad oggi, dati concordi in letteratura riguardo l'impatto sulla prognosi. Secondo uno studio l'istotipo adenocarcinoma è un fattore prognostico negativo indipendente <sup>(4)</sup>.

Il grado di differenziazione delle cellule tumorali sembrerebbe essere un fattore meno importante in termini prognostici.

Altri fattori prognostici negativi riportati in letteratura sono gli elevati valori di SCC e bassi livelli di emoglobina alla diagnosi <sup>(2)</sup>.

Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici.

Classe di rischio	Dimensione del Tumore	ISLV*	Invasione stromale
Rischio basso	< 2 cm	Negativa	1/3
Rischio intermedio	≥ 2 cm < 2cm	Negativa Positiva	Qualsiasi Qualsiasi
Rischio alto	≥ 2 cm	Positiva	Qualsiasi

\* Si intende invasione degli spazi linfovaskolari sostanziale in analogia a quanto descritto per l'endometrio

### Bibliografia

- 1) Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006 Nov; 95 Suppl 1: S43-103.

- 2) Benedetti Panici PL, Maneschi F, D' Andrea G et al. Early cervical carcinoma. The natural history of lymph node involvement redefined on the basis of through parametrectomy and giant section study, *Cancer* 88 (10) (2000 May).
- 3) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641-655.
- 4) Mabuchi S, Okazawa M, Matsuo K, et al. Impact of histological subtype on survival of patients with surgically-treated stage IA2-IIB cervical cancer: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012 Oct;127(1):114-20.

## 16. Trattamento in base allo stadio

### 16.1 Tumori pre-invasivi

Finalità del trattamento dei tumori pre-invasivi della cervice uterina è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive ed il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive. Il trattamento escissionale deve essere in ogni caso conservativo, soprattutto in considerazione dell'età media di insorgenza e del desiderio riproduttivo<sup>(1)</sup>; in particolare, trattamenti meno estesi sono da preferire in età inferiore ai 25 anni e per lesioni minori<sup>(1)</sup>. Il trattamento escissionale può essere eseguito con lama fredda, ansa diatermica, laser CO<sub>2</sub>, ago a radiofrequenza<sup>(2,3)</sup>.

In ogni caso, nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in tessuto sano (possibilmente in un unico pezzo)<sup>(2)</sup> ed il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova giunzione squamo-colonnare (GSC) accessibile al follow-up cito-colposcopico<sup>(3)</sup>.

La CIN1, HPV-correlata, sia ad alto che basso rischio, regredisce spontaneamente nella maggior parte dei casi, soprattutto in donne giovani, senza incremento di carcinomi invasivi al follow-up<sup>(4)</sup>. Il rischio di CIN3+ occulto è basso e dipende soprattutto dalla precedente citologia: 3.8% dopo LSIL o HPV+ ASC-US, 15% dopo HSIL<sup>(5)</sup>. E', pertanto, preferenzialmente indicato il solo follow-up dopo colposcopia adeguata, differenziando in base alla precedente citologia ed alla fascia di età: a) follow-up a 12 mesi basato su *cotesting* (Pap-test + HPV test), tranne che in donne <25aa in cui è ammessa la sola citologia; b) in caso di persistenza a 12 mesi, raccomandato il trattamento escissionale particolarmente dopo HSIL o ASC-H ; c) colposcopia suggerita a 12 mesi, a prescindere dal risultato della citologia/HPV-test, nei casi CIN1 dopo HSIL o ASC-H, a prescindere dall'età.

La distinzione tra CIN2 e CIN3 può essere difficile nei casi individuali, ma le percentuali di regressione e di progressione sono significativamente diverse tra i due gradi, ovviamente a sfavore della CIN3 che, pertanto, rappresenta l'immediato precursore del cancro invasivo e impone il trattamento escissionale/ablatoivo<sup>(6)</sup>.

Tuttavia, la diagnosi istologica di CIN2 (o di CIN2-3 non meglio specificata) ugualmente impone un trattamento escissionale tranne in donne giovani in cui è accettabile un follow-up (colposcopia e citologia) semestrale per 12 mesi, seguito da trattamento escissionale in caso di persistenza.

Il rischio di progressione da CIN 2, CIN2-3, e CIN3 a carcinoma microinvasivo o francamente invasivo in corso di gravidanza è minimo, perciò il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado è da evitare durante la gravidanza e l'escissione mediante conizzazione è raccomandata solo in caso di malattia invasiva sospetta<sup>(7)</sup>; la resezione con ansa diatermica eseguita in gravidanza si associa a un maggior rischio di emorragia, mentre l'associazione con parto pre-termine, neonato di basso peso o taglio cesareo non è confermata; si registra, inoltre, un'alta percentuale di escissioni incomplete, con significativa persistenza o ricorrenza di CIN. In donne gravide, è accettabile, pertanto, un follow-up (colposcopia e citologia) trimestrale con rivalutazione non prima di 4-6 settimane dal parto.

L'adenocarcinoma in situ (AIS) cervicale è un'entità clinica infrequente, ma in aumento; presenta difficoltà gestionali legate alla spesso assenza di anomalie colposcopiche, la frequente estensione nel canale cervicale e multifocalità<sup>(8)</sup>.

L'isterectomia totale è, pertanto, la scelta terapeutica raccomandata in donne che abbiano completato il ciclo riproduttivo; in età fertile con desiderio di prole, la sola conizzazione/cilindrizzazione può essere considerata un'opzione in presenza di margini negativi del cono/cilindro cervicale, pur in presenza di un rischio di poco inferiore al 10% di persistente AIS e molto inferiore di carcinoma invasivo occulto <sup>(1, 8)</sup>.

## 16.2 Tumori invasivi precoci

Il tumore invasivo precoce della cervice uterina è rappresentato dalla malattia strettamente confinata alla cervice e corrisponde al carcinoma cosiddetto "microinvasivo" (IA1-IA2) e a quello clinicamente visibile  $\leq 4$  cm (IB1-IB2) ed il IIA1.

### Chirurgia

Le attuali linee guida prevedono l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica come trattamento standard del cervicocarcinoma precoce (9-11), con la sola eccezione dei tumori squamosi allo stadio IA1 senza invasione degli spazi linfo-vascolari che possono essere trattati con conizzazione o isterectomia extra fasciale <sup>(12)</sup>.

Il trattamento chirurgico del carcinoma invasivo della cervice uterina rappresenta un campo elettivo di modulazione della radicalità chirurgica, che può andare (a seconda dello stadio di malattia e dei fattori di rischio patologici) da trattamenti conservativi di conizzazione e trachelectomia, all'isterectomia radicale classica e modificata, e fino ad interventi demolitivi di eviscerazione pelvica.

La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicocarcinoma in stadio precoce rimane l'isterectomia radicale (con gradi variabili di parametrectomia); la linfadenectomia pelvica è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi <sup>(13)</sup>. L'annessiectomia rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in postmenopausa e negli stadi avanzati, mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata <sup>(14)</sup>.

La nuova classificazione dell'isterectomia radicale di Querleu-Morrow, rispetto alla precedente di Piver-Rutledge, sostituisce il termine "parametrio" con "paracervice", rielabora una serie di landmark anatomici e classifica le sempre più diffuse tecniche "nerve-sparing" di preservazione delle principali vie nervose viscerali <sup>(15)</sup>. Nella tabella a seguire, i tipi di isterectomia radicale secondo l'ultima rivisitazione del 2017 <sup>(16)</sup>.

### Classificazione dell'isterectomia radicale <sup>(16)</sup>

Isterectomia radicale	Parametrio Laterale	Parametrio anteriore	Parametrio posteriore
<b>Tipo A</b>	A meta strada tra la cervice e l'uretere (mediale all'uretere - uretere identificato ma non mobilizzato)	Escissione minimale	Escissione minimale
<b>Tipo B1</b>	A livello dell'uretere (a livello del letto ureterale - uretere mobilizzato dalla cervice e dal parametrio laterale)	Escissione parziale legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega peritoneale uterosacrale

<b>Tipo B2</b>	Identica al tipo B1 più linfadenectomia paracervicale senza resezione delle strutture vascolo-nervose	Escissione parziale del legamento vescico-uterino	Escissione parziale del legamento rettouterino - rettovaginale e della piega peritoneale uterosacrale
<b>Tipo C1</b>	A livello dei vasi iliaci trasversalmente, la parte caudale è preservata	Escissione del legamento vescico-uterino (craniale all'uretere) a livello della vescica. Parte prossimale del legamento vescico-vaginale (i nervi vescicali vengono dissecati e risparmiati)	A livello del retto (il nervo ipogastrico viene dissecato e risparmiato)
<b>Tipo C2</b>	A livello del versante mediale dei vasi iliaci completamente (incluso la parte caudale)	A livello della vescica (i nervi vescicali vengono sacrificati)	A livello del sacro (il nervo ipogastrico viene sacrificato)
<b>Tipo D</b>	A livello della parete pelvica, includendo la resezione dei vasi iliaci interni e/o componenti della parete pelvica	A livello della vescica. Non applicabile se parte di eviscerazione	A livello del sacro Non applicabile se parte di eviscerazione

L'isterectomia radicale oncologicamente adeguata al trattamento del cervicocarcinoma precoce può unanimemente definirsi quella di Tipo B <sup>(10-12, 17)</sup> la quale, seppur non scevra da complicanze peri-operatorie e morbilità differita, si associa ad incidenza significativamente minore di emorragie, danni vescicali/ureterali e disfunzioni urinarie/defecatorie da denervazione rispetto all'isterectomia classica non nerve-sparing (assimilabile al Tipo C2 secondo la nuova classificazione) <sup>(18)</sup>. L'isterectomia di tipo C resta a nostro avviso consigliabile nella malattia allo stadio IB2 per la nota correlazione tra dimensioni del tumore e rischio di invasione della paracervice. Nella tabella di seguito, nel dettaglio, il tipo di isterectomia radicale suggerito in base al rischio prognostico <sup>(10)</sup>.

**Classi di rischio in funzione dei fattori prognostici: tipo(i) di isterectomia radicale suggeriti <sup>(10)</sup>**

Classe di rischio	Dimensione del tumore	ISLV	Invasione stromale	Tipo di isterectomia radicale
Rischio basso	< 2 cm	Negativa	1/3	B1 (A)
Rischio intermedio	≥ 2 cm < 2cm	Negativa Positiva	Qualsiasi	B2 (C1)
Rischio alto	≥ 2 cm	Positiva	Qualsiasi	C1 (C2)

Nel cervicocarcinoma precoce, l'interessamento paracervicale varia dal 6 al 24%, diminuendo drasticamente al di sotto dell'1% in gruppi di pazienti a basso rischio (dimensioni tumorali < 2cm, invasione stromale < 10 mm, assenza di invasione degli spazi linfo-vascolari, istotipo non neuroendocrino/indifferenziato, negatività linfonodale) <sup>(20)</sup> rendendo la parametrectomia una procedura superflua in oltre il 75% dei casi. Il coinvolgimento paracervicale è strettamente correlato allo stato linfonodale. Metastasi linfonodali pelviche si

osservano nel 4-31% diminuendo progressivamente col decrescere dello stadio <sup>(32)</sup>. L'interessamento paracervicale senza metastasi linfonodale pelvica è raro (0-6%), per cui lo status linfonodale pelvico può definirsi un fattore predittivo efficace dello status paracervicale <sup>(19, 24)</sup>.

Con queste premesse, la trachelectomia radicale (vaginale o addominale) è stata largamente praticata in selezionati gruppi di pazienti: età < 40-45 anni, desiderio di fertilità, stadio IA1 (con invasione degli spazi linfo-vascolari), stadio IA2, stadio IB1 istotipo "non sfavorevole", assenza di metastasi linfonodali e/o a distanza <sup>(25)</sup>. Tuttavia, anche la trachelectomia radicale presuppone la parametrectomia (e relativa morbilità), per cui recentemente sono state proposte per pazienti a basso rischio anche l'isterectomia semplice <sup>(26)</sup>, se desiderose di prole, la trachelectomia semplice o, meglio, ai fini gestazionali, l'ampia conizzazione <sup>(35, 27-30)</sup> sempre associata a linfoadenectomia pelvica (laparoscopica). In questo subset di pazienti per tumori superiori a 2cm, in centri di riferimento, è stata praticata una chemioterapia neoadiuvante seguita da ampia conizzazione <sup>(31, 32)</sup>.

### Bibliografia

- 1) Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013 Apr;121:829-46
- 2) Ørbo A1, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):479-83.
- 3) Mazouni C, Porcu G, Haddad O, et al. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:86-93
- 4) Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in young women. *Lancet* 2004, 364:1678-83
- 5) Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV +ve and HPV-ve high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013, 17:S50-S55
- 6) Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:727-35
- 7) Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:3-9
- 8) Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005, 103:1258-64
- 9) Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143 Suppl2:22-36
- 10) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:641-655
- 11) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer – Version 1.2021. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
- 12) Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9:297-303
- 13) Creasman WT, Zaino RJ, Major FJ, et al. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5 mm invasion): risk factors and prognosis. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:62-5
- 14) Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): abmulticenter retrospective study of 1965 patients (a Cooperative Task Force study). *Int J of Gynecol Cancer* 2007;17:623-8
- 15) Chen C, Li W, Li F, Liu P, et al. Classical and nerve-sparing radical hysterectomy: an evaluation of the nerve trauma in cardinal ligament. *Gynecol Oncol* 2012;125:245-51
- 16) Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017;24:3406-12

- 17) Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol* 2010;11:292-301
- 18) Landoni F, Maneo A, Cormio G, et al. Class II versus class III radical hysterectomy in stage IB-IIA cervical cancer: a prospective randomized study. *Gynecol Oncol* 2001;80:3-12.
- 19) Benedetti Panici P, Angioli R, Palaia I, et al. Tailoring the parametrectomy in stages IA2-IB1 cervical carcinoma: is it feasible and safe? *Gynecol Oncol* 2005;96:792-8
- 20) Covens A, Rosen B, Murphy J, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol* 2002;84:145-9
- 21) Wright JD, Grigsby PW, Brooks R, et al. Utility of parametrectomy for early stage cervical cancer treated with radical hysterectomy. *Cancer* 2007;110:1281-6
- 22) Frumovitz M, Sun CC, Schmeler KM, et al. Parametrial involvement in radical hysterectomy specimens for women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol* 2009;114:93-9
- 23) Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. A model for prediction of parametrial involvement and feasibility of less radical resection of parametrium in patients with FIGO stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126:82-6
- 24) Strnad P, Robova H, Skapa P, et al. A prospective study of sentinel lymph node status and parametrial involvement in patients with small tumour volume cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;109:280-4
- 25) Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol* 2011;12:192-200
- 26) Landoni F, Maneo A, Zapardiel I, et al. Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:203-39
- 27) Biliatis I, Kucukmetin A, Patel A, et al. Small volume stage 1B1 cervical cancer: is radical surgery still necessary? *Gynecol Oncol* 2012;126:73-7
- 28) Rob L, Pluta M, Strnad P, et al. A less radical treatment option to the fertility-sparing radical trachelectomy in patients with stage I cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:S116-20
- 29) Maneo A, Sideri M, Scambia G, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IB1 cervical cancer. An Italian experience. *Gynecol Oncol* 2011;123:557-60
- 30) Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril* 2020;113:685-703
- 31) Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:438-43
- 32) Burbano J, Heredia F, Sanabria D, Ardila EG, Viveros-Carreño D, Rodriguez J. Neoadjuvant chemotherapy prior to fertility-sparing surgery in cervical tumors larger than 2 cm: a systematic review on fertility and oncologic outcomes. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:387-398

Per quanto riguarda l'introduzione della chirurgia mini-invasiva non sempre il passaggio a tecniche endoscopiche è supportato da solidi studi clinici. Nel caso specifico delle neoplasie della cervice il corpo dell'evidenza specifica (tendenzialmente a favore dell'approccio mini-invasivo) era rappresentato in massima parte da studi osservazionali e serie di casi non randomizzate <sup>(1,2)</sup>.

**Quesito Clinico n°3: Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce (P), l'approccio laparoscopico / robotico (I) è raccomandabile rispetto all'approccio laparotomico (C) in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia, qualità di vita e tollerabilità (O)?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 792 articoli, dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 776 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 16 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di

inclusione definiti a priori, sono stati identificati 2 RCT (corrispondenti a 4 pubblicazioni<sup>3-6</sup>) mentre dodici studi sono stati esclusi.

Gli studi considerati per il presente quesito clinico hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità di un intervento di isterectomia radicale laparoscopica per via vaginale nei confronti dell'isterectomia radicale addominale come trattamento del carcinoma della cervice uterina squamoso, adenocarcinoma o misto, stadio FIGO clinico IA2 LVI+, IB, IIA. Lo studio monocentrico pubblicato da Campos e Coll. era stato condotto su 30 pazienti (16 laparoscopiche e 14 laparotomiche) arruolate dal 1999 al 2004<sup>(3)</sup>, mentre lo studio multicentrico LACC, condotto dall'MD Anderson Cancer Center ha arruolato 631 pazienti (319 laparoscopiche e 312 laparotomiche) tra il 2008 e il 2017<sup>(4)</sup>.

Come momento iniziale della valutazione delle evidenze, si è proceduto all'esecuzione di una sintesi metanalitica dei due studi (*Review Manager v.5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020*) per quanto riguarda gli outcome di ripresa di malattia e sopravvivenza<sup>(3,4)</sup>.

La conduzione dell'intervento di isterectomia per via laparoscopica ha evidenziato un aumento relativo di oltre tre volte (HR: 3.42; LC95%: 1.85, 6.34) del rischio di ripresa di malattia o decesso per ogni causa rispetto alla via laparotomica. La dimensione assoluta del rischio è stata di 23 eventi in eccesso (LC95%: da 44 a 9 in eccesso) ogni 100 pazienti trattate. L'aumento assoluto del rischio con riferimento alle sole recidive in sede loco-regionale è stato del 6% (LC95%: da 20 a 1 evento in eccesso).

Il dato negativo riguardante il controllo della malattia è associato a un aumento relativo della mortalità cancro-specifica di oltre 6 volte e mezza (HR: 6.56; LC95%: 1.48, 8.89), con incremento assoluto del rischio di decesso cancro-specifico pari a 5 eventi in più (LC95%: da 11 a 1 in eccesso) ogni 100 pazienti trattate, rispetto al braccio di controllo. L'incremento assoluto di mortalità per ogni causa sale addirittura a 27 eventi in più (LC95%: da 51 a 1 in eccesso) ogni 100 pazienti trattate.

Gli eventi avversi associati al trattamento sperimentale sono compiutamente descritti nel solo studio LACC<sup>4</sup>. La conduzione dell'intervento di isterectomia per via laparoscopica ha esitato in un aumento relativo del 12% (RR: 1.12; LC95%: 0.77, 1.64) degli eventi avversi "maggiori" (TRAE di grado 3-4 sec. CTC-AE ed eventi avversi seri), rispetto al braccio di controllo. L'incremento assoluto per questo parametro è stato del 2% (LC95%: da 10 eventi in più a 4 in meno).

Si è osservato globalmente un moderato aumento delle complicanze intraoperatorie e di quelle postoperatorie precoci e tardive, con incrementi relativi del rischio variabili dal 7% al 24% e incrementi assoluti variabili dal 2% al 5%.

*l patient reported outcomes* (FACT-Cx total score e EQ-5D body state) sono risultati numericamente a favore dell'approccio laparotomico<sup>(5)</sup>. Tuttavia, l'entità degli effetti riscontrati non è stata di livello corrispondente alle differenze considerate di rilevanza clinica.

