

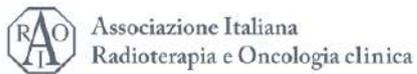


Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma squamocellulare

Edizione 2024

Aggiornata all'11/04/2024

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 22 settembre 2021

Aggiornamento 4 luglio 2024

Coordinatore	Paola Queirolo	Oncologo Medico, Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO IRCCS, Milano
Segretario	Francesco Spagnolo	Chirurgo Plastico, Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Dipartimento di Scienze Chirurgiche e diagnostiche integrate, Università degli Studi di Genova
Estensori	Giuseppe Argenziano	Dermatologo, Clinica Dermatologica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
	Franco Bassetto	Chirurgo Plastico, Clinica Chirurgia Plastica, Azienda Ospedale - Università Padova
	Paolo Bossi	Oncologo Medico, IRCCS Humanitas Research Hospital, Università Humanitas, Rozzano (Milano)
	Michele Del Vecchio	Oncologo Medico, Oncologia Medica Melanomi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Claudio Clemente	Anatomo Patologo, SMEL 2 - Anatomia Patologica e Citodiagnostica, IRCCS Policlinico San Donato, Milano
	Vincenzo De Giorgi	Dermatologo, Dipartimento di Dermatologia, Presidio Ospedaliero Palagi, Firenze
	Ketty Peris	Dermatologo, Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Pietro Quaglino	Dermatologo, Dermatologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Università degli Studi di Torino
	Alessia Reali	Radioterapista, Radioterapia, Ospedale "Michele e Pietro Ferrero", Verduno (Cuneo)
	Iris Zalaudek	Dermatologo, Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste e Ospedale Maggiore di Trieste
	Roberto Patuzzo	Chirurgo Generale, S.C. Chirurgia Generale indirizzo oncologico 4, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Elisabetta Pennacchioli	Divisione di Chirurgia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO IRCCS, Milano
Revisori	Giuseppe Palmieri	Unità di Genetica dei Tumori, CNR, e Università degli Studi di Sassari
	Ignazio Stanganelli	Skin Cancer Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), IRCCS, Meldola
	Paolo A. Ascierto	AIOM Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale", Napoli
	Stefano Pergolizzi	AIRO Radioterapia, BIOMORF Department, Università di Messina
	Lisa Licitra	AIOM Università di Milano, Dipartimento dei tumori testa e collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Daniela Russo	SIAPEC Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli
	Armando Santoro	AIOM IRCCS Humanitas Research Hospital, Università Humanitas, Rozzano (Milano)
	Salvatore Asero	SICO UO Chirurgia Oncologica, Dipartimento di Oncologia, AO di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione Garibaldi, Catania
	Maria Concetta Fagnoli	SIDEMAST Dermatologia, Dipartimento di Scienze Biotecnologiche Cliniche ed Applicate, Università degli Studi dell'Aquila
	Daniela Berritto	SIRM Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Foggia
	Federica Piatti	Associazione pazienti MELA-VIVO

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

Indice

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
1. Epidemiologia	9
2. Fattori di rischio	11
3. Anatomia patologica	14
4. Diagnosi dermatoscopica	29
Q1. Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei?	30
Q2. In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermatoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma squamocellulare della cute?	31
Q3. In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs nessun trattamento?	31
Q4a. In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?	33
Q4b. In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?	33
5. Terapia chirurgica e tecniche alternative alla chirurgia	35
Q5a. In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 4 mm rispetto < 4 mm?	36
Q5b. In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 6 mm rispetto < 6 mm?	37
Q6. Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?	38
Q7a. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?	39
Q7b. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?	41
Q7c. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla crioterapia?	42
Q8. In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato è raccomandabile l'uso della radioterapia adiuvante rispetto a nessun trattamento?	43
Q9. La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?	43
Q10. La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?	44
6. Terapia medica, stadiazione e follow-up	45
Q11. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia?	47
Q12. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?	48
Q13. In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori dall'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?	49
Q14. In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile l'uso di cemiplimab rispetto alla chemioterapia?	50
Q15. In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?	50

Q16. In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?.....	51
Q17. Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	52
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>53</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>174</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.....</i>	<i>199</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>226</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse.....</i>	<i>228</i>

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze 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 (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove:

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

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

Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti. All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO. Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea guida ha, come membro stabile del panel, un rappresentante dei pazienti che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Tutti i quesiti della presente Linea guida sono stati affrontati con l’intero processo GRADE, con ricerca ad hoc della letteratura riguardante i valori e le preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, assieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

La Linea guida AIOM sul carcinoma cutaneo a cellule squamose ha lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la prevenzione primaria e secondaria, oltre alla chemioprevenzione, del carcinoma squamocellulare cutaneo (capitolo 4); il trattamento del tumore primitivo (capitolo 5); il ruolo della radioterapia (capitolo 5); il follow-up del paziente ad alto rischio e la gestione del paziente con malattia avanzata (capitolo 6). La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con alto rischio di sviluppare tumori cutanei, e con sospetto clinico o diagnosi di carcinoma cutaneo a cellule squamose senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad es. età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