### Limiti delle evidenze

Il limite maggiore delle evidenze in esame è costituito dall'elevato rischio di *detection e performance bias*, legato alla valutazione in aperto delle recidive, degli eventi avversi e dei *patient reported outcomes*.

Non sono invece stati riscontrati seri problemi di inconsistenza di effetto tra gli studi e di imprecisione delle stime riportate.

### Bilancio tra benefici e danni

La Commissione prende atto del sostanziale fallimento dell'intervento in esame riguardo agli outcome di beneficio considerati (incremento assoluto del 23% di riprese di malattia e del 5% di decessi causa specifici). L'approccio mininvasivo è inoltre associato a un moderato aumento degli eventi avversi postoperatori, sia immediati (incremento assoluto del 3%) sia a distanza (incremento assoluto del 5%) nei confronti della

chirurgia open. I *patient reported outcomes* a 3 mesi, seppure nominalmente a favore dell'approccio mininvasivo, non raggiungono tuttavia la soglia della rilevanza clinica. Si ritiene quindi che i danni associabili alla implementazione dell'approccio laparoscopico debbano essere considerati chiaramente prevalenti sui benefici.

I dettagli del processo di *Evidence to Decision* per il quesito clinico in oggetto sono riportati in Appendice 2b.

<b>Certezza delle Prove</b>	<b>Raccomandazione clinica</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>Moderata</b>	Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce, l'approccio laparoscopico / robotico non deve essere preso in considerazione in prima intenzione rispetto all'approccio laparotomico	<b>Forte a Sfavore</b>

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

### Bibliografia

1. Kavallaris A, Zygouris D, Dafopoulos A, Kalogiannidis I, Terzakis E. Nerve sparing radical hysterectomy in early stage cervical cancer. Latest developments and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(1):5-9. PMID: 25872326.
2. Zhao Y, Hang B, Xiong GW, Zhang XW. Laparoscopic Radical Hysterectomy in Early Stage Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2017 Nov;27(11):1132-1144. doi: 10.1089/lap.2017.0022. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28300465.
3. Campos LS, Limberger LF, Stein AT, Caldas JM. Survival after Laparoscopic versus Abdominal Radical Hysterectomy in Early Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Jan 1;22(1):93-97. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.1.93.
4. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, Buda A, Yan X, Shuzhong Y, Chetty N, Isla D, Tamura M, Zhu T, Robledo KP, GebSKI V, Asher R, Behan V, Nicklin JL, Coleman RL, Obermair A. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895-1904. doi: 10.1056/NEJMoa1806395.
5. Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, Pareja R, Lopez A, Ribeiro R, Isla D, Rendon G, Bernardini MQ, Buda A, Moretti-Marques R, Zevallos A, Vieira MA, Zhu T, Land RP, Nicklin J, Asher R, Robledo KP, GebSKI V, Ramirez PT. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):851-860. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30081-4. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341.
6. Obermair A, Asher R, Pareja R, Frumovitz M, Lopez A, Moretti-Marques R, Rendon G, Ribeiro R, Tsunoda A, Behan V, Buda A, Bernadini MQ, Zhao H, Vieira M, Walker J, Spirtos NM, Yao S, Chetty N, Zhu T, Isla D, Tamura M, Nicklin J, Robledo KP, GebSKI V, Coleman RL, Salvo G, Ramirez PT. Incidence of adverse events in minimally invasive vs open radical hysterectomy in early cervical cancer: results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Mar;222(3):249.e1-249.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.036. Epub 2019 Oct 3. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Nov;223(5):757.

### Radioterapia esclusiva

Le neoplasie della cervice uterina in stadio FIGO IB1-IB2- IIA1, possono essere trattate con radioterapia esclusiva, in alternativa alla chirurgia, con controllo locale, sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza

globale e tossicità, non significativamente diversi tra i due approcci <sup>(1)</sup>. La chirurgia sembra invece offrire un vantaggio negli adenocarcinomi <sup>(1)</sup>

La scelta del trattamento dipende prevalentemente da ragioni cliniche (età e condizioni generali della paziente, stato pre o postmenopausale, obesità), oncologiche (istologia, dimensioni della neoplasia, rischio di localizzazioni linfonodali), esperienza delle singole istituzioni. Il trattamento radiante esclusivo deve comprendere la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia endocavitaria cervico-vaginale <sup>(2)</sup>.

Per dosi complessive di Radioterapia a fasci esterni e Brachiterapia di 80 – 85 Gy in EQD2 all' High-Risk Clinical Target Volume (HR-CTV), in tempi adeguati, le probabilità di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia superano il 90%, con tossicità tardiva inferiore al 3-4% <sup>(3)</sup>.

### **Radioterapia adiuvante**

L'impiego di un trattamento adiuvante alla chirurgia è strettamente correlato alla presenza di fattori di rischio evidenziati all'esame istologico definitivo.

E' prassi comune considerare una radio-chemioterapia settimanale a base di platino adiuvante in presenza anche di un solo fattore di rischio tra i seguenti (Criteri di Peters)<sup>(4-6)</sup>:

- infiltrazione microscopica dei parametri,
- positività linfonodale (macro o micro metastasi, linfonodo sentinella o linfoadenectomia)
- positività dei margini di resezione chirurgica

E' prassi comune considerare una radioterapia transcutanea pelvica in presenza di almeno 2 dei seguenti fattori di rischio (criteri di Sedlis): <sup>(7-9)</sup>.

- interessamento degli spazi linfovascolari,
- tumore  $\geq 2$ cm,
- infiltrazione stromale  $\geq 1/3$

In caso di mancata o dubbia radicalità a livello del margine vaginale, può essere previsto un sovradosaggio di brachiterapia, con dosi dell'ordine di 10 Gy.

Il trattamento radiante adiuvante va erogato a dosi di 45-50.4 Gy (con frazionamento convenzionale di 1.8 Gy/ 2 Gy, 5 giorni a settimana), con fotoni X da 6-18 MV, con tecnica almeno 3D conformazionale (3D-CTR). In caso di positività linfonodale in sede iliaca comune o in sede para-aortica, il campo di irradiazione va esteso fino a questo livello.

## **16.3 Tumori localmente avanzati**

### **Radiochemioterapia concomitante esclusiva**

Ad oggi, il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (stadio FIGO IB3-IVA) è rappresentato dalla radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia concomitante a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale <sup>(10-13)</sup>.

### **Radioterapia a fasci esterni e brachiterapia**

La radioterapia a fasci esterni viene erogata con tecnica 3D Conformazionale (3DCRT), o preferibilmente con IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata) o VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), per una migliore conformazione della dose alle strutture bersaglio e la limitazione di quella agli organi sani.

L'ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements) 62/83 <sup>(14, 15)</sup> definisce i volumi di interesse clinico, individuati sulle immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento, e fuse con lo studio

RM della pelvi. Sono rappresentati dal GTV (Gross Tumor Volume), CTV (Clinical Target Volume), PTV (Planning Target Volume): il GTV comprende il tumore primario, il CTV è rappresentato da utero, parametri, vagina, linfonodi otturatori, pre-sacrali, iliaci esterni, iliaci interni ed iliaci comuni. In caso di positività di questi ultimi o dei linfonodi paraaortici il campo di trattamento viene esteso a comprendere anche questa stazione, mentre c'è indicazione a includere nel volume irradiato anche i linfonodi inguinali, in presenza di malattia al terzo inferiore della vagina (stadio IIIA).

In caso di interessamento linfonodale documentato dagli esami di stadiazione, si utilizza la fusione delle immagini TC con quelle della PET per individuare e definire un CTV-N su cui erogare un sovradosaggio (boost), eventualmente simultaneo, se vengono impiegate IMRT o VMAT.

Gli organi a rischio (OAR) per il distretto pelvico sono rappresentati da vescica, retto, sigma, intestino tenue, reni, teste femorali.

Sistemi di pianificazione 3D forniscono una valutazione precisa della distribuzione di dose ai volumi di interesse (bersaglio e organi critici) mediante la produzione di istogrammi dose-volume (DVH).

Queste tecniche evolute (da usarsi anche per la radioterapia adiuvante) comportano la necessità di accurate verifiche della corrispondenza tra le immagini acquisite in fase di simulazione, e quelle rilevate prima o durante il trattamento, mediante un'immagine portale o, se disponibile, mediante una Cone-beam CT (CBCT), cioè immagini TC in posizione di trattamento. In tal modo è possibile controllare e correggere il posizionamento della paziente con la massima precisione (radioterapia guidata dalle immagini: IGRT).

Il trattamento è erogato con frazioni giornaliere e dose singola dell'ordine di 1.8-2 Gy fino a raggiungere la dose totale di 45-50 Gy. In presenza di metastasi linfonodali iliache comuni o lomboaortiche, è indicato irradiare anche queste ultime con dosi di almeno 45 Gy, e sovradosare quelle macroscopiche fino a 55- 60 Gy, compatibilmente con la tolleranza di organi critici quali i reni, il midollo spinale e l'intestino tenue.

La chemioterapia a base di platino viene somministrata a dosi radiosensibilizzanti, generalmente, di 40 mg/mq, con cadenza settimanale, per almeno 5 cicli. Negli stadi IIIB con presenza di idroureteronefrosi per coinvolgimento dell'uretere, il transito urinario deve essere assicurato mediante il posizionamento di stent endoureterali o il confezionamento di nefrotomia, al fine anche di consentire la somministrazione di chemioterapia concomitante con farmaci nefrotossici come il cisplatino.

La radioterapia transcutanea va completata con la brachiterapia cervico-vaginale <sup>(2, 16)</sup>, che rappresenta una componente fondamentale del trattamento radiante esclusivo delle neoplasie cervicali e costituisce un fattore prognostico significativo <sup>(17)</sup>; con una durata cumulativa dei due trattamenti non superiore a 50-56 giorni.

E'prevalentemente utilizzata come brachiterapia endocavitaria, con sonda endocervicale e colpostati nei fornici vaginali. In caso di significativa malattia residua pericervicale, la tecnica interstiziale può essere usata come integrazione all'endocavitaria o in sostituzione di questa per situazioni anatomiche particolari.

La metodica più utilizzata è quella ad alto rateo di dose (HDR) e viene somministrata con dosi totali di 25-30 Gy in frazioni variabili da 5 a 7 Gy e con una dose complessiva (radioterapia esterna più brachiterapia) di 80 -95 Gy EQD2 <sup>(2)</sup>

Non è consigliabile sostituire la fase di brachiterapia con il sovradosaggio di radioterapia transcutanea, salvo in caso di controindicazione clinica.

La pianificazione della brachiterapia dovrebbe essere basata su immagini di RM, con contornamento dei volumi di interesse e definizione della dose da erogare al bersaglio e agli organi critici; l'utilizzo di immagini TC, ampiamente più diffuso, è comunque considerato adeguato soprattutto se le immagini vengono sovrapposte a quelle di RM.

Il piano di trattamento, elaborato con software 3D, consente l'analisi degli istogrammi dose-volume e la conseguente ottimizzazione delle dosi. Questa procedura va ripetuta per ogni frazione, consentendo quindi un trattamento "adattivo". Sono disponibili linee guida aggiornate sulle modalità di esecuzione della brachiterapia e in particolare se guidata dalle immagini <sup>(18-19)</sup>.

## Bibliografia

- 1) Landoni F, Colombo A, Milani R, et al: Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB-IIA cervical cancer. 20-year update. *J Gynecol Oncol.* 2017; May;28(3)
- 2) Cibula D, Potter R, Chiva L, et al. The ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management for patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(4):641-655
- 3) Potter R., Tanderup K, Schmid MP, et al: MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):538-547
- 4) Yang J, Yin J, Yan G, et al. Postoperative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2016;36:641-648.
- 5) Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11
- 6) Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 199; 73:177-83
- 7) Delgado G, Bundy B, Zaino R, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1990;38:352-357
- 8) Rogers L, Siu SS, Luesley D, et al. Radiotherapy and chemoradiation after surgery for early cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD007583.
- 9) Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 26:5802-12, 2008
- 10) Cibula D, Potter R, Chiva L, et al. The ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management for patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018 ; 28(4):641-655
- 11) Gupta S, Maheshwari A, Parab P, Mahantshetty U, Hawaldar R, Sastri Chopra S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1548-55
- 12) Potter R, Tanderup K, Schmid MP et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-1): a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2021
- 13) ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), 1999
- 14) ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity-Modulated Photon-Beam Therapy (IMRT), 2012
- 15) Chino J, Annunziata CM, Beriwal S et al: Radiation therapy for Cervical cancer: executive summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Practical radiation Oncology.* 2020;10:220-234
- 16) Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Mar 1;88(3):537-9.
- 17) Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N; Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.*2005; 74:235-45,
- 18) Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol*2006; 78: 67–77
- 19) ICRU report 89: Prescribing, Recording and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix 2016

## Chemioterapia neoadiuvante

Il trattamento di prima opzione per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (stadio FIGO IB3-IVA) è rappresentato dalla radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia concomitante a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale (CTRT) <sup>(1)</sup>. Il razionale per l'uso della chemioterapia neoadiuvante

(NACT) seguita da chirurgia radicale (RS) include: la riduzione del tumore primitivo permettendone o facilitandone la operabilità e l'eradicazione della malattia micrometastatica <sup>(2)</sup>. In alcuni studi, la chemioterapia neoadiuvante è stata confrontata con la sola RT, che non rappresenta più lo standard terapeutico in questo setting <sup>(3)</sup>. La valutazione delle due opzioni terapeutiche, quindi, è ancora oggetto di studio.

**Quesito Clinico n°4: Nel trattamento chirurgico del carcinoma della cervice uterina localmente avanzato (P) la chemioterapia neoadiuvante (I) offre risultati migliori rispetto alla radio-chemioterapia (C) in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da malattia e tollerabilità (O)?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 530 record, dopo rimozione dei duplicati. Di questi, 517 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 13 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori, sono stati identificati 2 RCT (corrispondenti a 2 pubblicazioni 4,5) condotti su pazienti in stadio FIGO IB2, IIA, IIB, mentre undici studi sono stati esclusi con motivazione.

Lo studio di Gupta e Coll. è stato condotto su un campione di 633 pazienti (316 nel gruppo NACT + RS e 317 nel gruppo CTRT) (4). Lo studio EORTC 55994 ha arruolato un campione di 626 pazienti (314 nel gruppo NACT + RS e 312 nel gruppo CTRT) (5).

Come momento iniziale della valutazione delle evidenze, si è proceduto all'esecuzione di una sintesi metanalitica dei due studi (Review Manager v.5.4.1, The Cochrane Collaboration, 2020) per quanto riguarda gli outcome di ripresa di malattia e sopravvivenza (4,5).

La chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia è risultata associata a un aumento relativo del 36% (HR: 1.36; LC95%: 1.12, 1.65) del rischio di ripresa di malattia o decesso per ogni causa rispetto alla radio-chemioterapia concomitante. La dimensione assoluta del rischio è stata di 7 eventi in più (LC95%: da 12 a 2 in più) ogni 100 pazienti trattate.

Rispetto alla radio-chemioterapia concomitante, la chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia è risultata associata anche a un aumento relativo del 11% (HR: 1.11; LC95%: 0.90, 1.36) del rischio di decesso per ogni causa. La dimensione assoluta del rischio è stata di 2 eventi in più (LC95%: da 7 in più a 2 in meno) ogni 100 pazienti trattate.

Gli eventi avversi associati al trattamento sperimentale sono compiutamente descritti nel solo studio di Gupta e Coll 4. La chemioterapia neoadiuvante è risultata associata a un moderato aumento della tossicità ematologica di grado 3-4 sec. CTC-AE, con incrementi assoluti del 3% del rischio di piastrinopenia e dell'1% del rischio di neutropenia. D'altro canto, la NACT ha consentito una diminuzione del 1% del rischio di diarrea grave e un risparmio di tossicità rettale (-1%), vescicale (-2%) e vaginale (-14%), perdurando queste ultime complicanze anche a 24 mesi dall'effettuazione trattamento radiante.

**Limiti delle evidenze**

Il limite maggiore delle evidenze in esame è costituito dall'elevato rischio di *detection e performance bias*, legato alla valutazione in aperto delle recidive e degli eventi avversi.

Non sono invece stati riscontrati seri problemi di inconsistenza di effetto tra gli studi e di imprecisione delle stime riportate.

**Bilancio tra benefici e danni**

La Commissione prende atto del non raggiungimento degli obiettivi di efficacia da parte dell'intervento in esame (incremento assoluto del 7% di riprese di malattia e del 2% di decessi per ogni causa).

D'altro canto, l'approccio neo-adiuvante è associato a una riduzione delle sequele a lungo termine (>24 mesi) ascrivibili al trattamento radioterapico, soprattutto a livello vaginale (14 casi in meno / 100 pazienti).

La Commissione ritiene comunque che l'effetto detrimentalmente dell'approccio chemioterapico neoadiuvante alla chirurgia in termini sia di controllo della malattia sia di sopravvivenza debba essere considerato prevalente, e che allo stato attuale il rapporto tra benefici e danni debba essere di conseguenza considerato come favorevole al trattamento chemioradioterapico concomitante.

Ulteriori studi randomizzati sono in corso che chiariranno meglio il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nel carcinoma della cervice uterina localmente avanzato.

I dettagli del processo di *Evidence to Decision* per il quesito clinico in oggetto sono riportati in Appendice 2c.

Certezza delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>Moderata</b>	La Commissione ritiene che nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina stadio FIGO IB2, IIA, IIB, il trattamento neoadiuvante alla chirurgia radicale non deve essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione	<b>Forte a Sfavore</b>

COI: N. Colombo e F. Landoni sono coautori dello studio EORTC 55994; gli altri Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

## Bibliografia

1. Cibula D, Potter R, Chiva L, et al. The ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management for patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28(4):641-655
2. Paladini D, Raspagliesi F, Fontanelli R, Ntousias V. Radical surgery after induction chemotherapy in locally advanced cervical cancer. A feasibility study. *Int J Gynecol Cancer*. 1995 Jul;5(4):296-300. doi: 10.1046/j.1525-1438.1995.05040296.x. PMID: 11578493
3. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 21 randomised trials. *Eur J Cancer*. 2003 Nov;39(17):2470-86. doi: 10.1016/s0959-8049(03)00425-8. PMID: 14602133
4. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1548-1555.
5. Kenter G, Greggi S, Vergote I et al. Results from neoadjuvant chemotherapy followed by surgery compared to chemoradiation for stage Ib2-IIb cervical cancer, EORTC 55994. *J Clin Oncol* 2019; 37: abstr. 5503

## 17. Terapia della recidiva

Il carcinoma della cervice uterina è una neoplasia che può considerarsi fatale quando diagnosticata tardivamente a causa degli elevati tassi di recidiva più frequenti entro i primi 2 anni dalla diagnosi. L'incidenza maggiore di ripresa di malattia è locoregionale (pelvi, cupola vaginale) ed extra pelvica (fuori dal campo di irradiazione per le pazienti sottoposte a radioterapia) rispetto alle localizzazioni a distanza (linfonodi aortici e sovraclaveari, polmone) <sup>(1)</sup>. Si stima che l'età media d'insorgenza di recidiva sia 40 anni con incidenza variabile in relazione a fattori di rischio quali: 1. stadio (dal 10% per lo stadio IB al 42 e 74% rispettivamente per lo stadio III e IVA); 2. interessamento linfonodale, 3. infiltrazione dei margini e 4. profondità d'infiltrazione dello stroma <sup>(2)</sup>.

L'incidenza maggiore di recidiva si registra a 18-24 mesi dalla diagnosi <sup>(2)</sup>, come riportato da uno studio retrospettivo NordAmericano su 564 pazienti affette carcinoma cervicale.

L'approccio terapeutico alla ripresa della malattia deve prevedere il coinvolgimento di un team multidisciplinare e deve tener conto della sede della recidiva (locale, regionale e/o a distanza), del trattamento eseguito in prima istanza, dell'intervallo libero da malattia e della sintomatologia associata.

### 17.1 Terapia della recidiva e della malattia metastatica

Le pazienti con malattia metastatica a distanza all'esordio sono sottoposte a stadiazione standard e a valutazione clinica per stabilire le modalità del trattamento (in genere con intento palliativo), ad intensità personalizzata (ridotta) viste le prospettive di cure continuative a progressione e/o intolleranza. L'approccio di scelta è la polichemioterapia, i farmaci impiegati il carboplatino e il paclitaxel, associati al bevacizumab in assenza di fattori di rischio specifici per quest'ultima molecola (1). Le pazienti con malattia metastatica all'esordio limitata ai linfonodi lombo aortici possono essere trattate con chemio-radioterapia esclusiva. La maggior parte delle ricadute avviene entro 36 mesi dalla fine del trattamento primario (2). La recidiva loco-regionale implica un piano di cura complesso che andrebbe portato avanti in centri di riferimento. La scelta terapeutica dipende dal tipo del trattamento primario: se la paziente ha ricevuto radioterapia va considerata la chirurgia (dalla isterectomia all'eviscerazione), in caso contrario e/ o in presenza di condizioni cliniche (comorbidità gravi) o tecniche (impossibilità di resezione ottimale) sfavorevoli va considerata la radioterapia. In caso di recidiva pelvica centrale dopo chirurgia primaria si propone la chemio-radioterapia esclusiva combinata con la brachiterapia. La recidiva sulla parete pelvica dopo chirurgia primaria ha come opzione di prima scelta la chemio-radioterapia esclusiva. In caso di recidiva centrale con limitato o assente coinvolgimento della parete pelvica e di linfonodi extrapelvici dopo radio o chemio-radioterapia si può proporre l'eviscerazione, da eseguire in centri specializzati. Circa un terzo delle pazienti sottoposte ad eviscerazione può avere una sopravvivenza libera da recidiva a 5 anni (la sopravvivenza totale è di poco superiore), influenzata negativamente da margini e/o linfonodi positivi invasione degli spazi linfovascolari e ricaduta in tempi brevi. Pressoché tutte le pazienti hanno complicanze. Il 34 % e il 65 % ricade rispettivamente in pelvi o a distanza (3). La chemioterapia ha un ruolo ultra-palliativo, tutti i farmaci considerati attivi hanno un tasso di risposte inferiore al 20%, la doppietta cisplatino-paclitaxel garantisce un modesto vantaggio sulle altre combinazioni. Nello studio GOG 240 l'aggiunta del bevacizumab alla suddetta combinazione ha prodotto risultati migliori della doppietta in pazienti in fase recidivante o metastatica a costi tossici accettabili con un significativo (17 verso 13 mesi) aumento della sopravvivenza (4). Lo studio pragmatico JGOG 0505 ha confrontato l'impatto della sopravvivenza della doppietta carboplatino/paclitaxel Vs cisplatino /paclitaxel con l'evidente intenzione di documentare la non inferiorità dello schema più maneggevole. Non vi sono differenze se il carboplatino è usato in rechallenge al cisplatino, ma se la paziente non è pretrattata con il cisplatino, la sopravvivenza cala da 23 (cis) a 13 (carbo) mesi (4). Il carboplatino/paclitaxel è comunque consigliato come schema standard.

#### Bibliografia

1. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393:169–82.
2. Webb MJ, Symmonds RE. Site of recurrence of cervical cancer after radical hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:813e7.
3. Westin SN, Rallapalli V, Fellman B, Urbauer DL, Pal N, Frumovitz MM, et al. Overall survival after pelvic exenteration for gynecologic malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;134:546–51
4. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd et al Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734-43

## 18. Nuove prospettive terapeutiche

L'immunoterapia allo stato attuale è l'arma più promettente nella patologia cervicale. Nel 2018 FDA ha approvato pembrolizumab per pazienti con malattia recidiva o metastatica in progressione durante o dopo chemioterapia con tumore esprimente PDL-1 (score >1), MSI-H o dMMR in seguito alla pubblicazione dello studio KEYNOTE-158. Furono documentate 12 risposte, il 91% con durata > 6 mesi<sup>(1)</sup>.

Al recente ESMO 2021 sono stati presentati i risultati dello studio di Fase 3 con il cemiplimab in pazienti con carcinoma della cervice recidivato o metastatico già precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino. Lo studio ha dimostrato un miglioramento nella sopravvivenza globale con riduzione del rischio di morte del 31% nella popolazione globale.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio registrativo di Fase 3 KN-826 che ha valutato l'efficacia di pembrolizumab in combinazione con chemioterapia con o senza bevacizumab, per il trattamento di prima linea del tumore della cervice persistente, ricorrente o metastatico. Lo studio ha evidenziato un miglioramento di OS, PFS e ORR rispetto alla sola chemioterapia<sup>(2)</sup>.

Il carcinoma cervicale è una patologia a genesi virale HPV, le oncoproteine virali E5/E7 hanno attività anti apoptotica e inducente l'espressione di VEGF (ciò spiegherebbe l'azione positiva di bevacizumab nel GOG 240)<sup>(3)</sup>. Altri biofarmaci antikinasi non hanno dimostrato un'attività significativa. La sovra espressione di EGFR è stata dimostrata nella maggior parte dei cervico carcinomi ma gli studi di fase 2 sia con piccole molecole (erlotinib) sia con anticorpi (cetuximab), per quanto incoraggianti, non hanno superato la fase randomizzata, come evidenziato nello studio MITO CERV- 2<sup>(4)</sup>.

Uno studio di fase II di tisotumab vedotin<sup>(5)</sup> ha dimostrato un'interessante attività nel carcinoma della cervice di questo anticorpo anti fattore tissutale (TF) coniugato con l'agente anti micro tubulare monometil auristatina-E rilasciato all'interno delle cellule bersaglio. Sono state trattate 101 pazienti affette da malattia recidiva o metastatica con lesioni misurabili. Gli autori riportano un tasso di risposte pari al 24% (LC95%: 16%, 33%), PFS di 4 mesi e OS di 8 mesi, a prescindere dall'espressione di TF. Il 28% delle pazienti hanno avuto effetti collaterali di grado  $\geq 3$ , in particolare neutropenia, astenia, cheratite, neuropatia periferica. Considerata la scarsa efficacia della terapia standard, i risultati riportati hanno indotto a progettare uno studio randomizzato di tisotumab vedotin verso il trattamento di scelta del clinico.

### Bibliografia

1. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Sep 18.
2. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice chemotherapy in recurrent/metastatic cervical carcinoma. ESMO Virtual Plenary. Abstract VP4-2021. Presented May 12, 2021
3. Hill EK. Updates in Cervical Cancer Treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2020;63:3-11.
4. Pignata S, Scambia G, Lorusso D, De Giorgi U, Nicoletto MO, Lauria R, et al. The MITO CERV-2 trial: A randomized phase II study of cetuximab plus carboplatin and paclitaxel, in advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;153:535-40.
5. Coleman RL, Lorusso D, et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV204/GOG-3023/ENGOT-cx6) :a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2021;609-619-22.

## 19. Follow up

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità della sorveglianza nel carcinoma della cervice uterina. In particolare, il beneficio in sopravvivenza delle donne con carcinoma della cervice uterina sottoposte a follow-up periodico è stata valutata soltanto nell'ambito di analisi retrospettive. Gli studi sono contrastanti e

sebbene alcuni riportino un miglioramento della sopravvivenza globale per la recidiva diagnosticata in una fase asintomatica <sup>(1-6)</sup>, altri lavori non hanno evidenziato tale vantaggio <sup>(7-9)</sup>. Globalmente i tassi di sopravvivenza nelle pazienti asintomatiche o sintomatiche sono risultati di 8-53 mesi e 8-38 mesi rispettivamente <sup>(10)</sup>. L'atteggiamento sinora condiviso in ambito ginecologico-oncologico deriva quindi sostanzialmente da queste esperienze, da revisioni di letteratura e consensi di esperti <sup>(11)</sup>.

Tra gli accertamenti presi in considerazione nell'esecuzione del follow-up del carcinoma della cervice uterina, l'esame clinico è quello dal ruolo attualmente meglio definito <sup>(10)</sup>. Infatti questo si è dimostrato in grado di rilevare un'alta percentuale (29-75%) di recidive <sup>(10)</sup> e dovrebbe includere una valutazione completa di tutte le aree suscettibili al papilloma virus (HPV), l'esame ginecologico con, (ove possibile), la palpazione bi-manuale ed l'ispezione retto-vaginale.

Associata all'esame clinico, la valutazione citologica è diffusamente raccomandata <sup>(9,11,12,13)</sup>, sebbene non vi sia una evidenza di sufficiente accuratezza diagnostica (0-17%).

Nell'esecuzione del follow-up periodico sono state indagate anche diverse metodiche radiologiche, quali Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) addome-pelvi, Tomografia computerizzata (TC) addome-pelvi ed Ecografia pelvica, il cui ruolo è stato recentemente rivisto in un *consensus* SGO (Society of Gynecologic Oncology) <sup>(14)</sup>. Non esistono dati provenienti da studi randomizzati, ma le evidenze sembrerebbero indicare una bassa accuratezza diagnostica e scarsa utilità del loro uso routinario nel follow-up <sup>(1,7)</sup>. La consuetudine nella loro applicazione appare tuttavia ammessa <sup>(14)</sup> per le pazienti che esordiscono con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esecuzione dell'esame clinico appare fortemente limitata dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). Esse trovano invece chiara indicazione in presenza di sintomi suggestivi di ricaduta di malattia o di segni all'obiettività clinica.

Relativamente alla diagnosi di malattia extraddominale, la radiografia del torace è l'unico esame ampiamente valutato, che presenta tuttavia tassi di rilevazione tra il 20 e il 47% <sup>(1,2,10)</sup>. Attualmente l'impiego di tale metodica è supportato da scarsa evidenza.

Recentemente è stato indagato il ruolo della tomografia ad emissione di positroni±tomografia computerizzata (PET±TC) che ha dimostrato un'elevata sensibilità (86%) e specificità (87%) nella diagnosi di malattia in pazienti con sospetto clinico di ripresa <sup>(3)</sup>. Per l'alto costo tale metodica attualmente non può essere indicata nel follow-up di pazienti asintomatiche, senza che questa sia prima valutata in tale *setting* in studi prospettici. Le indicazioni relative al *timing* delle visite di controllo derivano dall'evidenza che oltre il 75% delle recidive di malattia in pazienti trattate per carcinoma della cervice avvengono nei primi 2-3 anni successivi al trattamento radicale, con conseguente incremento della sorveglianza in tale periodo <sup>(1,9,10,13,14)</sup>. A tale riguardo non esistono studi che confrontino modalità diverse di follow up. Consensi di esperti indicano che nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, è sufficiente l'esecuzione di un controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi 3 anni <sup>(14)</sup>. In relazione alle esperienze descritte in letteratura, benché di basso livello di evidenza, negli alti rischi si raccomanda un controllo clinico (esame clinico e ginecologico) ogni 4 mesi nei primi 2 anni, un controllo semestrale per i successivi 3 anni. Dopo i 5 anni di follow-up sarebbe auspicabile avviare al territorio le pazienti che non hanno evidenziato ripresa di malattia <sup>(10)</sup>.

Indagini diagnostiche di secondo livello, quali TC e RMN addome-pelvi, sono indicate a giudizio clinico e in caso di sospetto di ripresa di malattia. Per le pazienti non suscettibili di trattamenti attivi in caso di ripresa di malattia (es. pazienti anziane, fragili e con basso performance status), si sconsiglia l'esecuzione periodica di esami di II livello ed è raccomandabile un follow-up basato sul controllo dei sintomi.

Non esistono attualmente protocolli codificati per il monitoraggio delle tossicità tardive indotte dai trattamenti, che tuttavia sarebbero auspicabili. Al momento attuale si ritiene importante utilizzare la visita periodica come strumento per rilevare il sospetto di danni iatrogeni ed avviare la paziente a successivi accertamenti, in considerazione dei precedenti trattamenti chemio radioterapici/chirurgici che potrebbero comportare sequele tardive.

La visita medica costituisce inoltre un momento utile ai fini dell'educazione in merito all'astensione dai fattori di rischio attualmente noti e l'adozione di stili di vita corretti, all'informazione sugli attuali programmi vaccinali, nonché dell'indicazione ad aderire agli screening oncologici consigliati per altre patologie (tumore della mammella e colon).

Per concludere, secondo i dati ad oggi disponibili, la sorveglianza delle pazienti trattate per carcinoma della cervice uterina deve avvalersi di un'accurata anamnesi volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ricaduta e di un esame clinico, che deve includere un'attenta valutazione della pelvi, cui poter associare esame citologico e ricerca di HPV-DNA. Non è raccomandata l'esecuzione di esami radiologici programmati. L'uso di tali indagini è da riservarsi a quelle pazienti in cui esiste un fondato rischio/ sospetto clinico di recidiva o l'impossibilità ad eseguire l'esame clinico.

Procedura	Raccomandazione	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
Esame clinico	Anamnesi ed esame obiettivo ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. ( <i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i> )	2	Positiva forte
	Nei bassi rischi trattati con sola chirurgia, controllo clinico ogni 6 mesi nei primi due anni, annualmente nei successivi tre anni. ( <i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i> )	4	Positiva debole
Visita ginecologica	Ogni 3-6 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi nei successivi tre anni. ( <i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i> )	2	Positiva forte
Esame citologico	Annualmente.	4	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche si raccomanda di <u>non</u> eseguire i seguenti esami: prelievo per emocromo o esami biochimici; determinazione routinaria di marcatori quali CEA, CA 125, CA 19.9, AFP, ecc.; TC con mdc; TC-PET con FDG; scintigrafia ossea radiografia del torace; ecografie. ( <i>Elit L, Gynecologic Oncology 2009</i> )	2	Positiva forte
	La loro applicazione appare tuttavia ammissibile in pazienti con malattia localmente avanzata (alto rischio), nelle quali l'esame clinico appare fortemente limitato dagli esiti dei trattamenti subiti (es. chemio-radioterapico). ( <i>Salani R, Am J Obstet Gynecol 2011</i> )	4	Positiva debole

## Bibliografia

1. Samlal RAK, Van Der Velden J, Eerden TV, Schilthuis MS, Gonzalez D, Lammes FB. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy: an analysis of clinical aspects and prognosis. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8:78-84.
2. Bodurka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer: an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000; 78:187-93.
3. Havrilesky LJ, Wong TZ, Secord AA, Berchuck A, Clarke-Pearson DL, Jones EL. The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90: 186-90.
4. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 112:104-9.

5. Ansink A, de Barros Lopes A, Naik R, Monaghan JM. Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow-up surveillance. *BJOG* 1996;103: 1156-8.
6. Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Could follow-up different modalities play a role in asymptomatic cervical cancer relapses diagnosis? An Italian multicenter retrospective analysis. *Gynecol Oncol* 2007;107:S150-4.
7. Sartori E., B. Pasinetti, L. Carrara, A. Gambino, F. Odicino, S. Pecorelli Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2007; 107: S241-S247
8. Morice P, Deyrolled C, Rey A, et al. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. *Ann Oncol* 2004; 15:218-23.
9. Duyn A, Elikeren MV, Kenter G, Zinderman K, Ansink A. Recurrent cervical cancer: detection and prognosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 81:759-63.
10. Elit L, Fyles AW, Oliver TK, Devrie-Aboud MC, Fung-Kee-Fung M. Follow-up for women after treatment for cervical cancer. *Curr Oncol* 2010; 17:65-9.
11. Soisson AP, Geszler G, Soper JT, et al. A comparison of symptomatology, physical examination, and vaginal cytology in the detection of recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1990; 76:106-9.
12. Larson DM, Copeland LJ, Stringer CA, Gershenson DM, Malone JM Jr, Edwards CL. Recurrent cervical carcinoma after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1988; 30:381-7
13. Greer BE, Abu-Rustin NR, Campos SM, et al. Clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer. *J Natl Compr Cancer Network* 2010; 8:1388-416.
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):466-78.

---

**Appendice 1:**

**sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici**

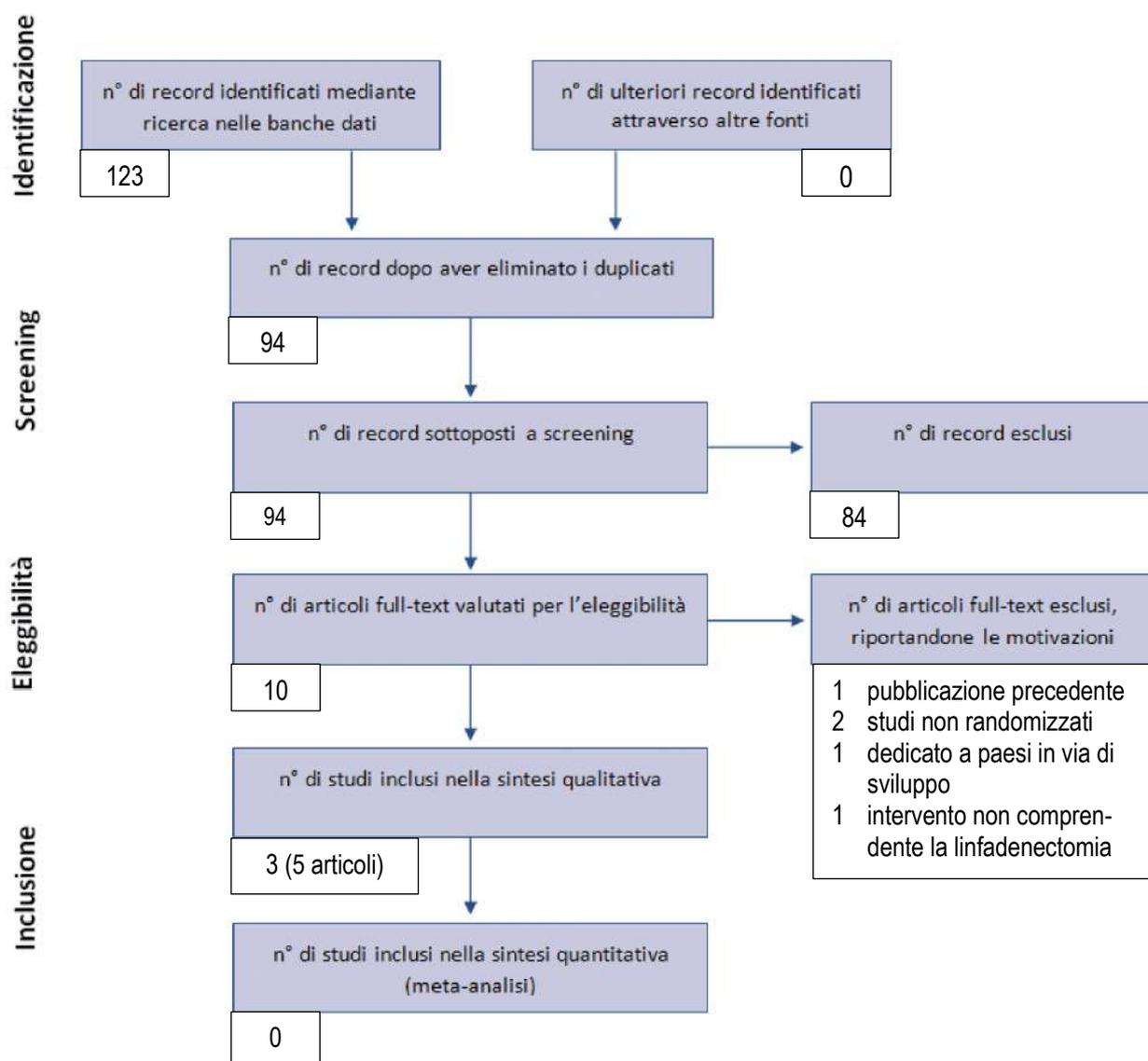
**Quesito Clinico n°1**

**PubMed (01-01-2010 to 30-06-2022)**

12	#6 AND #11	73
11	#7 AND #8 AND #9 AND #10	385,997
10	(clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])	950,893
9	(english[Filter])	29,866,431
8	(2010/1/1:2022/6/30[pdat])	14,419,902
7	(fft[Filter])	25,599,689
6	#1 AND #5	1,794
5	#2 OR #3 OR #4	600,087
4	"Minimally Invasive Surgical Procedures"[Mesh]	584,734
3	"laparoscopy"[All Fields]	117,301
2	"laparoscopy"[MeSH Terms]	113,03
1	"Endometrial Neoplasms"[Mesh]	24,818