1. Epidemiologia

Il carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) rappresenta il 20-25% dei tumori cutanei. Tuttavia, i dati di incidenza di tale neoplasia non sono così definiti, sia per la presenza di poche statistiche, sia perché spesso viene considerato insieme con la forma mucosa (1). In Italia non sono disponibili dati nazionali unificati di incidenza per i tumori cutanei non melanoma. Le stime di incidenza del cSCC, fornite da un unico “Skin Cancer Registry” della Regione Trentino, erano di 29 per 100.000 abitanti nel periodo 1993-1998 (2). I dati AIRTUM 2015 riportano un’incidenza di SCC della regione testa-collo, incluse le varianti cutanee, di 19,46 per 100.000 per anno (3). I dati dei Registri tumori italiani stimano che nel 2018 verranno diagnosticati circa 19.000 nuovi casi di cSCC, con maggiore incidenza nei maschi soprattutto dopo i 65 anni e con un tipico gradiente Nord-Sud (4).

In Australia, dove è stata registrata la frequenza più elevata di tumori cutanei non melanoma (Non Melanoma Skin Cancer, NMSC), il tasso di incidenza globale di cSCC nel 2002 è stato stimato in 387 casi su 100.000 persone (5). Negli Stati Uniti d’America, le stime riportate nel 2006 sono state di 2,2 milioni di persone trattate per NMSC, di cui circa 600.000 sono risultati cSCC. Un altro studio statunitense ha stimato che nel 2012 dai 4000 ai 9000 pazienti sono deceduti per cSCC (6-7). Una revisione sistematica della letteratura relativa all’incidenza del cSCC nella popolazione bianca europea ha mostrato una variazione geografica con tassi di incidenza elevati nel Galles del Sud (31,7 per 100.000 anni-persona) e in Svizzera (28,9 per 100.000 anni-persona) ed il tasso più basso in Croazia (8,9 per 100.000 anni-persona). Questa variabilità è probabilmente correlata ad una differente modalità di registrazione nazionale dei singoli casi, più che ad una reale variabilità fenotipica (8).

Bibliografia

1. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017; 177:373-81.
2. Boi S, Cristofolini M, Micciolo B, et al. Epidemiology of skin tumors: data from the Cutaneous Cancer Registry in Trentino. *J Cutan Med Surg.* 2003; 16:188-97.
3. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures. Report 2015: the burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev.* 2016; 40(1 Suppl 2):1-120.
4. AIOM e AIRTUM working group. I numeri del cancro in Italia. Disponibile al link: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf

-
5. Staples MP, Elwood M, Burton RC, et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006; 184:6-10.
 6. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78(2):237-47.
 7. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:957-66.
 8. De Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, et al. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol.* 2012; 167:1-13.

2. Fattori di rischio

I fattori di rischio associati all'insorgenza di un carcinoma squamocellulare della cute (cSCC) sono rappresentati dall'esposizione ai raggi UV, sia naturali che artificiali, l'età avanzata e il fototipo chiaro. L'esposizione correlata a maggior rischio di cSCC è rappresentata dall'esposizione cumulativa cronica alle radiazioni UV ed è il fattore di rischio ambientale più importante per l'insorgenza di cSCC, spiegando anche il drastico aumento di incidenza con l'aumentare dell'età. L'incidenza è maggiore alle latitudini più basse, in correlazione ad una maggiore intensità della luce ambientale. Nel 90% dei casi, il tumore insorge su aree anatomiche cronicamente fotoesposte, come la regione testa/collo e la regione dorsale delle mani e degli avambracci, ed è più comune nei pazienti che lavorano all'aperto. Inoltre, le fonti artificiali di radiazioni UV, come la terapia PUVA e i dispositivi di abbronzatura indoor, sono implicati nella patogenesi del cSCC, con un rischio più elevato per i pazienti che si espongono in età inferiore ai 25 anni.

La protezione dai raggi solari viene effettuata secondo le varie modalità che la rendono efficace, di cui l'impiego di creme di protezione solare rappresenta una – ma non l'unica – modalità, includendo anche l'uso di indumenti, cappelli e occhiali protettivi, così come evitare l'esposizione alla luce solare diretta trascorrendo parte della giornata all'ombra.

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nella progressione della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione. Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione delle persone riguardo alle conseguenze di un'esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

Numerosi studi epidemiologici caso-controllo o di coorte hanno analizzato gli effetti conseguenti all'impiego di creme di protezione solare sullo sviluppo di neoplasie cutanee, con risultati tuttavia discordanti.