**Embase (01-01-2010 to 30-06-2022)**

No.	QueryResults	
#12	#5 AND #6 AND #9 AND #10 AND #11	50
#11	#7 OR #8	908,914
#10	[english]/lim	35,563,399
#9	[01-01-2010]/sd NOT [01-07-2022]/sd	19,440,064
#8	[randomized controlled trial]/lim	731,446
#7	'controlled clinical trial'/de	438,074
#6	[article]/lim	28,366,031
#5	#1 AND #4	2,883
#4	#2 OR #3	227,143
#3	'minimally invasive surgery'/exp	50,428
#2	'laparoscopy'/exp	187,593
#1	'endometrium cancer'/exp	55,915



## Quesito Clinico n° 2

### Banca dati: PubMed ALL <1946 to March 30, 2022>

1. "Endometrial Neoplasms"[mesh]
2. ((endometri\*[tiab] OR uter\*[tiab]) AND (cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR malignan\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab]))
3. #1 OR #2
4. "Radiotherapy"[mesh]
5. "Radiotherapy, Adjuvant"[mesh:noexp]
6. radiotherap\*[tiab]
7. "radiation"[tiab]
8. #4 OR #6 OR #7
9. "Antineoplastic Agents"[mesh]
10. "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[mesh:noexp]
11. "Chemotherapy, Adjuvant"[mesh:noexp]
12. chemotherap\*[tiab]
13. #9 OR #10 OR #11 OR #12
14. #8 AND #13
15. "Adjuvant"[tiab] OR Adjunct\*[tiab]
16. "postoperative"[tiab] OR "post-surgery"[tiab]
17. #15 OR #16
18. #14 AND #17
19. #3 AND #18
20. randomized controlled trial [pt]
21. controlled clinical trial [pt]
22. randomized [tiab]
23. placebo [tiab]
24. drug therapy [sh]
25. randomly [tiab]
26. trial [tiab]
27. groups [tiab]
28. #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27
29. animals [mh] NOT humans [mh]
30. #28 NOT #29
31. #19 AND #30

### Banca dati: CENTRAL (issue 3, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Endometrial Neoplasms] explode all trees 697
- #2 ((endometri\* or uter\*) near/5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or malignan\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\*)):ti,ab 3453
- #3 #1 or #2 3601
- #4 MeSH descriptor: [Radiotherapy, Adjuvant] explode all trees 994
- #5 (radiotherap\* or radiation or irradiation):ti,ab 45167
- #6 #4 or #5 45341
- #7 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees 13111
- #8 MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees 4090
- #9 (chemotherap\*):ti,ab 69742
- #10 #7 or #8 or #9 78675
- #11 #6 and #10 16470
- #12 #3 and #11 in Trials 387

**Banca dati: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 30, 2022>**

- 1 exp Endometrial Neoplasms/ (24135)
- 2 ((endometri\* or uter\*) adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or malignan\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\*)).tw. (65268)
- 3 1 or 2 (68961)
- 4 exp Radiotherapy/ (200588)
- 5 Radiotherapy, Adjuvant/ (23835)
- 6 radiotherap\*.tw. (190251)
- 7 radiation.tw. (384637)
- 8 4 or 6 or 7 (597920)
- 9 exp Antineoplastic Agents/ (1193662)
- 10 Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ (153658)
- 11 Chemotherapy, Adjuvant/ (44304)
- 12 chemotherap\*.tw. (452971)
- 13 9 or 10 or 11 or 12 (1477435)
- 14 8 and 13 (140653)
- 15 (adjuvant or adjunct\*).tw. (240438)
- 16 (postoperative or post-surgery).tw. (536359)
- 17 15 or 16 (755477)
- 18 14 and 17 (29085)
- 19 3 and 18 (1390)
- 20 randomized controlled trial.pt. (562747)
- 21 controlled clinical trial.pt. (94767)
- 22 random\*.ab. (1265328)
- 23 placebo.ab. (226799)
- 24 clinical trials as topic.sh. (199625)
- 25 random allocation.sh. (106807)
- 26 trial.ti. (259284)
- 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 (1791919)
- 28 exp animals/ not humans.sh. (4980039)
- 29 27 not 28 (1613597)
- 30 19 and 29 (210)

**Banca dati: Embase <1974 to 2022 April 01>**

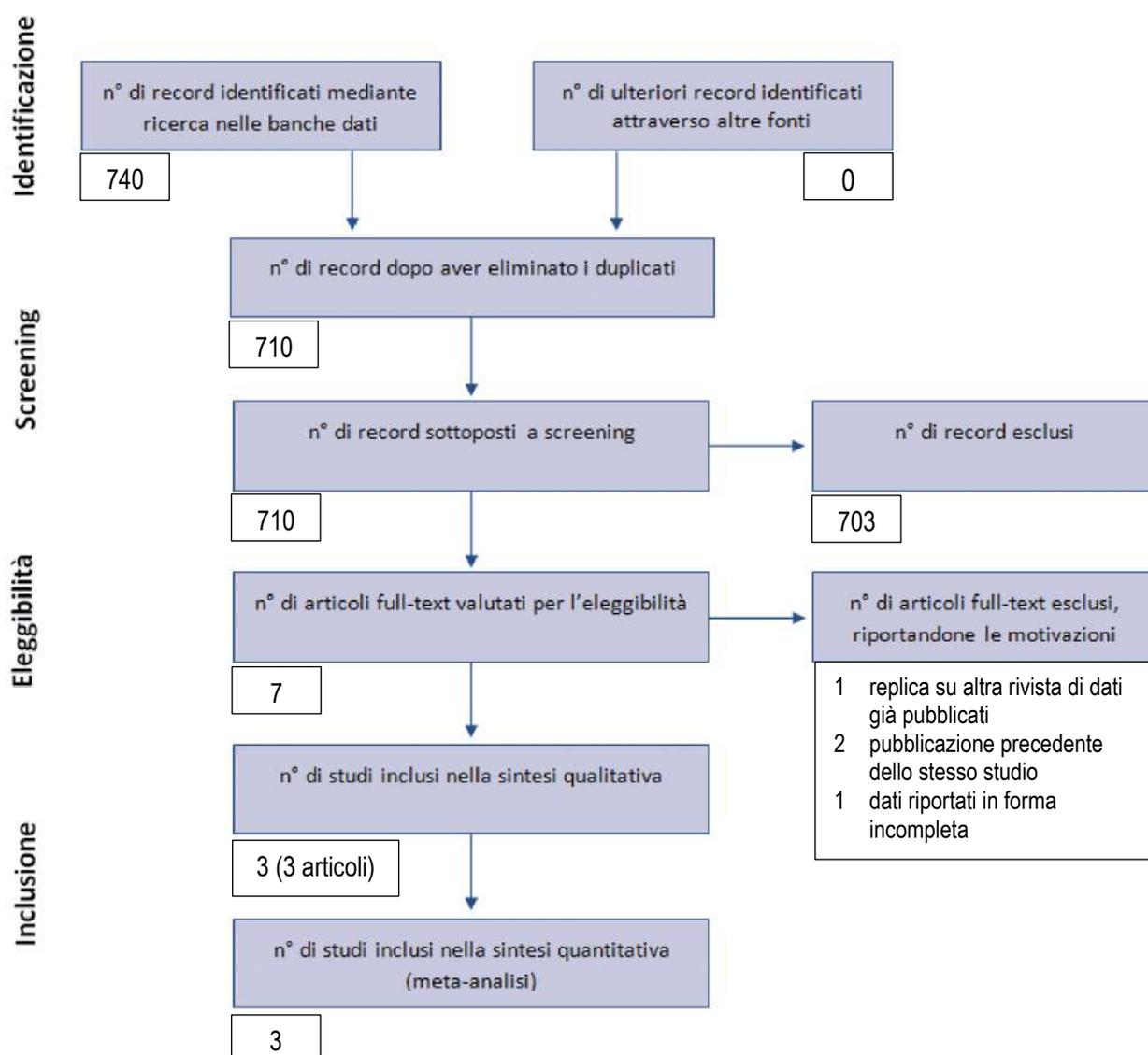
- 1 exp \*endometrium tumor/ (41302)
- 2 ((endometri\* or uter\*) adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or malignan\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\*)).ti. (46071)
- 3 1 or 2 (58705)
- 4 exp \*radiotherapy/ (236763)
- 5 Radiotherapy, Adjuvant/ (10774)
- 6 (radiotherap\* or radiation or irradiation).ti,ab. (866146)
- 7 4 or 5 or 6 (920682)
- 8 exp \*antineoplastic agent/ (1117632)
- 9 exp \*adjuvant chemotherapy/ (14722)
- 10 chemotherap\*.tw. (711195)
- 11 8 or 9 or 10 (1596934)
- 12 7 and 11 (217477)
- 13 (adjuvant or adjunct\*).tw. (347071)
- 14 (postoperative or post-surgery).ti,ab. (720860)
- 15 13 or 14 (1036523)
- 16 12 and 15 (46094)
- 17 3 and 16 (1989)

18 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/ (2323222)

19 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab. (1247216)

20 18 or 19 (2811591)

21 17 and 20 (338)



### Quesito Clinico n° 3

#### PubMed

1. "Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh:no exp]
2. (cervi\*[tiab] AND (cancer\*[tiab] OR tumor\*[tiab] OR tumour\*[tiab] OR neoplas\*[tiab] OR carcinoma\*[tiab] OR adenocarcinoma\*[tiab] OR malignan\*[tiab]))
3. #1 OR #2
4. laparoscopy[Mesh]
5. (laparoscop\*[tiab] OR celioscop\*[tiab] OR peritoneoscop\*[tiab] OR (endoscop\*[tiab] AND abdom\*[tiab]))
6. robotics[Mesh]
7. (robot\*[tiab] AND (surg\*[tiab] OR procedure\*[tiab]))
8. "surgery, computer-assisted"[Mesh]
9. "computer assist\* surg\*" [tw]
10. "da vinci"[tw]
11. "Minimally Invasive Surgical Procedures"[Mesh]
12. (minimal\*[tiab] AND invasi\*[tiab])
13. microsurg\*[tiab]
14. (keyhole[ti] AND surg\*[ti])
15. #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
16. #3 AND #15
17. randomized controlled trial [pt]
18. controlled clinical trial [pt]
19. randomized [tiab]
20. placebo [tiab]
21. drug therapy [sh]
22. randomly [tiab]
23. trial [tiab]
24. groups [tiab]
25. #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24
26. animals [mh] NOT humans [mh]
27. #25 NOT #326
28. #16 AND #27

#### CENTRAL issue 4, 2022

- #1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
- #2 (cervi\* near/5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)):ti,ab
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Laparoscopy] explode all trees
- #5 (laparoscop\* or celioscop\* or peritoneoscop\* or (endoscop\* adj5 abdom\*)):ti,ab
- #6 MeSH descriptor: [Robotics] explode all trees
- #7 (robot\* near (surg\* or procedure\*)):ti,ab
- #8 MeSH descriptor: [Surgery, Computer-Assisted] explode all trees
- #9 ((computer next assist\*) and surg\*):ti,ab
- #10 (Da next Vinci):ti,ab
- #11 MeSH descriptor: [Minimally Invasive Surgical Procedures] explode all trees
- #12 (minimal\* near/2 invasi\*):ti,ab
- #13 microsurg\*:ti,ab
- #14 (keyhole near/3 surg\*):ti,ab
- #15 {OR #4-#14}

#16 #3 AND #15 in Trials

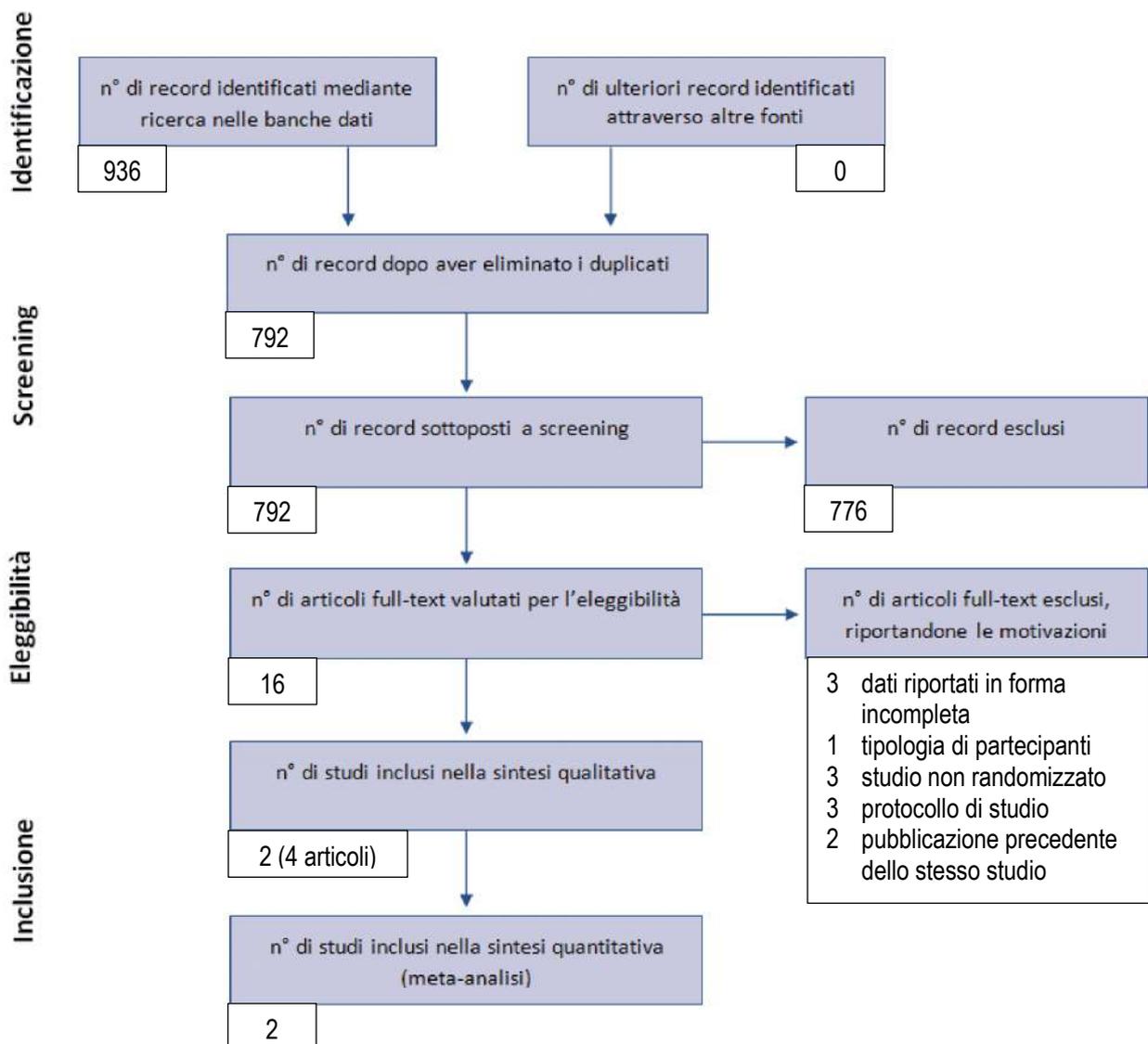
**Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 01, 2022>**

- 1 Uterine Cervical Neoplasms/
- 2 (cervi\* adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)).ti,ab.
- 3 1 or 2
- 4 exp laparoscopy/
- 5 (laparoscop\* or celioscop\* or peritoneoscop\* or (endoscop\* adj5 abdom\*)).ti,ab.
- 6 exp robotics/
- 7 (robot\* adj5 (surg\* or procedure\*)).ti,ab.
- 8 exp surgery, computer-assisted/
- 9 computer assist\* surg\*.mp.
- 10 da vinci.mp.
- 11 exp Minimally Invasive Surgical Procedures/
- 12 (minimal\* adj2 invasi\*).ti,ab.
- 13 microsurg\*.ti,ab.
- 14 (keyhole adj3 surg\*).ti.
- 15 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 3 and 15
- 17 laparotomy/
- 18 (laparotom\* or (abdom\* adj5 (surg\* or incision))).mp.
- 19 hysterectomy/
- 20 (open adj5 hysterectom\*).ti,ab.
- 21 (open adj3 surg\*).ti,ab.
- 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21
- 23 16 and 22
- 24 randomized controlled trial.pt.
- 25 controlled clinical trial.pt.
- 26 random\*.ab.
- 27 placebo.ab.
- 28 clinical trials as topic.sh.
- 29 random allocation.sh.
- 30 trial.ti.
- 31 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30
- 32 exp animals/ not humans.sh.
- 33 31 not 32
- 34 23 and 33

**Database: Embase <1974 to 2022 April 01>**

- 1 "Uterine Cervical Neoplasms"/
- 2 (cervi\* adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)).tw.
- 3 1 or 2
- 4 exp \*laparoscopy/
- 5 (laparoscop\* or celioscop\* or peritoneoscop\* or (endoscop\* adj5 abdom\*)).tw.
- 6 exp \*computer assisted surgery/
- 7 "da vinci".mp.
- 8 \*minimally invasive surgery/
- 9 (minimal\* adj2 invasi\*).tw.
- 10 microsurg\*.tw.
- 11 (keyhole adj3 surg\*).ti.