Nella review di Burnett et al. del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del cSCC, non determinando una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comportando conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo (1). L'impiego regolare

e corretto delle creme di protezione solare si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche, noto marker di danno cronico fotoindotto (2).

In uno studio australiano (3) viene anche calcolata la frazione di carcinomi cutanei che potrebbe essere prevenuta tramite una regolare applicazione di creme di protezione solare, ottenendo valori pari al 14% per il melanoma e al 9,3% per il cSCC, senza riportare tuttavia dati riguardo al carcinoma basocellulare.

I fattori genetici (colore chiaro della pelle, fototipo I e II) rendono la cute più sensibile all'esposizione cronica alle radiazioni UV e quindi spesso promuovono l'effetto dei fattori ambientali nella cancerogenesi (effetto sinergico). Un'aumentata incidenza di cSCC è stata anche riportata in pazienti affetti da genodermatosi (quali l'albinismo mucocutaneo, lo xeroderma pigmentoso e l'epidermodisplasia verruciforme). Infine, i processi infiammatori cronici di lunga durata come quelli presenti in alcune malattie genetiche (ad es. epidermolisi bollosa), in ferite croniche, ustioni, cicatrici e ulcere degli arti inferiori possono contribuire allo sviluppo di cSCC (4).

L'altro rilevante fattore di rischio per lo sviluppo di cSCC è rappresentato dall'immunosoppressione, che può promuovere lo sviluppo e la progressione dei cSCC a causa della minore immunosorveglianza contro il tumore o verso l'HPV. Tra i trattamenti che possono causare immunosoppressione sono incluse le terapie utilizzate per il trapianto allogenico di organi e le terapie per le malattie immunomediate croniche o per patologie ematopoietiche, come il linfoma o la leucemia, che sono associate ad un aumentato rischio di cSCC. Tutti gli agenti immunosoppressori e i farmaci biologici hanno un impatto su questo rischio, ma in misura diversa. Un tipico esempio di immunosoppressione iatrogena è rappresentato dai pazienti che sono stati sottoposti a trapianto d'organo (OTR) e che hanno un rischio di sviluppare cSCC da 65 a 250 volte maggiore rispetto alla popolazione generale (5-6).

Altre terapie "target" come gli inibitori di BRAF promuovono l'insorgenza di cSCC eruttivi attraverso altri meccanismi, ad esempio aumentando l'efficacia di mutazioni preesistenti in aree cronicamente fotoesposte oppure diminuendo le difese nei confronti dell'HPV (7).

Bibliografia

1. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011; 27(2):58-67.

2. Farmer KC, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin cancer prevention: a year-round concern. *Ann Pharmacother.* 1996; 30(6):662-73.
3. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. *Aust N Z J Public Health.* 2015; 39(5):471-6.
4. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017; 177(2):373-81.
5. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients compared with immunocompetent patients. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(1):60-6.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003; 348:1681-91.
7. Wu JH, Cohen DN, Rady PL, et al. BRAF inhibitor-associated cutaneous squamous cell carcinoma: new mechanistic insight, emerging evidence for viral involvement and perspectives on clinical management. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4):914-23.

3. Anatomia patologica

Definizione

Il carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) è un tumore epiteliale maligno che origina dai cheratinociti dell'epidermide e/o dagli annessi cutanei. Può essere preceduto da precursori, ma può anche presentarsi *de novo* su pelle irradiata (con o senza manifestazioni di radiodermite cronica) o su cute cronicamente danneggiata, come nel caso di ulcere croniche o malattie infiammatorie croniche della pelle o su una precedente cicatrice. Il cSCC può presentare diversi gradi di differenziazione che riproducono in modo più o meno preciso le caratteristiche citologiche delle cellule dell'epitelio pavimentoso dell'epidermide. Il cSCC può essere intraepiteliale (in situ) o invasivo (infiltrante), con possibilità di sviluppare metastasi (linfonodali e viscerali) (1-3).

Sinonimi: carcinoma spinocellulare, carcinoma epidermoide, epitelioma spinocellulare, carcinoma squamoso, ulcera di Marjolin.

Codificazione ICD-O

Carcinoma spinocellulare NAS (non altrimenti specificato) M-8070/3.

Epidemiologia

Il cSCC invasivo è il tumore cutaneo più frequente dopo il carcinoma basocellulare (BCC) e rappresenta circa il 20% di tutte le neoplasie della cute. I dati epidemiologici sono probabilmente sottostimati a causa della mancanza di una registrazione sistematica dei singoli casi nei registri nazionali dei tumori. L'incidenza del cSCC sembra essere in aumento, stimabile in oltre il 50% negli ultimi 30 anni. A differenza del BCC, che raramente metastatizza, il cSCC può metastatizzare ai linfonodi regionali e diffondere in sedi distanti dal tumore primario. Le metastasi si sviluppano nel 2-5% dei casi; tuttavia, anche queste stime devono essere considerate con cautela. Il verificarsi di metastasi a distanza, nonostante la rarità, è associato a una prognosi

infausta e a una sopravvivenza mediana inferiore a 2 anni. Pertanto, un'accurata diagnosi e un trattamento precoce e radicale sono fattori essenziali per una corretta gestione del paziente con cSCC (1-3).