- 12 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
- 13 3 and 12
- 14 laparotomy/
- 15 (laparotom\* or (abdom\* adj5 (surg\* or incision))).mp.
- 16 hysterectomy/
- 17 (open adj5 hysterectom\*).ti,ab.
- 18 (open adj3 surg\*).ti,ab.
- 19 14 or 15 or 16 or 17 or 18
- 20 13 and 19
- 21 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
- 22 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
- 23 21 or 22
- 24 20 and 23



## Quesito Clinico n° 4

### Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

(issue 4, 2022)

- #1 MeSH descriptor: [Uterine Cervical Neoplasms] explode all trees
- #2 (cervi\* NEAR/5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)):ti,ab
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols] explode all trees
- #6 chemotherap\*:ti,ab
- #7 #4 or #5 or #6
- #8 MeSH descriptor: [Neoadjuvant Therapy] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Preoperative Care] explode all trees
- #10 ("neo adjuvant" or neoadjuvant or nat or Preoperative or presurg\* or "pre operative" or (pre next surg\*)):ti,ab
- #11 #8 OR #9 OR #10
- #12 #7 and #11
- #13 #3 AND #12
- #14 MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees
- #15 (radiochemo\* or chemoradi\* or (chemo\* next radi\*)):ti,ab
- #16 #14 or #15
- #17 MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees
- #18 (radiotherap\* or irradiation or radiation):ti,ab
- #19 #17 OR #18
- #20 #7 AND #19
- #21 #13 AND #20 in Trials

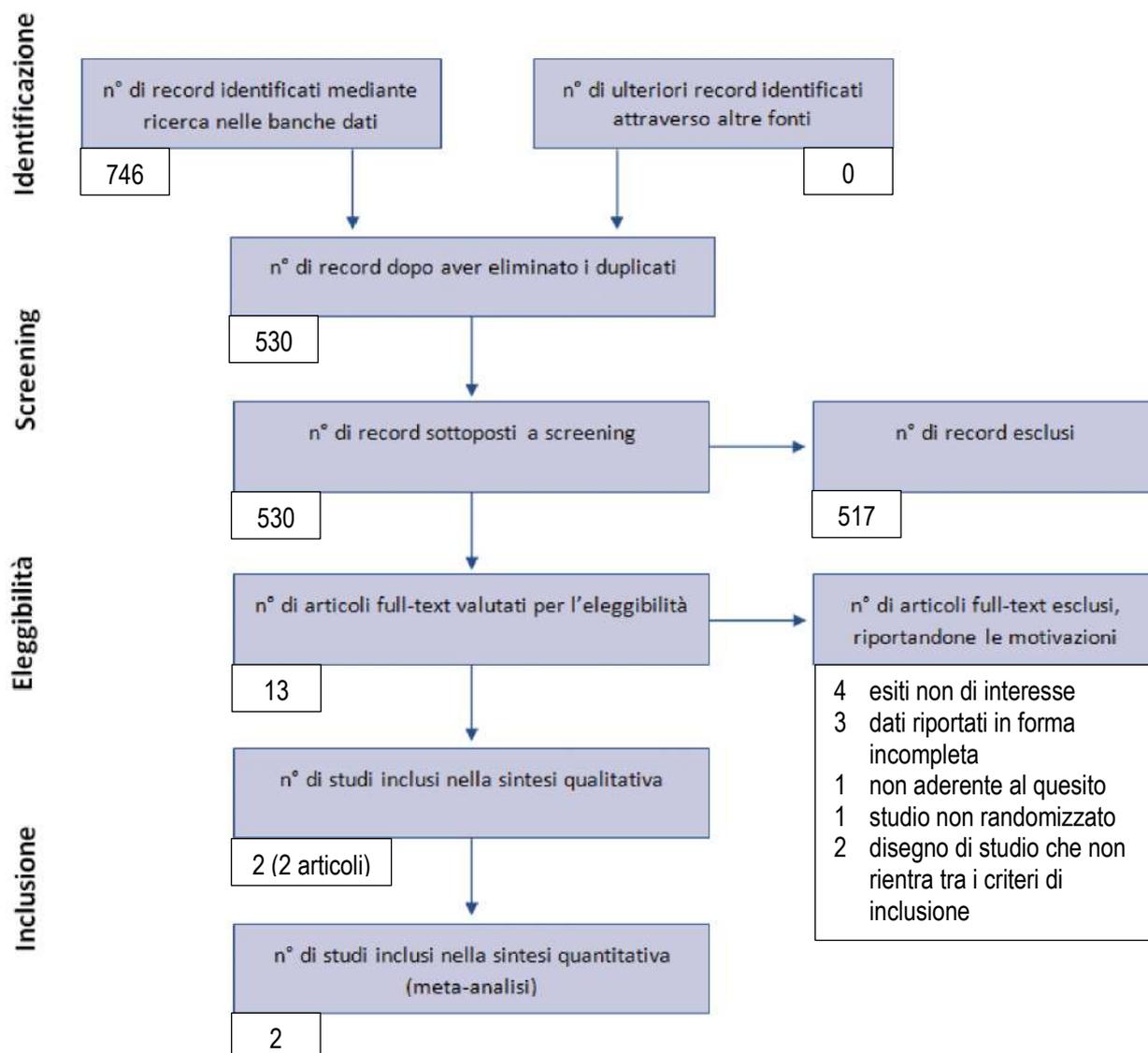
### Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to April 01, 2022>

- 1 exp Uterine Cervical Neoplasms/
- 2 (cervi\* adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)):ti,ab.
- 3 1 or 2
- 4 exp Antineoplastic Agents/
- 5 Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/
- 6 chemotherap\*.ti,ab.
- 7 4 or 5 or 6
- 8 Neoadjuvant Therapy/ or Preoperative Care/ or (neo adjuvant or neoadjuvant or nat or Preoperative or presurg\* or pre operative or pre surg\*).ti,ab.
- 9 7 and 8
- 10 3 and 9
- 11 exp Chemoradiotherapy/
- 12 (radiochemo\* or chemoradi\* or chemo\* radi\*).mp.
- 13 11 or 12
- 14 exp Radiotherapy/
- 15 (radiotherap\* or irradiation or radiation).mp.
- 16 14 or 15

- 17 7 and 16
- 18 13 or 17
- 19 10 and 18
- 20 randomized controlled trial.pt.
- 21 controlled clinical trial.pt.
- 22 random\*.ab.
- 23 placebo.ab.
- 24 clinical trials as topic.sh.
- 25 random allocation.sh.
- 26 trial.ti.
- 27 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
- 28 exp animals/ not humans.sh.
- 29 27 not 28
- 30 19 and 29

**Database: Embase <1974 to 2022 April 01>**

- 1 uterine cervix tumor/
- 2 (cervi\* adj5 (cancer\* or tumor\* or tumour\* or neoplas\* or carcinoma\* or adenocarcinoma\* or malignan\*)).ti,ab.
- 3 1 or 2
- 4 exp antineoplastic agent/
- 5 chemotherap\*.ti,ab.
- 6 4 or 5
- 7 exp neoadjuvant therapy/ or preoperative care/ or (neo adjuvant or neoadjuvant or nat or Preoperative or presurg\* or pre operative or pre surg\*).ti,ab.
- 8 6 and 7
- 9 3 and 8
- 10 exp chemoradiotherapy/
- 11 (radiochemo\* or chemoradi\* or chemo\* radi\*).tw.
- 12 10 or 11
- 13 exp radiotherapy/
- 14 (radiotherap\* or irradiation or radiation).tw.
- 15 13 or 14
- 16 6 and 15
- 17 12 or 16
- 18 9 and 17
- 19 Clinical-Trial/ or Randomized-Controlled-Trial/ or Randomization/ or Single-Blind-Procedure/ or Double-Blind-Procedure/ or Crossover-Procedure/ or Prospective-Study/ or Placebo/
- 20 (((clinical or control or controlled) adj (study or trial)) or ((single or double or triple) adj (blind\$3 or mask\$3)) or (random\$ adj (assign\$ or allocat\$ or group or grouped or patients or study or trial or distribut\$)) or (crossover adj (design or study or trial)) or placebo or placebos).ti,ab.
- 21 19 or 20
- 22 18 and 21



---

**Appendice 2:**  
**report dei processi di sintesi e analisi delle evidenze**  
*(Evidence to Decision Framework)*

Appendice 2a: Evidence to Decision Framework (quesito clinico n°2)

QUESTION

Should Adjuvant CT+RT vs. RT alone be used for high risk endometrial cancer?	
POPULATION:	high risk endometrial cancer
INTERVENTION:	Adjuvant CT+RT
COMPARISON:	RT alone
MAIN OUTCOMES:	Event-free Survival; Overall Survival; Distant Relapse; Loco-regional Relapse; TRAE of Grade 3-4; Any Hematological TRAE of Grade 3-4; Any Gastro-intestinal TRAE of Grade 3-4; Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation); Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation); Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation); Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 24-month evaluation); Severe Muscle or Joint Pain (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation); Severe Fatigue (EORTC QLQ-C30 questionnaire; 6-month evaluation);

ASSESSMENT

Problem																																																																																																																																																																																																																																																																		
Is the problem a priority?																																																																																																																																																																																																																																																																		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																																																																																																																																																																																																																																																
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Per decenni la radioterapia pelvica ha rappresentato il trattamento standard per le pazienti affette da carcinoma dell'endometrio a rischio elevato di recidiva sia locale che a distanza (stadio FIGO IB,G3,E, ISLV -/+; II, III, istotipi speciali). Nel tentativo di ridurre il rischio di diffusione metastatica della malattia, è stato ipotizzato l'impiego alternativo della chemioterapia, ma studi randomizzati in cui sono stati confrontati i due trattamenti non hanno mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia o globale: mentre con la radioterapia postoperatoria è stato osservato un miglior controllo locale, con la chemioterapia adiuvante è stato riportato un miglior controllo a distanza. E' stata quindi esplorata la combinazione dei due trattamenti, ma ad oggi, la terapia adiuvante postoperatoria, in questo gruppo di pazienti, è tuttora controversa.																																																																																																																																																																																																																																																																	
Desirable Effects																																																																																																																																																																																																																																																																		
How substantial are the desirable anticipated effects?																																																																																																																																																																																																																																																																		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																																																																																																																																																																																																																																																
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p><b>pooled EFS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>CT+RT Events</th> <th>CT+RT Total</th> <th>RT Events</th> <th>RT Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MANGO</td> <td>18</td> <td>80</td> <td>26</td> <td>76</td> <td>-5.43</td> <td>10.99</td> <td>13.8%</td> <td>0.61 [0.34, 1.10]</td> </tr> <tr> <td>NSGO/EORTC</td> <td>35</td> <td>187</td> <td>50</td> <td>191</td> <td>-9.48</td> <td>21.25</td> <td>26.7%</td> <td>0.64 [0.42, 0.98]</td> </tr> <tr> <td>PORTEC-3</td> <td>84</td> <td>330</td> <td>105</td> <td>330</td> <td>-16.85</td> <td>47.25</td> <td>59.4%</td> <td>0.70 [0.53, 0.93]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td><b>0.67 [0.54, 0.84]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Total events: 137 (CT+RT), 181 (RT)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 3.55 (P = 0.0004)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>pooled OS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>CT+RT Events</th> <th>CT+RT Total</th> <th>RT Events</th> <th>RT Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MANGO</td> <td>14</td> <td>80</td> <td>17</td> <td>76</td> <td>-2.33</td> <td>7.74</td> <td>12.4%</td> <td>0.74 [0.37, 1.50]</td> </tr> <tr> <td>NSGO/EORTC</td> <td>28</td> <td>187</td> <td>40</td> <td>191</td> <td>-7.06</td> <td>17</td> <td>27.3%</td> <td>0.66 [0.41, 1.06]</td> </tr> <tr> <td>PORTEC-3</td> <td>65</td> <td>330</td> <td>105</td> <td>330</td> <td>-13.38</td> <td>37.5</td> <td>60.3%</td> <td>0.70 [0.51, 0.96]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td></td> <td>100.0%</td> <td><b>0.69 [0.54, 0.89]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="9">Total events: 107 (CT+RT), 162 (RT)</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.68, df = 2 (P = 0.96); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="9">Test for overall effect: Z = 2.89 (P = 0.004)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>pooled distant relapse</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>CT+RT Events</th> <th>CT+RT Total</th> <th>RT Events</th> <th>RT Total</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pooled NSGO/EORTC-MANGO</td> <td>35</td> <td>267</td> <td>52</td> <td>267</td> <td>267</td> <td>34.7%</td> <td>0.67 [0.45, 1.00]</td> </tr> <tr> <td>PORTEC-3</td> <td>78</td> <td>330</td> <td>98</td> <td>330</td> <td>330</td> <td>65.3%</td> <td>0.80 [0.62, 1.03]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td>597</td> <td>597</td> <td>100.0%</td> <td><b>0.75 [0.61, 0.93]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 113 (CT+RT), 150 (RT)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.49, df = 1 (P = 0.48); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>pooled locoregional relapse</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>CT+RT Events</th> <th>CT+RT Total</th> <th>RT Events</th> <th>RT Total</th> <th>Total</th> <th>Weight</th> <th>Risk Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>pooled NSGO/EORTC-MANGO</td> <td>5</td> <td>267</td> <td>11</td> <td>267</td> <td>267</td> <td>68.8%</td> <td>0.45 [0.16, 1.29]</td> </tr> <tr> <td>PORTEC-3</td> <td>4</td> <td>330</td> <td>5</td> <td>330</td> <td>330</td> <td>31.3%</td> <td>0.80 [0.22, 2.95]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td>597</td> <td></td> <td>597</td> <td>597</td> <td>100.0%</td> <td><b>0.56 [0.25, 1.26]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Total events: 9 (CT+RT), 16 (RT)</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I<sup>2</sup> = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)</td> </tr> </tbody> </table>	Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	MANGO	18	80	26	76	-5.43	10.99	13.8%	0.61 [0.34, 1.10]	NSGO/EORTC	35	187	50	191	-9.48	21.25	26.7%	0.64 [0.42, 0.98]	PORTEC-3	84	330	105	330	-16.85	47.25	59.4%	0.70 [0.53, 0.93]	<b>Total (95% CI)</b>		597		597			100.0%	<b>0.67 [0.54, 0.84]</b>	Total events: 137 (CT+RT), 181 (RT)									Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%									Test for overall effect: Z = 3.55 (P = 0.0004)									Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	MANGO	14	80	17	76	-2.33	7.74	12.4%	0.74 [0.37, 1.50]	NSGO/EORTC	28	187	40	191	-7.06	17	27.3%	0.66 [0.41, 1.06]	PORTEC-3	65	330	105	330	-13.38	37.5	60.3%	0.70 [0.51, 0.96]	<b>Total (95% CI)</b>		597		597			100.0%	<b>0.69 [0.54, 0.89]</b>	Total events: 107 (CT+RT), 162 (RT)									Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.68, df = 2 (P = 0.96); I <sup>2</sup> = 0%									Test for overall effect: Z = 2.89 (P = 0.004)									Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	Total	Weight	Risk Ratio	pooled NSGO/EORTC-MANGO	35	267	52	267	267	34.7%	0.67 [0.45, 1.00]	PORTEC-3	78	330	98	330	330	65.3%	0.80 [0.62, 1.03]	<b>Total (95% CI)</b>		597		597	597	100.0%	<b>0.75 [0.61, 0.93]</b>	Total events: 113 (CT+RT), 150 (RT)								Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.49, df = 1 (P = 0.48); I <sup>2</sup> = 0%								Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)								Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	Total	Weight	Risk Ratio	pooled NSGO/EORTC-MANGO	5	267	11	267	267	68.8%	0.45 [0.16, 1.29]	PORTEC-3	4	330	5	330	330	31.3%	0.80 [0.22, 2.95]	<b>Total (95% CI)</b>		597		597	597	100.0%	<b>0.56 [0.25, 1.26]</b>	Total events: 9 (CT+RT), 16 (RT)								Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I <sup>2</sup> = 0%								Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)								
Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																																																																																																																																																																																																										
MANGO	18	80	26	76	-5.43	10.99	13.8%	0.61 [0.34, 1.10]																																																																																																																																																																																																																																																										
NSGO/EORTC	35	187	50	191	-9.48	21.25	26.7%	0.64 [0.42, 0.98]																																																																																																																																																																																																																																																										
PORTEC-3	84	330	105	330	-16.85	47.25	59.4%	0.70 [0.53, 0.93]																																																																																																																																																																																																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		597		597			100.0%	<b>0.67 [0.54, 0.84]</b>																																																																																																																																																																																																																																																										
Total events: 137 (CT+RT), 181 (RT)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 3.55 (P = 0.0004)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																																																																																																																																																																																																										
MANGO	14	80	17	76	-2.33	7.74	12.4%	0.74 [0.37, 1.50]																																																																																																																																																																																																																																																										
NSGO/EORTC	28	187	40	191	-7.06	17	27.3%	0.66 [0.41, 1.06]																																																																																																																																																																																																																																																										
PORTEC-3	65	330	105	330	-13.38	37.5	60.3%	0.70 [0.51, 0.96]																																																																																																																																																																																																																																																										
<b>Total (95% CI)</b>		597		597			100.0%	<b>0.69 [0.54, 0.89]</b>																																																																																																																																																																																																																																																										
Total events: 107 (CT+RT), 162 (RT)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.68, df = 2 (P = 0.96); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 2.89 (P = 0.004)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	Total	Weight	Risk Ratio																																																																																																																																																																																																																																																											
pooled NSGO/EORTC-MANGO	35	267	52	267	267	34.7%	0.67 [0.45, 1.00]																																																																																																																																																																																																																																																											
PORTEC-3	78	330	98	330	330	65.3%	0.80 [0.62, 1.03]																																																																																																																																																																																																																																																											
<b>Total (95% CI)</b>		597		597	597	100.0%	<b>0.75 [0.61, 0.93]</b>																																																																																																																																																																																																																																																											
Total events: 113 (CT+RT), 150 (RT)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.49, df = 1 (P = 0.48); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 2.59 (P = 0.010)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Study or Subgroup	CT+RT Events	CT+RT Total	RT Events	RT Total	Total	Weight	Risk Ratio																																																																																																																																																																																																																																																											
pooled NSGO/EORTC-MANGO	5	267	11	267	267	68.8%	0.45 [0.16, 1.29]																																																																																																																																																																																																																																																											
PORTEC-3	4	330	5	330	330	31.3%	0.80 [0.22, 2.95]																																																																																																																																																																																																																																																											
<b>Total (95% CI)</b>		597		597	597	100.0%	<b>0.56 [0.25, 1.26]</b>																																																																																																																																																																																																																																																											
Total events: 9 (CT+RT), 16 (RT)																																																																																																																																																																																																																																																																		
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.44, df = 1 (P = 0.51); I <sup>2</sup> = 0%																																																																																																																																																																																																																																																																		
Test for overall effect: Z = 1.40 (P = 0.16)																																																																																																																																																																																																																																																																		

Outcomes	With RT alone	With Adjuvant CT+RT	Difference	Relative effect (95% CI)
Event-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	33 per 100	<b>24 per 100</b> (19 to 29)	<b>9 fewer per 100</b> (14 fewer to 4 fewer)	<b>HR 0.67</b> (0.54 to 0.84) [Event-free Survival]
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	26 per 100	<b>19 per 100</b> (15 to 24)	<b>7 fewer per 100</b> (11 fewer to 2 fewer)	<b>HR 0.69</b> (0.54 to 0.89) [Overall Survival]
Distant Relapse assessed with: cumulative incidence	25 per 100	<b>19 per 100</b> (15 to 23)	<b>6 fewer per 100</b> (10 fewer to 2 fewer)	<b>RR 0.75</b> (0.61 to 0.93)
Loco-regional Relapse assessed with: cumulative incidence	3 per 100	<b>2 per 100</b> (1 to 4)	<b>1 fewer per 100</b> (2 fewer to 2 more)	<b>RR 0.56</b> (0.25 to 1.56)

Hogberg T, et al. Eur J Cancer. 2010 September; 46(13): 2422-2431  
de Boer SM, et al. Lancet Oncol 2019; 20: 1273-85

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																													
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>With RT alone</th> <th>With Adjuvant CT+RT</th> <th>Difference</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence</td> <td>12 per 100</td> <td><b>60 per 100</b> (45 to 81)</td> <td><b>48 more per 100</b> (32 more to 69 more)</td> <td><b>RR 4.83</b> (3.58 to 6.52)</td> </tr> <tr> <td>Any Hematological TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence</td> <td>5 per 100</td> <td><b>45 per 100</b> (28 to 72)</td> <td><b>40 more per 100</b> (23 more to 67 more)</td> <td><b>RR 8.28</b> (5.20 to 13.17)</td> </tr> <tr> <td>Any Gastro-intestinal TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence</td> <td>5 per 100</td> <td><b>14 per 100</b> (8 to 24)</td> <td><b>9 more per 100</b> (3 more to 19 more)</td> <td><b>RR 2.61</b> (1.55 to 4.40)</td> </tr> <tr> <td>Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>1 per 100</td> <td><b>15 per 100</b> (5 to 49)</td> <td><b>14 more per 100</b> (4 more to 48 more)</td> <td><b>RR 16.51</b> (5.20 to 52.41)</td> </tr> <tr> <td>Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>1 per 100</td> <td><b>9 per 100</b> (3 to 30)</td> <td><b>8 more per 100</b> (2 more to 29 more)</td> <td><b>RR 9.91</b> (3.05 to 32.14)</td> </tr> <tr> <td>Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>7 per 100</td> <td><b>52 per 100</b> (31 to 86)</td> <td><b>45 more per 100</b> (24 more to 79 more)</td> <td><b>RR 7.23</b> (4.36 to 11.97)</td> </tr> <tr> <td>Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 24-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>6 per 100</td> <td><b>25 per 100</b> (13 to 46)</td> <td><b>18 more per 100</b> (7 more to 40 more)</td> <td><b>RR 3.82</b> (2.05 to 7.12)</td> </tr> <tr> <td>Severe Muscle or Joint Pain (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>22 per 100</td> <td><b>37 per 100</b> (27 to 51)</td> <td><b>16 more per 100</b> (6 more to 29 more)</td> <td><b>RR 1.74</b> (1.27 to 2.37)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	With RT alone	With Adjuvant CT+RT	Difference	Relative effect (95% CI)	TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	12 per 100	<b>60 per 100</b> (45 to 81)	<b>48 more per 100</b> (32 more to 69 more)	<b>RR 4.83</b> (3.58 to 6.52)	Any Hematological TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	5 per 100	<b>45 per 100</b> (28 to 72)	<b>40 more per 100</b> (23 more to 67 more)	<b>RR 8.28</b> (5.20 to 13.17)	Any Gastro-intestinal TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	5 per 100	<b>14 per 100</b> (8 to 24)	<b>9 more per 100</b> (3 more to 19 more)	<b>RR 2.61</b> (1.55 to 4.40)	Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>15 per 100</b> (5 to 49)	<b>14 more per 100</b> (4 more to 48 more)	<b>RR 16.51</b> (5.20 to 52.41)	Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>9 per 100</b> (3 to 30)	<b>8 more per 100</b> (2 more to 29 more)	<b>RR 9.91</b> (3.05 to 32.14)	Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	7 per 100	<b>52 per 100</b> (31 to 86)	<b>45 more per 100</b> (24 more to 79 more)	<b>RR 7.23</b> (4.36 to 11.97)	Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 24-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	6 per 100	<b>25 per 100</b> (13 to 46)	<b>18 more per 100</b> (7 more to 40 more)	<b>RR 3.82</b> (2.05 to 7.12)	Severe Muscle or Joint Pain (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	22 per 100	<b>37 per 100</b> (27 to 51)	<b>16 more per 100</b> (6 more to 29 more)	<b>RR 1.74</b> (1.27 to 2.37)	
	Outcomes	With RT alone	With Adjuvant CT+RT	Difference	Relative effect (95% CI)																																										
	TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	12 per 100	<b>60 per 100</b> (45 to 81)	<b>48 more per 100</b> (32 more to 69 more)	<b>RR 4.83</b> (3.58 to 6.52)																																										
	Any Hematological TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	5 per 100	<b>45 per 100</b> (28 to 72)	<b>40 more per 100</b> (23 more to 67 more)	<b>RR 8.28</b> (5.20 to 13.17)																																										
	Any Gastro-intestinal TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	5 per 100	<b>14 per 100</b> (8 to 24)	<b>9 more per 100</b> (3 more to 19 more)	<b>RR 2.61</b> (1.55 to 4.40)																																										
	Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>15 per 100</b> (5 to 49)	<b>14 more per 100</b> (4 more to 48 more)	<b>RR 16.51</b> (5.20 to 52.41)																																										
	Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	1 per 100	<b>9 per 100</b> (3 to 30)	<b>8 more per 100</b> (2 more to 29 more)	<b>RR 9.91</b> (3.05 to 32.14)																																										
	Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	7 per 100	<b>52 per 100</b> (31 to 86)	<b>45 more per 100</b> (24 more to 79 more)	<b>RR 7.23</b> (4.36 to 11.97)																																										
Severe Tingling/Numbness (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 24-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	6 per 100	<b>25 per 100</b> (13 to 46)	<b>18 more per 100</b> (7 more to 40 more)	<b>RR 3.82</b> (2.05 to 7.12)																																											
Severe Muscle or Joint Pain (EORTC QLQ-EN24 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	22 per 100	<b>37 per 100</b> (27 to 51)	<b>16 more per 100</b> (6 more to 29 more)	<b>RR 1.74</b> (1.27 to 2.37)																																											

Severe Fatigue (EORTC QLQ-C30 questionnaire; 6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	17 per 100	<b>31 per 100</b> (22 to 45)	<b>14 more per 100</b> (5 more to 28 more)	<b>RR 1.82</b> (1.27 to 2.61)
--	------------	---------------------------------	---	----------------------------------

de Boer SM, et al. Lancet Oncol 2016; 17: 1114-26

**Certainty of evidence**  
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																		
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Event-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d</td> </tr> <tr> <td>Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ High a,c,e,f</td> </tr> <tr> <td>TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i</td> </tr> <tr> <td>Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i</td> </tr> <tr> <td>Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. RT alone as adequate comparator                      b. chi-square = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I-square = 0%                      c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded                      d. high risk of detection bias (open-label evaluation)                      e. chi-square = 0.08, df = 2 (P = 0.96); I-square = 0%                      f. OS outcome not at serious risk of detection bias                      g. a single study                      h. 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation                      i. high risk of detection and performance bias (open-label evaluation)</p>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Event-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High a,c,e,f	TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i	Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i	Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i	
Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)																		
Event-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d																		
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High a,c,e,f																		
TRAE of Grade 3-4 assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i																		
Any Neuropathy of Grade 2-4 (6-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i																		
Any Neuropathy of Grade 2-4 (12-month evaluation) assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,g,h,i																		

**Values**  
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022 al fine di individuare revisioni sistematiche e studi osservazionali. Dei 160 articoli identificati nei database bibliografici, alla fine del processo di selezione è stato identificato un solo studio (Bowes et al. 2014) [1] che ha trattato il tema dei valori. Lo studio è stato condotto su 22 pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio in stadio IA-IVB in un Centro terziario della Gran Bretagna, utilizzando interviste semistrutturate somministrate a 3,6,12 mesi post-trattamento al fine di valutare l'impatto dei trattamenti sulla qualità di vita delle pazienti.</p> <p>Le principali preoccupazioni riferite dalle pazienti intervistate riguardavano la prognosi (fase pretrattamento). Le pazienti erano preparate ad accettare eventi avversi in ragione dell'obiettivo principale costituito dalla rimozione del tumore. Nel corso del trattamento le maggiori aree di preoccupazione e distress riguardavano eventi avversi quali fatigue, alterazioni del sonno, disfunzioni intestinali ed eventi avversi a lungo termine come vampate di calore, incremento ponderale, disfunzioni intestinali persistenti.</p> <p>[1] Bowes H, et al. European Journal of Nursing Oncology 2014; 18: 211-217</p> <p>La Commissione ritiene che nello specifico gli outcome di beneficio e danno presi in considerazione e considerati come essenziali per la formulazione della proposta terapeutica siano ugualmente percepiti come tali dalla maggioranza delle pazienti</p>	

<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	La Commissione ritiene che l'entità dei benefici osservati (riduzione assoluta del 9% di riprese di malattia e del 6% di riprese a distanza, con associata riduzione assoluta del 7% di decessi per ogni causa) sia nettamente a favore dell'intervento, pur tenendo conto dell'impatto (anche a lungo termine) dei sintomi da tossicità neurologica (incremento assoluto dell'8% a 12 mesi di follow-up).	
<b>Resources required</b>		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, non è stato identificato nessuno studio (riferibile al panorama italiano) che abbia valutato l'impatto del trattamento oggetto di valutazione in termini di utilizzo delle risorse. La Commissione ritiene quindi di non doversi pronunciare sull'argomento.	
<b>Certainty of evidence of required resources</b>		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies		
<b>Cost effectiveness</b>		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. Dei 160 articoli identificati nei database bibliografici, alla fine del processo di selezione non è stato identificato nessuno studio che ha valutato l'impatto del trattamento in termini di equità. La Commissione ritiene comunque che l'implementazione dell'intervento in esame non vada a creare disparità di accesso nella popolazione obiettivo.	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. Dei 160 articoli identificati nei database bibliografici, alla fine del processo di selezione è stato identificato un unico studio che ha trattato il tema dell'accettabilità della terapia (<i>Blinman et al. 2016</i>) [1]. Trattasi di uno studio osservazionale di coorte condotto sui pazienti e clinici provenienti da 16 Centri di ricerca australiani e della Nuova Zelanda coinvolti nello studio randomizzato multicentrico PORTEC-3.</p> <p>In questo studio, 83 pazienti e 44 clinici hanno risposto ad un questionario autosomministrato che aveva lo scopo di determinare il beneficio minimo di sopravvivenza giudicato sufficiente per ritenere utile aggiungere la chemioterapia adiuvante alla radioterapia. Più del 50% dei pazienti che hanno risposto al questionario ha giudicato sufficiente un aumento di sopravvivenza di 1 anno del braccio sperimentale rispetto al controllo o un incremento del 5% del tasso di sopravvivenza. Nel gruppo dei clinici, più del 50% degli intervistati ha giudicato sufficiente un aumento di sopravvivenza di 1 anno del braccio sperimentale rispetto al controllo o un incremento del 10% del tasso di sopravvivenza.</p> <p>[1] <i>Blinman P, et al. Br J Cancer. 2016 Nov 8;115(10):1179-1185.</i></p> <p>La Commissione ritiene inoltre che non vi siano problemi di accettabilità dell'intervento da parte degli stakeholder a vario titolo coinvolti.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo. Dei 160 articoli identificati nei database bibliografici, alla fine del processo di selezione nessuno studio è stato considerato rilevante.</p> <p>La Commissione ritiene comunque che nello specifico non vi siano problematiche relative alla implementazione del trattamento</p>	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	<b>Strong recommendation for the intervention</b> <input checked="" type="radio"/>
---	--	---	--	---

## CONCLUSIONS

### Recommendation

La Commissione ritiene che la chemio-radioterapia adiuvante nelle pazienti con carcinoma endometriode dell'endometrio ad alto rischio dovrebbe essere presa in considerazione dopo adeguato colloquio informativo.

Appendice 2b: Evidence to Decision Framework (quesito clinico n°3)

**QUESTION**

<b>Should laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy vs. open abdominal radical hysterectomy be used for early-stage cervical cancer?</b>	
<b>POPULATION:</b>	early-stage cervical cancer
<b>INTERVENTION:</b>	laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy
<b>COMPARISON:</b>	open abdominal radical hysterectomy
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Disease-free Survival; Locoregional Recurrence; Overall Survival; Disease-specific Survival; Intraoperative Adverse Event; Early Postoperative Adverse Event; Delayed Postoperative Adverse Event; Major Adverse Event; Change in FACT-Cx total score at the early time period (6 weeks); Change in FACT-Cx total score at the late time period (3 months); Change in EQ-5D Body State at the early time period (6 weeks); Change in EQ-5D Body State at the late time period (3 months);

**ASSESSMENT**

<b>Problem</b> Is the problem a priority?																																																																												
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>		<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>																																																																									
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Negli ultimi decenni si è assistito allo sviluppo della chirurgia mini-invasiva in diverse patologie oncologiche, tuttavia non sempre il passaggio a tecniche endoscopiche è stato supportato da solidi studi clinici. Nel caso specifico delle neoplasie della cervice il corpo dell'evidenza specifica è rappresentato in massima parte da studi osservazionali e serie di casi non randomizzate.																																																																											
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?																																																																												
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>		<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>																																																																									
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p><b>pooled DFS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Laparoscopy Events</th> <th>Laparoscopy Total</th> <th>Open Events</th> <th>Open Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAMPOS</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>14</td> <td>1.21</td> <td>1.6</td> <td>15.8%</td> <td>2.13 [0.45, 10.03]</td> </tr> <tr> <td>Ramirez</td> <td>27</td> <td>319</td> <td>7</td> <td>312</td> <td>11.21</td> <td>8.5</td> <td>84.2%</td> <td>3.74 [1.91, 7.32]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>335</b></td> <td></td> <td><b>326</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>3.42 [1.85, 6.34]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 31 / 9                  Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 0.43, df = 1 (P = 0.51); I<sup>2</sup> = 0%                  Test for overall effect: Z = 3.91 (P &lt; 0.0001)</p> <p><b>pooled OS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Laparoscopy Events</th> <th>Laparoscopy Total</th> <th>Open Events</th> <th>Open Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAMPOS</td> <td>6</td> <td>16</td> <td>2</td> <td>14</td> <td>1.61</td> <td>2.24</td> <td>28.9%</td> <td>2.05 [0.55, 7.60]</td> </tr> <tr> <td>Ramirez</td> <td>19</td> <td>319</td> <td>3</td> <td>312</td> <td>9.85</td> <td>5.5</td> <td>71.1%</td> <td>5.99 [2.60, 13.83]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>335</b></td> <td></td> <td><b>326</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>4.40 [2.17, 8.89]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 25 / 5                  Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 1.83, df = 1 (P = 0.18); I<sup>2</sup> = 45%                  Test for overall effect: Z = 4.12 (P &lt; 0.0001)</p>		Study or Subgroup	Laparoscopy Events	Laparoscopy Total	Open Events	Open Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	CAMPOS	4	16	2	14	1.21	1.6	15.8%	2.13 [0.45, 10.03]	Ramirez	27	319	7	312	11.21	8.5	84.2%	3.74 [1.91, 7.32]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>335</b>		<b>326</b>			<b>100.0%</b>	<b>3.42 [1.85, 6.34]</b>	Study or Subgroup	Laparoscopy Events	Laparoscopy Total	Open Events	Open Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	CAMPOS	6	16	2	14	1.61	2.24	28.9%	2.05 [0.55, 7.60]	Ramirez	19	319	3	312	9.85	5.5	71.1%	5.99 [2.60, 13.83]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>335</b>		<b>326</b>			<b>100.0%</b>	<b>4.40 [2.17, 8.89]</b>		
Study or Subgroup	Laparoscopy Events	Laparoscopy Total	Open Events	Open Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																				
CAMPOS	4	16	2	14	1.21	1.6	15.8%	2.13 [0.45, 10.03]																																																																				
Ramirez	27	319	7	312	11.21	8.5	84.2%	3.74 [1.91, 7.32]																																																																				
<b>Total (95% CI)</b>		<b>335</b>		<b>326</b>			<b>100.0%</b>	<b>3.42 [1.85, 6.34]</b>																																																																				
Study or Subgroup	Laparoscopy Events	Laparoscopy Total	Open Events	Open Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																				
CAMPOS	6	16	2	14	1.61	2.24	28.9%	2.05 [0.55, 7.60]																																																																				
Ramirez	19	319	3	312	9.85	5.5	71.1%	5.99 [2.60, 13.83]																																																																				
<b>Total (95% CI)</b>		<b>335</b>		<b>326</b>			<b>100.0%</b>	<b>4.40 [2.17, 8.89]</b>																																																																				
<b>Outcomes</b>	<b>With open abdominal radical hysterectomy</b>	<b>With laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy</b>	<b>Difference</b>	<b>Relative effect (95% CI)</b>																																																																								
Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	12 per 100	35 per 100 (21 to 56)	23 more per 100 (9 more to 44 more)	HR 3.42 (1.85 to 6.34) [Disease-free Survival]																																																																								
Locoregional Recurrence assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	2 per 100	8 per 100 (3 to 22)	6 more per 100 (1 more to 20 more)	HR 4.26 (1.44 to 12.60) [Locoregional Recurrence]																																																																								
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	10 per 100	37 per 100 (20 to 61)	27 more per 100 (10 more to 51 more)	HR 4.40 (2.17 to 8.89) [Overall Survival]																																																																								
Disease-specific Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	1 per 100	6 per 100 (1 to 25)	5 more per 100 (0 fewer to 24 more)	HR 6.56 (1.48 to 29.00) [Disease-specific Survival]																																																																								
Ramirez PT, et al. N Engl J Med 2018;379:1895-904 Campos LS, et al. Asian Pac J Cancer Prev, 2021; 22 (1), 93-97																																																																												

Outcomes	With open abdominal radical hysterectomy	With laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy	Difference	Relative effect (95% CI)
Change in FACT-Cx total score at the early time period (6 weeks) assessed with: LS mean estimate	The mean change in FACT-Cx total score at the early time period (6 weeks) was <b>0</b> points	The mean change in FACT-Cx total score at the early time period (6 weeks) in the intervention group was 1,03 difference in mean points higher (0,93 lower to 2,99 higher)	difference in mean <b>1.03 points higher</b> (0.93 lower to 2.99 higher)	-
Change in FACT-Cx total score at the late time period (3 months) assessed with: LS mean estimate	The mean change in FACT-Cx total score at the late time period (3 months) was <b>0</b> points	The mean change in FACT-Cx total score at the late time period (3 months) in the intervention group was 0,74 difference in mean points higher (1,5 lower to 2,98 higher)	difference in mean <b>0.74 points higher</b> (1.5 lower to 2.98 higher)	-
Change in EQ-5D Body State at the early time period (6 weeks) assessed with: LS mean estimate	The mean change in EQ-5D Body State at the early time period (6 weeks) was <b>0</b> points	The mean change in EQ-5D Body State at the early time period (6 weeks) in the intervention group was 1,79 difference in mean points higher (1,07 lower to 4,65 higher)	difference in mean <b>1.79 points higher</b> (1.07 lower to 4.65 higher)	-
Change in EQ-5D Body State at the late time period (3 months) assessed with: LS mean estimate	The mean change in EQ-5D Body State at the late time period (3 months) was <b>0</b> points	The mean change in EQ-5D Body State at the late time period (3 months) in the intervention group was 0,4 difference in mean points lower (3,53 lower to 2,72 higher)	difference in mean <b>0.4 points lower</b> (3.53 lower to 2.72 higher)	-