Eziologia

Numerosi fattori sono implicati nell'eziologia del cSCC; i raggi ultravioletti (UV), l'immunodeficienza cronica, le cicatrici da ustioni, i carcinogeni chimici ad azione locale, l'arsenico, il catrame, le infezioni da HPV (Human Papilloma Virus). Il ruolo dell'HPV nello sviluppo del cSCC è stato ampiamente studiato. Il virus si replica nei nuclei dei cheratinociti e dipende dalla differenziazione dei cheratinociti per completare il suo ciclo vitale. Il DNA dell'HPV a basso rischio esiste in un episoma separato dal DNA ospite, mentre l'HPV ad alto rischio (cancerogeno) si integra nel genoma ospite. Il sottotipo beta di HPV ha la più forte associazione con cSCC. L'HPV di tipo 1 è più comune nelle lesioni benigne, mentre l'HPV di tipo 2 è più comune nel cSCC (1-3).

Localizzazioni

Le regioni cutanee esposte al sole sono le localizzazioni più frequenti ed in particolare la faccia, le orecchie, il cuoio capelluto e le labbra, oltre alle braccia, il tronco e – in particolare nelle donne – gli arti inferiori. In associazione con l'infezione da HPV sono spesso interessate le regioni genitali, perineali e quella anale (1-3).

Caratteri clinici

Nelle forme iniziali e ben differenziate spesso si osservano lesioni ipercheratosiche a superficie irregolarmente rugosa che simulano lesioni cheratosiche benigne. Progredendo e diventando invasivo, il cSCC spesso si ulcera. Nelle forme meno differenziate si presenta sotto forma di noduli e placche irregolari. I linfonodi regionali rappresentano la prima sede di metastasi e le localizzazioni viscerali più frequenti sono i polmoni, il fegato, il sistema nervoso centrale e le ossa (1-3).

Caratteri istopatologici generali del cSCC

I caratteri istopatologici del cSCC sono ben consolidati, ma la classificazione istologica e il modo in cui i parametri morfologici prognostici possono e devono essere applicati resta oggetto di controversie. Il cSCC origina e si sviluppa dall'epidermide (ma anche dai follicoli) sotto forma di cellule singole e/o nidi di cellule atipiche intraepiteliali (cSCC in situ) e successivamente può estendersi nel derma e nel sottocute (cSCC invasivo). Il grado di differenziazione e di cheratinizzazione è variabile, così come la presenza di ponti intercellulari. L'epidermide adiacente ad un cSCC invasivo può presentare cheratinociti displastici con aspetti di cheratosi attinica (CA) o di cSCC in situ (intraepiteliale). Frequentemente è presente elastosi solare del derma, più o meno marcata (1-3).

Per la parte di informazioni e Linee guida necessarie per l'esecuzione dell'esame istologico e per la preparazione del campione istologico, l'esame macroscopico e la campionatura si suggerisce di far riferimento alle Linee guida del Royal College of Pathologists di Londra aggiornate nel maggio 2014 (4).

Grado di differenziazione. La valutazione del grado di differenziazione è stata proposta da Broder (1927) e prevede 4 categorie definite in relazione al rapporto tra cellule differenziate e indifferenziate. I cSCC si definiscono come Gx se il grado di differenziazione è non valutabile, G1: ben differenziato, G2: moderatamente differenziato, G3: scarsamente differenziato, G4: indifferenziato. Nel grado G1 il 75-100% delle cellule squamose tumorali è ben differenziato; nel grado G2 il 50-75% delle cellule è differenziato; nel grado G3 il 25-50% delle cellule è differenziato e nel grado G4 il tumore è anaplastico e solo lo 0-25% delle cellule è differenziato. Nel sistema di classificazione di Broder, l'indice mitotico e l'infiltrato linfocitario sono comunemente utilizzati, ma non hanno dimostrato di influenzare significativamente la prognosi (1-3).

Secondo il Royal College of Pathologists, un cSCC viene classificato in relazione al suo grado di differenziazione peggiore senza tener conto della percentuale della componente differenziata. Nella forma ben differenziata l'aspetto squamoso è ben evidente con abbondante formazione di cheratina, ponti intercitoplasmatici, minimo polimorfismo e mitosi prevalentemente basali; nella forma moderatamente differenziata minore cheratinizzazione, maggiore polimorfismo e mitosi con mitosi atipiche; nella forma

scarsamente differenziata è difficile stabilire con certezza l'origine epidermoide con rari e piccoli focolai di cheratinizzazione e ponti inter-citoplasmatici, e numerose mitosi a disposizione irregolare (4).

Oltre al sistema di Broder, il cSCC può essere istologicamente classificato secondo il **livello di Clark**, che considera la profondità dell'infiltrazione cutanea del tumore in relazione ai diversi strati della cute. Le lesioni di livello I sono tumori in situ, confinati all'epidermide. Nelle lesioni di II livello è presente infiltrazione del derma papillare, in quelle di livello III l'intero derma papillare è infiltrato con esclusione del derma reticolare; nel IV livello si ha infiltrazione del derma reticolare ed infine nel V il cSCC si estende al tessuto adiposo dell'ipoderma. Cassarino ha proposto uno schema di classificazione in tre diverse categorie: **cSCC a basso rischio**, che includono i cSCC su cheratosi attinica, associati a HPV, i cSCC tricholemmali e quelli fusocellari; i **cSCC a rischio intermedio**, che comprendono la variante adenoide (acantolitica), la variante intraepidermica con invasione e quella simile al linfoepitelioma; la categoria di **cSCC ad alto rischio** include il cSCC *de novo*, quello in associazione con i fattori predisponenti (radiazioni, cicatrici da ustioni e immunosoppressione), la malattia di Bowen invasiva e il carcinoma adenosquamoso. La categoria indeterminata include il cSCC con cellule ad anello, e le varianti follicolare, papillare e a cellule chiare.

Nel 2000, il National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha diviso i cSCC in gruppi ad **alto rischio** e **basso rischio** in base alla probabilità di recidiva e metastasi. Il sistema di stadiazione del tumore-linfonodi-metastasi (TNM) per la classificazione di cSCC non ha dimostrato di avere un valore prognostico significativo. Secondo l'American Joint Committee on Cancer staging manual (eighth edition, 2017), per il cSCC in sede diversa da testa e collo non è applicabile il sistema di stadiazione AJCC (5).

Varianti istologiche. Il cSCC comprende differenti varianti istologiche la cui importanza prognostica è spesso sottostimata. Il comportamento biologico di questi sottotipi può variare considerevolmente, da forme indolenti a forme aggressive. Nella tabella 3.1 vengono riportate le principali varianti del cSCC e riassunte le caratteristiche istopatologiche e prognostiche più rilevanti.

Tabella 3.1: Varianti istologiche del carcinoma spinocellulare

(modificata da: Motaparthy et al. Adv Anat Pathol. 2017; 24:171-94)

Varianti	Sede	Caratteri istologici	IHK	Lesioni associate	Prognosi
Cheratoacantoma	Testa collo; aree esposte	Ben differenziato, cratere centrale con cheratina; base netta; confinato al derma	NA	CA	Eccellente
Linfoepiteliale	Testa collo; aree esposte	Cellule linfoidi frammiste a cellule neoplastiche	Positiva: CK, p63 Negativa: CK20, EBV	Non riportata	Prevalentemente buona
Verrucoide	Genito- cururale, piedi	Ben differenziato, papille acantose, cheratina tra le papille	NA	Lichen scleroso, VIN, PeIN, AIN	Eccellente (pura), varianti ibride correlata con componente meno differenziata
Pseudoghiandolare (acantolitica, adenoide, pseudovascolare)	Testa collo; aree esposte	Pseudovascolare, pseudoghiandolare, spazi secondari all'acantolisi	Positiva: CK, p63, p40 Negativa: CEA, CD31, CD34, Fli- 1, mucicarminio	CA	Intermedia/variabile
Adenosquamosa e mucoepidermoide	Testa collo; aree esposte	Focolai di vera differenziazione ghiandolare	Positiva: CEA, mucicarminio	CA	Da intermedia ad aggressiva
Desmoplastica (sclerosante)	Testa collo; aree esposte	Reazione fibrotica (reattiva); frequente invasione peri- neurale	Positiva: CK, p63, p40	CA	Da intermedia ad aggressiva (recidive)
A cellule fusate (sarcomatoide)	Testa collo; aree esposte	Cellule fusate pleomorfe; mitosi atipiche; assenza di cheratinizzazione	Positiva: CK, p63, p40 Negativa: S100, SOX10, desmina	CA	Solitamente buona se superficiale, aggressiva se profonda e genitale
Mixoide	Testa collo; aree esposte	Stroma mucinoso prominente	Positiva: ferro colloidale (stroma)	CA	Solitamente buona se superficiale, aggressiva se profonda e genitale
Carcinosarcoma	Testa collo; aree esposte	Tumore bifasico; epiteliale / mesenchimale (condro, osteo); componente eterologa	Positiva: CK, p63, p40 (epiteliale) Variabile +/- stroma	CA	Intermedia, aggressivo; diagnosi tardiva
Malattia di Bowen invasiva	Testa collo; aree esposte	Aggregati basaloidei; cheratinizzazione centrale o comedo- necrosi	Positiva: CK, p63, p40	Malattia di Bowen (cSCC in situ con aspetti basaloidei / bowenoidi)	Da intermedia ad aggressiva
Basaloide	Solitamente su mucose (anche cute genitale e perianale)	Nidi di cellule basaloidei; comedo- necrosi; invasione vascolare prominente	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio Negativa: BER- ep4, ck20	cSCC in situ basaloide / verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Aggressiva
Carcinoma verrucoso	Solitamente mucose (anche cute genitale e perianale)	Superficie papillare e base frastagliata; coilocitosi a tutto spessore	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio	cSCC in situ basaloide / verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Intermedia