Frumovitz M, et al. Lancet Oncol 2020; 21: 851-60

Undesirable Effects																							
How substantial are the undesirable anticipated effects?																							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE			ADDITIONAL CONSIDERATIONS																			
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>With open abdominal radical hysterectomy</th> <th>With laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy</th> <th>Difference</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Intraoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence</td> <td>10 per 100</td> <td><b>12 per 100</b> (7 to 20)</td> <td><b>2 more per 100</b> (3 fewer to 10 more)</td> <td><b>RR 1.20</b> (0.74 to 1.95)</td> </tr> <tr> <td>Early Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>a</sup></td> <td>40 per 100</td> <td><b>43 per 100</b> (35 to 53)</td> <td><b>3 more per 100</b> (5 fewer to 12 more)</td> <td><b>RR 1.07</b> (0.88 to 1.31)</td> </tr> <tr> <td>Delayed Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>b</sup></td> <td>20 per 100</td> <td><b>25 per 100</b> (18 to 34)</td> <td><b>5 more per 100</b> (2 fewer to 14 more)</td> <td><b>RR 1.24</b> (0.90 to 1.70)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	With open abdominal radical hysterectomy	With laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy	Difference	Relative effect (95% CI)	Intraoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence	10 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)	<b>2 more per 100</b> (3 fewer to 10 more)	<b>RR 1.20</b> (0.74 to 1.95)	Early Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>a</sup>	40 per 100	<b>43 per 100</b> (35 to 53)	<b>3 more per 100</b> (5 fewer to 12 more)	<b>RR 1.07</b> (0.88 to 1.31)	Delayed Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>b</sup>	20 per 100	<b>25 per 100</b> (18 to 34)	<b>5 more per 100</b> (2 fewer to 14 more)	<b>RR 1.24</b> (0.90 to 1.70)		
Outcomes	With open abdominal radical hysterectomy	With laparoscopic or robot-assisted radical hysterectomy	Difference	Relative effect (95% CI)																			
Intraoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence	10 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)	<b>2 more per 100</b> (3 fewer to 10 more)	<b>RR 1.20</b> (0.74 to 1.95)																			
Early Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>a</sup>	40 per 100	<b>43 per 100</b> (35 to 53)	<b>3 more per 100</b> (5 fewer to 12 more)	<b>RR 1.07</b> (0.88 to 1.31)																			
Delayed Postoperative Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>b</sup>	20 per 100	<b>25 per 100</b> (18 to 34)	<b>5 more per 100</b> (2 fewer to 14 more)	<b>RR 1.24</b> (0.90 to 1.70)																			

Major Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>c</sup>	16 per 100	<b>18 per 100</b> (12 to 26)	<b>2 more per 100</b> (4 fewer to 10 more)	<b>RR 1.12</b> (0.77 to 1.64)
<p>a. up to 6 weeks after surgery b. 3-6 months after surgery c. CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> or serious adverse event</p> <p>Obermair A, et al. Am J Obstet Gynecol 2020;222:249.e1-10.</p>				

### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS												
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,c,d</sup></td> </tr> <tr> <td>Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,c,e,f</sup></td> </tr> <tr> <td>Major Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>g</sup></td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,h,i,j</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,c,d</sup>	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,c,e,f</sup>	Major Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>g</sup>	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,h,i,j</sup>	<p>a. open surgery as appropriate comparator b. chi-square = 0.43, df = 1 (P = 0.51); I-square = 0% c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded d. high risk of detection bias (open-label evaluation) e. chi-square = 1.83, df = 1 (P = 0.18); I-square = 45% f. OS outcome not at serious risk of detection bias g. CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> or serious adverse event h. a single study i. 95%CLs of absolute effect consistent with opposite clinical interpretations j. objective criteria are used in the assessment of grade 3 (requiring hospitalization), grade 4 (life-threatening) and grade 5 (death) adverse events according to CTCAE v4.03; may not be downgraded for performance/detection bias</p>
	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)											
	Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,b,c,d</sup>											
	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕⊕ High <sup>a,c,e,f</sup>											
Major Adverse Event assessed with: cumulative incidence <sup>g</sup>	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a,h,i,j</sup>												

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022 al fine di individuare revisioni sistematiche e studi osservazionali. Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, alla fine del processo di selezione è stato identificato un solo studio (<i>Bowes et al. 2014</i>) [1] che ha trattato il tema dei valori. Lo studio è stato condotto su 22 pazienti trattate per carcinoma dell'endometrio in stadio IA-IVB in un Centro terziario della Gran Bretagna, utilizzando interviste semistrutturate somministrate a 3,6,12 mesi post-trattamento al fine di valutare l'impatto dei trattamenti sulla qualità di vita delle pazienti.</p> <p>Le principali preoccupazioni riferite dalle pazienti intervistate riguardavano la prognosi (fase pretrattamento). Le pazienti erano preparate ad accettare eventi avversi in ragione dell'obiettivo principale costituito dalla rimozione del tumore. Nel corso del trattamento le maggiori aree di preoccupazione e distress riguardavano eventi avversi quali fatigue, alterazioni del sonno, disfunzioni intestinali ed eventi avversi a lungo termine come vampate di calore, incremento ponderale, disfunzioni intestinali persistenti.</p> <p>[1] <i>Bowes H, et al. European Journal of Nursing Oncology 2014; 18: 211-217</i></p> <p>La Commissione ritiene che nello specifico gli outcome di beneficio e danno presi in considerazione e considerati come essenziali per la formulazione della proposta terapeutica siano ugualmente percepiti come tali dalla maggioranza delle pazienti</p>	

<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>La Commissione prende atto del sostanziale fallimento dell'intervento in esame riguardo agli outcome di beneficio considerati (incremento assoluto del 23% di riprese di malattia e del 5% di decessi causa specifici).</p> <p>L'approccio mini-invasivo è inoltre associato a un moderato aumento degli eventi avversi postoperatori, sia immediati (incremento assoluto del 3%) sia a distanza (incremento assoluto del 5%) nei confronti della chirurgia open. I <i>patient reported outcomes</i> a 3 mesi, seppure nominalmente a favore dell'approccio mini-invasivo, non raggiungono tuttavia la soglia della rilevanza clinica.</p>	
<b>Resources required</b> How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large costs</li> <li><input type="radio"/> Moderate costs</li> <li><input type="radio"/> Negligible costs and savings</li> <li><input type="radio"/> Moderate savings</li> <li><input type="radio"/> Large savings</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, non è stato identificato nessuno studio (riferibile al panorama italiano) che abbia valutato l'impatto del trattamento oggetto di valutazione in termini di utilizzo delle risorse.</p> <p>La Commissione ritiene quindi di non doversi pronunciare sull'argomento.</p>	
<b>Certainty of evidence of required resources</b> What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input checked="" type="radio"/> No included studies</li> </ul>		
<b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input checked="" type="radio"/> No included studies</li> </ul>		
<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Alla fine del processo di selezione non è stato identificato nessuno studio che ha valutato l'impatto del trattamento in termini di equità.</p> <p>La Commissione ritiene comunque che l'implementazione dell'intervento in esame possa sanare alcune potenziali disparità di accesso connesse alla corretta effettuazione dell'intervento in esame.</p>	

<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.</p> <p>Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, al termine del processo di selezione nessuno studio è stato considerato rilevante.</p> <p>La Commissione ritiene comunque che non vi siano problemi di accettabilità dell'intervento da parte degli stakeholder a vario titolo coinvolti.</p>	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Per ogni banca dati sono state sviluppate specifiche strategie di ricerca utilizzando termini MESH e termini liberi nel testo.</p> <p>Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, al termine del processo di selezione nessuno studio è stato considerato rilevante.</p> <p>La Commissione ritiene comunque che nello specifico non vi siano problematiche relative alla implementazione del trattamento</p>	

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
--	--	---	--	---

## CONCLUSIONS

### Recommendation

La Commissione ritiene che la chirurgia laparoscopica / robotica, in considerazione della sopravvivenza sia globale che libera da malattia significativamente inferiore rispetto alla chirurgia laparotomica, non debba essere considerata in prima intenzione per il trattamento del carcinoma della cervice uterina in stadio precoce.

Appendice 2c: Evidence to Decision Framework (quesito clinico n°4)

**QUESTION**

Should Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery vs. Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy be used for patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer?	
<b>POPULATION:</b>	patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer
<b>INTERVENTION:</b>	Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery
<b>COMPARISON:</b>	Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Disease-free Survival; Overall Survival; Thrombocytopenia of CTC-AE Grade ≥3; Neutropenia of CTC-AE Grade ≥3; Diarrhea of CTC-AE Grade ≥3; Rectal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment; Bladder toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment; Vaginal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment;

**ASSESSMENT**

Problem Is the problem a priority?																																																																																									
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																																																																							
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi (stadio FIGO IB3-IVA) è rappresentato dalla radioterapia a fasci esterni associata a chemioterapia concomitante a base di platino e brachiterapia cervico-vaginale [1].</p> <p>Il razionale per l'uso della chemioterapia neoadjuvante seguita da chirurgia include: la riduzione del tumore primitivo permettendone o facilitandone la operabilità e l'eradicazione della malattia micrometastatica [2].</p> <p>In alcuni studi, la chemioterapia neoadjuvante è stata confrontata con la sola RT, che non rappresenta più lo standard terapeutico in questo setting [3]. La valutazione delle due opzioni terapeutiche, quindi, è ancora oggetto di studio.</p> <p><i>Bibliografia</i>                  1. Cibula D, Potter R, Chiva L, et al. <i>Int J Gynecol Cancer</i> 2018 ; 28(4):641-655 .                  2. Paladini D, et al. <i>Int J Gynecol Cancer</i>. 1995 Jul;5(4):296-300.                  3. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration. <i>Eur J Cancer</i>. 2003 Nov;39(17):2470-86.</p>																																																																																								
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																																																																									
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																																																																							
<input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p><b>pooled DFS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Neoadjuvant CT Events</th> <th>Neoadjuvant CT Total</th> <th>Concomitant CT-RT Events</th> <th>Concomitant CT-RT Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FORTC S5034</td> <td>144</td> <td>314</td> <td>116</td> <td>312</td> <td>17.86</td> <td>59.5</td> <td>58.5%</td> <td>1.35 [1.05, 1.74]</td> </tr> <tr> <td>Gupta (NCT01957339)</td> <td>95</td> <td>316</td> <td>74</td> <td>317</td> <td>15.61</td> <td>42.25</td> <td>41.5%</td> <td>1.38 [1.02, 1.87]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>630</b></td> <td></td> <td><b>629</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.36 [1.12, 1.65]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 239 / 193                  Heterogeneity: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93); I² = 0%                  Test for overall effect: Z = 3.12 (P = 0.002)</p> <p><b>pooled OS</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Neoadjuvant CT Events</th> <th>Neoadjuvant CT Total</th> <th>Concomitant CT-RT Events</th> <th>Concomitant CT-RT Total</th> <th>O-E</th> <th>Variance</th> <th>Weight</th> <th>Hazard Ratio</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FORTC S5034</td> <td>104</td> <td>314</td> <td>92</td> <td>312</td> <td>8.19</td> <td>45.1</td> <td>55.3%</td> <td>1.18 [0.89, 1.56]</td> </tr> <tr> <td>Gupta (NCT01957339)</td> <td>80</td> <td>316</td> <td>80</td> <td>317</td> <td>0.79</td> <td>40</td> <td>44.7%</td> <td>1.02 [0.75, 1.39]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>630</b></td> <td></td> <td><b>626</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.11 [0.90, 1.36]</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Total events: 184 / 174                  Heterogeneity: Chi² = 0.47, df = 1 (P = 0.49); I² = 0%                  Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)</p>	Study or Subgroup	Neoadjuvant CT Events	Neoadjuvant CT Total	Concomitant CT-RT Events	Concomitant CT-RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	FORTC S5034	144	314	116	312	17.86	59.5	58.5%	1.35 [1.05, 1.74]	Gupta (NCT01957339)	95	316	74	317	15.61	42.25	41.5%	1.38 [1.02, 1.87]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>630</b>		<b>629</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.36 [1.12, 1.65]</b>	Study or Subgroup	Neoadjuvant CT Events	Neoadjuvant CT Total	Concomitant CT-RT Events	Concomitant CT-RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	FORTC S5034	104	314	92	312	8.19	45.1	55.3%	1.18 [0.89, 1.56]	Gupta (NCT01957339)	80	316	80	317	0.79	40	44.7%	1.02 [0.75, 1.39]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>630</b>		<b>626</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.11 [0.90, 1.36]</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy</th> <th>With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery</th> <th>Difference</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>24 per 100</td> <td>31 per 100 (26 to 36)</td> <td>7 more per 100 (2 more to 12 more)</td> <td>HR 1.36 (1.12 to 1.65) [Disease-free Survival]</td> </tr> <tr> <td>Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>22 per 100</td> <td>24 per 100 (20 to 29)</td> <td>2 more per 100 (2 fewer to 7 more)</td> <td>HR 1.11 (0.90 to 1.36) [Overall Survival]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Kenter G, et al. J Clin Oncol</i> 2019; 37(no. 15 suppl): 5503-5503  <i>Gupta S, et al. J Clin Oncol</i> 2018; 36: 1548-1555</p>	Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)	Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	24 per 100	31 per 100 (26 to 36)	7 more per 100 (2 more to 12 more)	HR 1.36 (1.12 to 1.65) [Disease-free Survival]	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	22 per 100	24 per 100 (20 to 29)	2 more per 100 (2 fewer to 7 more)	HR 1.11 (0.90 to 1.36) [Overall Survival]
Study or Subgroup	Neoadjuvant CT Events	Neoadjuvant CT Total	Concomitant CT-RT Events	Concomitant CT-RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																																	
FORTC S5034	144	314	116	312	17.86	59.5	58.5%	1.35 [1.05, 1.74]																																																																																	
Gupta (NCT01957339)	95	316	74	317	15.61	42.25	41.5%	1.38 [1.02, 1.87]																																																																																	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>630</b>		<b>629</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.36 [1.12, 1.65]</b>																																																																																	
Study or Subgroup	Neoadjuvant CT Events	Neoadjuvant CT Total	Concomitant CT-RT Events	Concomitant CT-RT Total	O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio																																																																																	
FORTC S5034	104	314	92	312	8.19	45.1	55.3%	1.18 [0.89, 1.56]																																																																																	
Gupta (NCT01957339)	80	316	80	317	0.79	40	44.7%	1.02 [0.75, 1.39]																																																																																	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>630</b>		<b>626</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.11 [0.90, 1.36]</b>																																																																																	
Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)																																																																																					
Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	24 per 100	31 per 100 (26 to 36)	7 more per 100 (2 more to 12 more)	HR 1.36 (1.12 to 1.65) [Disease-free Survival]																																																																																					
Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	22 per 100	24 per 100 (20 to 29)	2 more per 100 (2 fewer to 7 more)	HR 1.11 (0.90 to 1.36) [Overall Survival]																																																																																					

**Undesirable Effects**  
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																				
<input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy</th> <th>With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery</th> <th>Difference</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Thrombocytopenia of CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> assessed with: cumulative incidence</td> <td>0 per 100</td> <td>4 per 100 (0 to 28)</td> <td>3 more per 100 (0 fewer to 28 more)</td> <td>RR 11.34 (1.43 to 89.96)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia of CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> assessed with: cumulative incidence</td> <td>1 per 100</td> <td>2 per 100 (0 to 8)</td> <td>1 more per 100 (0 fewer to 7 more)</td> <td>RR 2.01 (0.51 to 7.95)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea of CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> assessed with: cumulative incidence</td> <td>3 per 100</td> <td>2 per 100 (1 to 5)</td> <td>1 fewer per 100 (2 fewer to 2 more)</td> <td>RR 0.56 (0.19 to 1.64)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Gupta S, et al. J Clin Oncol 2018; 36: 1548-1555</i></p>	Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)	Thrombocytopenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	0 per 100	4 per 100 (0 to 28)	3 more per 100 (0 fewer to 28 more)	RR 11.34 (1.43 to 89.96)	Neutropenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	1 per 100	2 per 100 (0 to 8)	1 more per 100 (0 fewer to 7 more)	RR 2.01 (0.51 to 7.95)	Diarrhea of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 5)	1 fewer per 100 (2 fewer to 2 more)	RR 0.56 (0.19 to 1.64)	
	Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)																	
	Thrombocytopenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	0 per 100	4 per 100 (0 to 28)	3 more per 100 (0 fewer to 28 more)	RR 11.34 (1.43 to 89.96)																	
	Neutropenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	1 per 100	2 per 100 (0 to 8)	1 more per 100 (0 fewer to 7 more)	RR 2.01 (0.51 to 7.95)																	
	Diarrhea of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 5)	1 fewer per 100 (2 fewer to 2 more)	RR 0.56 (0.19 to 1.64)																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy</th> <th>With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery</th> <th>Difference</th> <th>Relative effect (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rectal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting &gt;24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence</td> <td>3 per 100</td> <td>2 per 100 (1 to 6)</td> <td>1 fewer per 100 (3 fewer to 2 more)</td> <td>RR 0.64 (0.25 to 1.63)</td> </tr> <tr> <td>Bladder toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting &gt;24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence</td> <td>3 per 100</td> <td>2 per 100 (1 to 5)</td> <td>2 fewer per 100 (3 fewer to 1 more)</td> <td>RR 0.46 (0.16 to 1.30)</td> </tr> <tr> <td>Vaginal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting &gt;24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence</td> <td>26 per 100</td> <td>12 per 100 (8 to 17)</td> <td>14 fewer per 100 (17 fewer to 8 fewer)</td> <td>RR 0.47 (0.33 to 0.67)</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Gupta S, et al. J Clin Oncol 2018; 36: 1548-1555</i></p>	Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)	Rectal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 6)	1 fewer per 100 (3 fewer to 2 more)	RR 0.64 (0.25 to 1.63)	Bladder toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 5)	2 fewer per 100 (3 fewer to 1 more)	RR 0.46 (0.16 to 1.30)	Vaginal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	26 per 100	12 per 100 (8 to 17)	14 fewer per 100 (17 fewer to 8 fewer)	RR 0.47 (0.33 to 0.67)	
Outcomes	With Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy	With Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery	Difference	Relative effect (95% CI)																		
Rectal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 6)	1 fewer per 100 (3 fewer to 2 more)	RR 0.64 (0.25 to 1.63)																		
Bladder toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	3 per 100	2 per 100 (1 to 5)	2 fewer per 100 (3 fewer to 1 more)	RR 0.46 (0.16 to 1.30)																		
Vaginal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	26 per 100	12 per 100 (8 to 17)	14 fewer per 100 (17 fewer to 8 fewer)	RR 0.47 (0.33 to 0.67)																		

**Certainty of evidence**  
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS															
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Importance</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d</td> </tr> <tr> <td>Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,e,f,g</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia of CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> assessed with: cumulative incidence</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia of CTC-AE Grade <math>\geq 3</math> assessed with: cumulative incidence</td> <td>CRITICAL</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)	Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,e,f,g	Thrombocytopenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i	Neutropenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i	
	Outcomes	Importance	Certainty of the evidence (GRADE)														
	Disease-free Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,b,c,d														
	Overall Survival assessed with: Kaplan-Meier product limit estimate	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,e,f,g														
Thrombocytopenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i															
Neutropenia of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i															

	Diarrhea of CTC-AE Grade $\geq 3$ assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i
	Rectal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i
	Bladder toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,c,h,i
	Vaginal toxicity of any CTC-AE Grade occurring/persisting >24 months after completion of treatment assessed with: cumulative incidence	CRITICAL	⊕⊕⊕○ Moderate a,h,i,j

a. chemoradiation as appropriate outcome  
b. chi-square = 0.01, df = 1 (P = 0.91); I-square = 0%  
c. wide 95%CI of absolute effect, but consistent with a unique clinical interpretation; may not be downgraded  
d. high risk of detection bias (open-label evaluation)  
e. chi-square = 0.47, df = 1 (P = 0.49); I-square = 0%  
f. 95%CLs of absolute effect consistent with opposite clinical interpretations  
g. OS outcome not at serious risk of detection bias  
h. a single study  
i. high risk of detection and performance bias (open-label evaluation)  
j. 95%CI of absolute effect consistent with a unique clinical interpretation

### Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability	Dalla ricerca della letteratura non sono stati estrapolati studi pertinenti. La Commissione ritiene tuttavia che nello specifico gli outcome di beneficio e danno presi in considerazione e considerati come essenziali per la formulazione della proposta terapeutica siano ugualmente percepiti come tali dalla maggioranza delle pazienti	

### Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input checked="" type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>La Commissione prende atto del non raggiungimento degli obiettivi di efficacia da parte dell'intervento in esame (incremento assoluto del 7% di riprese di malattia e del 2% di decessi causa specifici).</p> <p>D'altra parte, l'approccio neo-adiuvante è associato a una riduzione delle sequele a lungo termine (&gt;24 mesi) ascrivibili al trattamento radioterapico, soprattutto a livello vaginale (14 casi in meno / 100 pazienti).</p> <p>La Commissione ritiene comunque che l'effetto detrimentalmente dell'approccio chemioterapico neoadiuvante alla chirurgia in termini sia di controllo della malattia sia di sopravvivenza debba essere considerato prevalente, e che il rapporto tra benefici e danni debba essere di conseguenza considerato come favorevole al trattamento chemioradioterapico concomitante.</p>	

### Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Large costs <input type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know	<p>Tra gli articoli identificati nei database bibliografici, non è stato identificato nessuno studio (riferibile al panorama italiano) che abbia valutato l'impatto del trattamento oggetto di valutazione in termini di utilizzo delle risorse.</p> <p>La Commissione ritiene quindi di non doversi pronunciare sull'argomento.</p>	

Certainty of evidence of required resources		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input checked="" type="radio"/> No included studies		
Cost effectiveness		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> No included studies		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata condotta una ricerca sistematica della letteratura sulle principali banche dati come la Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), MEDLINE ed Embase, fino a Maggio 2022. Alla fine del processo di selezione non è stato identificato nessuno studio che ha valutato l'impatto del trattamento in termini di equità.</p> <p>La Commissione ritiene comunque che l'implementazione dell'intervento in esame non vada a creare disparità di accesso nella popolazione obiettivo.</p>	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata su MEDLINE, al 25 aprile 2022 e senza limiti per disegno di studio sono stati identificati 190 citazioni. Il processo di selezione ha identificato 5 studi ritenuti rilevanti ai fini della valutazione dell'accettabilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante verso il trattamento chemio-radioterapico definitivo.</p> <p>Uno studio (<i>Miranda 2002</i>) ha valutato l'incidenza di depressione prima e dopo chemioterapia neoadiuvante in 22 donne con carcinoma della cervice. Dopo la terapia, il numero di pazienti depresse risultava ridotto e le pazienti con una migliore risposta erano meno depresse alla fine del trattamento.</p> <p><i>Kitchener 2010</i> ha sintetizzato i punti emersi durante un incontro del Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg), un gruppo internazionale che sviluppa e promuove la ricerca nell'ambito dei trials clinici nel tumore della cervice. Fra i concetti emersi riguardanti l'accettabilità sono stati inclusi: 1. Potrebbe rendersi necessario aggiungere un trattamento radioterapico adiuvante, con maggiori possibilità di tossicità. Allo stesso modo, qualora l'approccio chemioradioterapico fosse fallimentare, una successiva strategia chirurgica di salvataggio potrebbe rivelarsi maggiormente debilitante per le pazienti già pretrattate. 2. La chemioradioterapia concomitante ha effetti collaterali più frequenti e severi della radioterapia esclusiva. E' pertanto necessario un monitoraggio, attento e uniforme di tali tossicità. 3. La chemioterapia neoadiuvante può favorire un approccio terapeutico volto alla preservazione della fertilità.</p> <p><i>Shanmugam 2019</i> ha riportato i risultati preliminari di un RCT che confronta chemioterapia neoadiuvante, chemioradioterapia neoadiuvante e chemioradioterapia definitiva in 100 pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato. L'analisi della qualità di vita non ha mostrato differenze significative tra i 3 trattamenti. Le pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante hanno riferito una maggiore incidenza di neuropatia periferica, quelle nel braccio chemioradioterapia neoadiuvante una maggiore incidenza di linfedema, mentre le donne sottoposte a chemioradioterapia definitiva hanno lamentato maggiori difficoltà nella sfera sessuale.</p>	

*Sawant 2021* ha riportato i risultati di uno studio cross-sectional che indagava la qualità di vita in 100 pazienti con carcinoma della cervice lungo-sopravvivenuti dopo chemioterapia neoadiuvante o chemioradioterapia definitiva. Da tale analisi non sono emerse differenze significative nella qualità di vita tra i due gruppi. Tuttavia le pazienti trattate con chemioradioterapia definitiva hanno riportato punteggi migliori in termini di attività sessuale.

**Bibliografia**  
*Miranda CR, et al. Int J Gynecol Cancer. 2002 Nov-Dec;12(6):773-6.*  
*Kitchener HC, et al. Int J Gynecol Cancer. 2010 Aug;20(6):1092-100.*  
*Shanmugam S, et al. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology, January-February 2019;11(1):35-43.*  
*Sawant P, et al. Indian J Gynecol Oncolog 19, 90 (2021).*

La Commissione ritiene infine che non vi siano problemi di accettabilità dell'intervento da parte degli stakeholder a vario titolo coinvolti.

**Feasibility**  
Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura effettuata su MEDLINE, al 25 aprile 2022 e senza limiti per disegno di studio sono stati identificati 190 citazioni. Il processo di selezione ha identificato 3 studi ritenuti rilevanti ai fini della valutazione della fattibilità del trattamento chemioterapico neoadiuvante verso il trattamento chemio-radioterapico definitivo.</p> <p><i>Paladini 2005</i> ha riportato gli esiti di uno studio di fattibilità della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale in 45 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IB bulky - IIIB. I tassi di complicanze intraoperatorie (13.3%) e post-operatorie (4.4%), sono stati ritenuti dagli autori equiparabili a quelli già riportati in letteratura per la chirurgia non preceduta da chemioterapia. Per tale motivo gli autori hanno giudicato fattibile il trattamento chemioterapico neoadiuvante.</p> <p><i>Marchiole 2011</i> ha valutato una serie di 7 casi di carcinoma della cervice localmente avanzato trattato con chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia conservativa (trachelectomia), ai fini di preservare la fertilità delle pazienti. Questo approccio è stato considerato fattibile dagli autori in termini di efficacia e sicurezza.</p> <p><i>Vizza 2014</i> ha riportato i risultati di una analisi retrospettiva su chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia in 60 pazienti con carcinoma della cervice localmente avanzato. Anche in questo caso l'approccio chemioterapico seguito da chirurgia è stato giudicato fattibile in termini di sicurezza ed efficacia, pur necessitando di validazione in trials prospettici.</p> <p><b>Bibliografia</b>  <i>Paladini D, et al. Int J Gynecol Cancer. 1995 Jul;5(4):296-3005.</i>  <i>Marchiole P, et al. Gynecol Oncol. 2011 Sep;122(3):484-90.</i>  <i>Vizza E, et al. Gynecol Oncol. 2014 May;133(2):180-5.</i></p> <p>La Commissione ritiene quindi che nello specifico non vi siano problematiche relative alla implementazione del trattamento</p>	

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

PROBLEM	JUDGEMENT						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	<b>No included studies</b>
<b>EQUITY</b>	Reduced	Probably reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know

## TYPE OF RECOMMENDATION

<b>Strong recommendation against the intervention</b> ●	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	---	--	---

## CONCLUSIONS

### Recommendation

La Commissione ritiene che nelle pazienti con carcinoma della cervice uterina stadio FIGO IB2, IIA, IIB, il trattamento neoadiuvante alla chirurgia radicale non dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione.

---

### **Appendice 3: modalità ed esiti del processo di revisione**

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai Membri del Panel, hanno proposto modifiche al testo e alle raccomandazioni cliniche.

Pertanto, è stata organizzata una riunione in video conferenza in cui, alla presenza del Coordinatore, del Segretario Scientifico, del Metodologo, dei Membri del Panel e dei revisori, è stato discusso ogni singolo quesito clinico e si è proceduto alla stesura definitiva di ogni raccomandazione clinica con le rispettive definizioni di “certezza delle prove” e “forza della raccomandazione”.

**Appendice 4**



Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**14 febbraio 2021**

## LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

### 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

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

### 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

#### A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM. È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

#### B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente “tecniche” (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

## C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano. Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del ....”).**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P: Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

**I: il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**C: è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)”

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione

relativa al quesito clinico posto. votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )
<b>Condizionata a Favore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> 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 ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni</b> )
<b>Condizionata a Sfavore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> 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 ( <b>incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici</b> )
<b>Forte a Sfavore</b>	"Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come"	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che <b>i danni sono prevalenti sui benefici</b> )

	opzione terapeutica di prima intenzione”	
--	--	--

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.  
L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

#### D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull’intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte /eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell’utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) “in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d’accordo”.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

#### E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

#### F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

#### G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

#### H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

	AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√	√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√&	NR	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√&	NR	NR	√
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√

16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

<sup>&</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

## METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

### 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

### 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

#### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

**1. il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**2. è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

**3. (con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra

descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti

messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

### 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

#### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)

Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

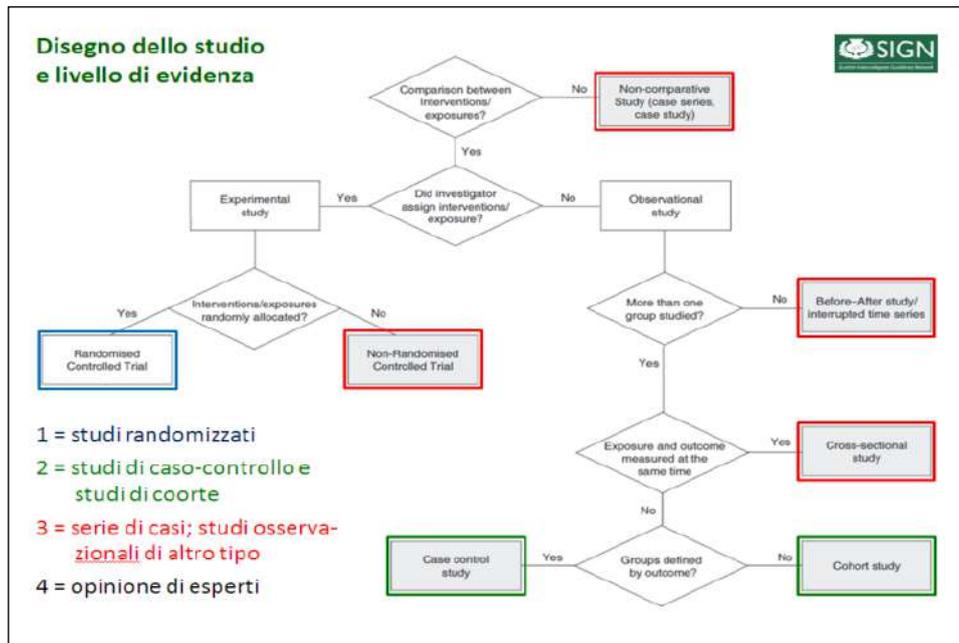
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (†) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (†) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

#### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto.



La minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (\*\*) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (°), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

4	Expert opinion.
---	-----------------

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **“fiducia”** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A** a **B**.

#### Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola

domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
  - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
  - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla indirectness potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

- **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “*evidence profile o evidence table o ToEs*” che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell’evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l’aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l’aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da “alta” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l’effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l’effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l’effetto sia differente

Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione e clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica”	l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione”	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  1. una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>B</b>	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)	<b>Condizionata a favore</b>

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull’importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d’intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>ALTA</b>	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	<b>Forte a favore</b>

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>MOLTO BASSA</b>	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endo-crina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	<b>Condizionata a Favore</b>

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

### 3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>
<b>Certezza delle Prove</b> La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:
<b>Certezza globale delle prove: .....</b>

#### 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreerust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

#### 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	

Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il mascheramento per motivi di fattibilità. Dovrebbero comunque essere messi in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	

RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
ASSOCIAZIONE	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS:** per la **valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati**. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### *Esempio*

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 2296



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Samdro

Cognome Pignata

Qualifica Direttore UOC Oncologia

Ente di appartenenza Pascale Napoli

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Consulenze e Onorari per MSD AZ GSK Clovis Pharmamar Roche BMS Pfizer

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

No

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
Fondi di ricerca da MSd AZ Pfizer Roche
  - fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
- No

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 23.12.2021



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARLECA  
Cognome..... PISANO  
Qualifica..... PHARMACEUTICALS MEDICO  
Ente di appartenenza..... INT. NABUCCI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

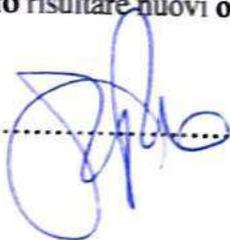
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....



13/07/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Annamaria.....

Cognome.....Cerrotta.....

Qualifica.....Radioterapia Oncologica.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, fino al 28/2/2022

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

.....NO.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Consultant per la parte radioterapica dello studio di Fase III MK-3475 A-18 /Engot-cx di MERCK

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

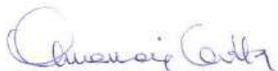
.....NO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data ...22.03.2022





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Nicoletta .....

Cognome Colombo .....

Qualifica...Professore Associato.....

Ente di appartenenza.....Università Milano-Bicocca.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...No.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No.....

.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Roche; PharmaMar; AstraZeneca; Clovis Oncology; MSD; GlaxoSmithKline; Tesaro; Pfizer;

BIOCAD; Immunogen; Mersana; Eisai; Oncxerna , Novartis.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...14/1/2022.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Stefano.....

Cognome Greggi.....

Qualifica...Ginecologo Oncologo.....

Ente di appartenenza.....INT Napoli Fondazione Pascale.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....no.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....no.....  
.....

lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....no.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....no.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....no.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....no.....  
.....  
.....

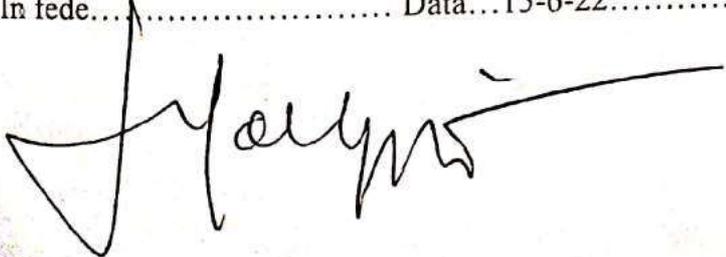
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....no.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...15-6-22.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... FABIO .....

Cognome..... LANDONI .....

Qualifica..... Prof. ASSO CIATO GINECOLOGIA .....

Ente di appartenenza..... U.M.D.I.B. ....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

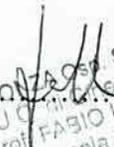
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 15/03/2022  
ASSTENENZA OSP. S. GERARDO  
U.O. di Ecologia  
Prof. FABIO LAMSONI  
Matricola N. 1580  
C.F. LND FBA 56H12 F205Q



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CLAUDIA.....

Cognome.....MARCHETTI.....

Qualifica specialista in Ginecologia ed Ostetricia

Ente di appartenenza.....Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli

IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....GSK, Astrazeneca, Pharmamar, Clovis

.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data 14.3.2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ANTONELLA.....

Cognome...SAVARESE.....

Qualifica...Dirigente medico...II livello.....

Ente di appartenenza...IRCCS Ist. Nazionale Tumori Regina Elena- Roma.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

...NO.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NO.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
...NO.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
...NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Astra Zeneca\_MSD; Tesarobio-GKS; Pharmamar, Mersanan per:

iscrizione Congressi internazionali (ASCO-ESMO-ESGO)... ..

Grant per organizzazione congressi/Webinar/corsi di aggiornamento

Grant per preparazione intervento come relatore/ responsabile scientifico evento

Partecipazione a scientific board

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...Antonella Savarese...



Data...20/1/2022.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ROBERTO  
Cognome..... SORIO  
Qualifica..... DIRIG. MEDICO  
Ente di appartenenza..... CRD AVIANO IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. PC Suvvi Data 16/02/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Marilena.....

Cognome...Bongiovanni.....

Qualifica...Pensionata.....

Ente di appartenenza...Associazione Angolo Padova ODV.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

...NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
...Nessuno.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
...NO.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
...NO.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Nessuno.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede  
Data 31/01/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ENRICO .....  
Cognome..... BREM .....  
Qualifica..... MEBICO .....  
Ente di appartenenza.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *Luca B...* Data *19/02/2022*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... VITAUANA  
Cognome..... DE SANCTIS  
Qualifica..... DIR. MEDICO  
Ente di appartenenza..... AOU S. ANDEA, SAPIENZA UNIV. ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
..... nessuno .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
..... nessuno .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
..... nessuno .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

nessuno

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuno

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuno

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Wolfgang Seeb Data 18/3/22



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Rocco.....

Cognome.....De Vivo.....

Qualifica.....Dirigente medico di I livello.....

Ente di appartenenza.....AULSS8 BERICA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NESSUNO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NESSUNA.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NESSUNO.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NESSUNA.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NESSUNA.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNA.....

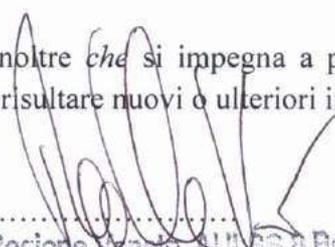
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NESSUNO.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

  
Regione Veneto - ULSS 8 Berica  
U.O. Oncologia Medica - Vicenza  
Dr. Rocco De Vivo  
Specialista in Oncologia  
VI - 5286

Data.....

21/02/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Massimo Piergiuseppe

Cognome Franchi

Qualifica Professore Ordinario Universitario

Ente di appartenenza: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - Verona

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



Verona 18 marzo 2022



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EZIO  
Cognome..... FULCHERI  
Qualifica..... PROF. ASSOCIATO - ANATOMIA PATOLOGICA  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

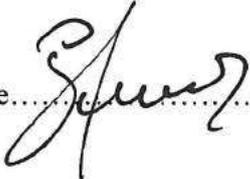
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....  
 27 giugno 2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... EMANUELE  
Cognome..... NAGGERI  
Qualifica..... DIR. MED. I CIV  
Ente di appartenenza..... IRCCS ISTITUTO TUMORI GIOVANNI PAOLO II BARI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

.....

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....  
.....

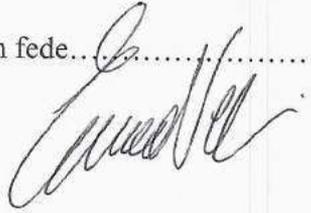
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 18/02/2012





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Gabriella

Cognome...Macchia

Qualifica Dirigente Medico Radioncologo

Ente di appartenenza...Gemelli Molise Hospital, Campobasso

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Consulente Merck dello Studio ENGOT Cx 11

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data.....21/3/22.



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIOVANNI.....

Cognome SCAMBIA.....

Qualifica Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia, Direttore Scientifico

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

- **Consultant for:** Johnson & Johnson
- **Consultant for:** Astrazeneca–MSD
- **Speakers Bureau:** Olympus Europa SE & CO. KG
- **Consultant for:** Covidien AG, a Medtronic company
- **Speakers Bureau:** Baxter Healthcare SA
- **Speakers Bureau:** Intuitive Surgical Inc.
- **Speakers Bureau:** GlaxoSmithKline S.p.A.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data 15/03/2022.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Nicoletta .....

Cognome..... GANDOLFO .....

Qualifica..... DIRETTORE DIPARTIMENTO FARMACINI ASL3 - GENOVA .....

Ente di appartenenza..... ASL3 - OSPEDALE VILLA SCASSI - GENOVA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

No  
.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

No  
.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

No  
.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
No  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
No  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
No  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
No  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....  
 06/10/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Giovanni  
Cognome..... Peppoloni  
Qualifica..... Epidemiologo Clinico  
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training

.....  
Astellas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.. 15/01/2020



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dr. Saverio Cinieri  
Presidente AIOM