AIN (neoplasia intraepiteliale anale); CA (cheratosi attinica); CD (cluster di differenziazione); CEA (antigene carcinoembrionale); CK (citocheratine); HPV (papilloma virus umano); IHC (immunoistochimica); NA (non applicabile); PeIN (neoplasia intraepiteliale peniena); cSCC (carcinoma spinocellulare); VIN (neoplasia intraepiteliale vulvare).

Precursori

Cheratosi attinica (CA)

Molti autori considerano la CA una lesione pre-cancerosa, mentre altri ritengono che la CA sia un carcinoma spinocellulare in situ (cSCC in situ). Istologicamente la CA è caratterizzata da: paracheratosi focale, perdita di polarità dei cheratinociti che mostrano una distribuzione disordinata, pleomorfismo e atipia nucleare dei cheratinociti, cheratinociti atipici localizzati prevalentemente negli strati inferiori dell'epidermide senza interessarla a tutto spessore, crescita irregolare e a nidi di cheratinociti atipici dallo strato basale verso il derma, raro interessamento dell'epitelio dei follicoli e dell'acrosiringio, elastosi solare. A seconda della localizzazione intraepiteliale e dell'estensione dei cheratinociti atipici distinguiamo 3 gradi differenti di CA. Nelle CA I e CA II è possibile la regressione, mentre nella CA III, caratterizzata da interessamento dell'epidermide sino agli strati superficiali, si ha la progressione a cSCC intraepiteliale e quindi invasivo. Si stima che i pazienti con CA abbiano un rischio del 6-10% di sviluppare un cSCC. Fondamentale è il ruolo del fotodanneggiamento. In tutte le CA si possono trovare alterazioni morfologiche coerenti con tale danno, come elastosi dermica e atipie citologiche dei cheratinociti correlate a mutazioni geniche (p53). Sono state identificate diverse **varianti** di CA: ipertrofica/acantolitica con iperplasia epidermica, ipercheratosi e paracheratosi; bowenoide con atipia delle cellule a tutto spessore; atrofica con solo uno o due strati di cellule atipiche e paracheratosi; epidermolitica con caratteristiche vacuolizzazioni dei cheratinociti e granuli di cheratoialina; lichenoidale con infiltrato linfocitario a banda e danno dello strato basale dell'epidermide; pigmentata con incremento del pigmento melanico nello strato basale dell'epidermide e melanofagi nel derma (in diagnosi differenziale con la lentigo maligna). Altri precursori del cSCC sono: la cheratosi arsenicale, la cheratosi da PUVA (psoralene, cheratosi da raggi ultravioletti A), la cheilite attinica cronica e la leucoplachia labiale.

Carcinoma spinocellulare in situ (malattia di Bowen)

Il carcinoma spinocellulare in situ è conosciuto anche come malattia di Bowen. È una neoplasia epiteliale maligna confinata all'epidermide e alla porzione superficiale degli annessi cutanei con estensione a tutto spessore dell'epidermide ed iperortocheratosi. Numerosi sono i sinonimi (carcinoma spinocellulare intraepiteliale, papulosi bowenoide, neoplasia intraepidermica cheratinocitica KIN III) con differenti nomi in

funzione della sede del cSCC in situ (neoplasia intraepiteliale vulvare, VIN III; neoplasia intraepiteliale peniena, PeIN III; eritroplasia di Queyrat; neoplasia intraepiteliale anale, AIN III). La maggior parte dei casi interessa pazienti anziani in regioni cutanee esposte ai raggi solari (arti inferiori, testa e collo e mani), oltre a soggetti immunodepressi e sottoposti a trapianti d'organo. Nel 3-5% dei casi il cSCC in situ progredisce a cSCC invasivo; nei pazienti con eritroplasia di Queyrat la percentuale di evoluzione è del 10%.

Cheratoacantoma (Ka)

È una lesione cutanea a rapida crescita e molto simile a un cSCC convenzionale, ma che può regredire spontaneamente. È controverso se questa lesione sia un'entità separata o un sottotipo ben differenziato di cSCC. Coloro che lo considerano un'entità separata credono che sia una lesione benigna, mentre altri lo considerano un cSCC a basso grado di malignità. L'eziologia del Ka è simile a quella del cSCC comprendendo l'azione dei raggi UV, l'esposizione a infezione da HPV, l'immunodeficienza e anomalie nella riparazione del DNA. Anche il Ka è stato descritto a seguito di cicatrici chirurgiche, innesti cutanei, traumi e interventi laser. Il Ka può essere solitario o multiplo come nella sindrome di Ferguson-Smith, nella sindrome di Grzybowski, nella sindrome di Muir-Torre e nella sindrome di Witten-ZCA.

Varianti del cSCC

- **Carcinoma verrucoide (CVe).** Tale diagnosi può essere impossibile se il prelievo è superficiale e/o incisionale. La neoplasia è caratterizzata da una proliferazione eso-endofitica con papillomatosi ed acantosi e spesso con crescita a margini arrotondati nel derma. L'invasione è compressiva piuttosto che infiltrativa. Le cellule neoplastiche mostrano solitamente scarsa atipia. Può insorgere in differenti sedi (regione anogenitale: tumore di Buschke-Lowenstein; cavità orale: tumore di Ackerman o papillomatosi orale florida; pianta dei piedi: epitelioma cuniculatum). Può essere associato ad alcuni sottotipi di HPV (HPV 6 e 11 nell'epitelioma cuniculatum, 16 e 18 nella papillomatosi orale florida e nel CVe anogenitale).
- **Carcinoma verrucoso (CVr).** Simile a CVe, di aspetto papillomatoso ma con una componente più infiltrativa ed aggressiva e con aspetti coilocitici. In sede vulvare e peniena è associato rispettivamente a VIN e PIN.

- **Carcinoma spinocellulare basaloide (CSB).** Neoplasia con aspetti solidi o lobulari di cellule simil-basali di piccole dimensioni e raggruppate, nuclei ipercromatici, ialinosi e necrosi coagulativa. Le cellule sono positive per i marcatori immunocitochimici per le citocheratine, ma sono negative per Ber-EP4. Può essere associato ad alcuni sottotipi di HPV. In sede orofaringea e anogenitale è associato a cSCC in situ e nelle localizzazioni vulvari a VIN. Ha un comportamento aggressivo con possibilità di recidive e metastasi.
- **Carcinoma spinocellulare papillare (CSP).** Proliferazione esofitica papillare con un asse fibrovascolare senza evidenza di invasione dermica profonda.
- **Carcinoma spinocellulare cheratinizzante (CSK).** Proliferazione epidermoide ben o moderatamente differenziata spesso associata a VIN e PIN e a dermatosi croniche tipo lichen scleroso.
- **Carcinoma spinocellulare tipo cheratoacantoma (CSKA).** Simula un cheratoacantoma, ma presenta caratteri istologici più aggressivi con infiltrazione più estesa, anaplasia, pleomorfismo e numerose mitosi.
- **Carcinoma spinocellulare sarcomatoide (CSSa).** Il CSSa è una forma rara di cSCC, che si osserva principalmente in regioni esposte al sole e in pazienti anziani. I cheratinociti si infiltrano nel derma come singole cellule con nuclei allungati, con scarsi nidi o gruppi di cellule coesive; minimi i foci di cheratinizzazione. Tali caratteri morfologici rendono difficile la diagnosi differenziale con altre neoplasie a cellule fusiformi. L'indagine immunoistochimica dimostra la positività delle cellule tumorali con le citocheratine, in particolare CK5-6 e CK34betaE12 e EMA. L'intera lesione può essere a cellule fusate o ci possono essere focali aspetti di cSCC convenzionale. Talora non è evidente una connessione con l'epidermide. È importante differenziare questa variante da alcuni simulatori tipo il fibroxantoma atipico, il melanoma, i sarcomi a cellule fusate superficiali (leiomioma sarcoma, istiocitoma fibroso maligno superficiale). L'aggressività di tale neoplasia non è concordemente accettata e spesso solo attribuita ai CSSa che insorgono in aree di trattamenti radioterapici. Il decorso del CSSa a cellule fusate di solito non è aggressivo, sebbene il suo verificarsi nel contesto di una radiodermite possa portare a una prognosi sfavorevole.

- **Carcinoma spinocellulare adenoide (CSA).** Con aspetti acantolitici, pseudoghiandolari e pseudovascolari. Caratterizzato da una maggiore aggressività, recidività e possibilità di metastasi.
- **Carcinoma spinocellulare adenosquamoso (CSAS) e acantolitico (CSAC).** Variante aggressiva con capacità di recidiva e di metastasi; spesso aspetti anaplastici con differenziazione simil-ghiandolare. Il CSAC rappresenta il 2-4% di tutti i cSCC. È caratterizzato da una proliferazione neoplastica con struttura pseudoghiandolare o tubulare. Uno studio condotto su 49 pazienti con CSAC ha trovato metastasi nel 19% dei casi. Il CSAS è caratterizzato dalla presenza di cheratinociti neoplastici che esprimono CK7 e strutture tubulari mucosecarnenti con contenuto positivo per mucicarmina e blu alcian. Cellule epiteliali atipiche che esprimono l'antigene carcinoembrionario (CEA) demarcano queste strutture tubulari.
- **Carcinoma spinocellulare desmoplastico (CSD).** Il CSD presenta desmoplasia stromale in almeno il 30% della neoplasia. La differenziazione squamosa può essere focale e spesso è presente invasione peri-neurale e peri-vascolare. La neoplasia può simulare una cicatrice o un dermatofibroma. Il comportamento è aggressivo con recidive e metastasi.
- **Carcinoma spinocellulare a cellule chiare (CSaC).** Il carcinoma presenta cellule che simulano una differenziazione sebacea ma con aree di cheratinizzazione e perle cornee. È stata dimostrata da alcuni autori la presenza di glicogeno intracitoplasmatico.
- **Carcinoma spinocellulare a cellule ad anello con castone (CSaAC).** Le cellule del carcinoma simulano cellule ad anello con castone con vacuoli intracitoplasmatici.
- **Carcinoma spinocellulare pigmentato (CSP).** La componente epidermoide presenta cellule dendritiche melanocitiche S-100 e HMB45 positive alle colorazioni immunocitochimiche con presenza di pigmento melanico intracitoplasmatico. La neoplasia può simulare un melanoma o un carcinoma basocellulare pigmentato. Una rara variante è rappresentata dal melanocarcinoma, che rappresenta una commistione tra un CS e un melanoma.
- **Carcinoma spinocellulare follicolare (CSF).** Proliferazione che origina dalla parete di un follicolo pilifero con parziale o totale sostituzione dell'infundibolo follicolare e delle ghiandole sebacee. La neoplasia è stata anche descritta come carcinoma spinocellulare infundibolo-cistico. È stata segnalata

l'importanza di identificare questa neoplasia in diagnosi differenziale con una localizzazione metastatica nel caso che non sia evidente l'origine dal follicolo.

- **Carcinoma spinocellulare insorto su idrocistoma eccrino ed apocrino.**

Profilo immunoistochimico

Spesso non è necessario ricorrere ad esami di immunocitochimica per la diagnosi di cSCC primitivo, più frequentemente la si utilizza per definire localizzazioni secondarie o per varianti del cSCC poco differenziate. Il cSCC dimostra positività per p63, p40, EMA, CK5/6, MNF-116 e citocheratine ad alto peso molecolare 34βE12. Il BerEp4, a differenza del carcinoma basocellulare, è negativo. Raramente può essere dimostrata una differenziazione neuroendocrina.

Simulatori

1. Iperplasia pseudoepiteliomatosa.
2. Angiosarcoma (epitelioide).
3. Fibroxantoma atipico.
4. Carcinoma mucoepidermoide primitivo della cute.
5. Melanoma apigmentato/scarsamente pigmentato.

Diagnosi differenziali

La diagnosi definitiva di cSCC è accertata istologicamente attraverso un'asportazione possibilmente e preferibilmente escissionale, che deve comprendere tutta la lesione clinicamente evidente. La maggior parte delle lesioni clinicamente benigne non richiede una biopsia; un trattamento preventivo e il controllo sono talora solitamente sufficienti. Tutte le lesioni asportate (biopsie incisionali o escissionali) devono essere sottoposte ad esame istologico.

La **diagnosi differenziale di cheratosi attinica (CA)** include la malattia di Bowen, il lupus eritematoso cutaneo cronico, la cheratosi seborroica (KS), il BCC superficiale e la verruca piana. La CA eritematosa simula la cheratosi lichenoidale benigna, la cheratosi squamosa irritata, la psoriasi e la dermatite seborroica. La CA

ipertrofica è da porre in diagnosi differenziale con il lupus eritematoso discoide, il cheratoacantoma, la porocheratosi, il cSCC e la verruca vulgaris. La CA pigmentata può simulare la KS, la lentigo maligna e la lentigo solare. La diagnosi differenziale di CA delle semimucose comprende: labbra screpolate, lichen planus, cheilite angolare e altri tipi di cheilite.

La **diagnosi differenziale di cheratoacantoma** comprende la CA ipertrofica, il cSCC e la verruca volgare.

La **diagnosi differenziale della malattia di Bowen** comprende la maggior parte delle dermatosi che possono presentare placche eritematose ben circoscritte, nonché CA, melanoma amelanotico superficiale, condiloma acuminato, eczema nummulare, morbo di Paget, psoriasi, KS, CB superficiale, verruca volgare e verruca piana.

La **diagnosi differenziale di cSCC invasivo** include qualsiasi nodulo, placca o ulcera, specialmente quelli che si verificano sulla pelle chiara, su regioni precedentemente irradiate, vecchie ustioni, cicatrici, e sulle labbra e sui genitali.

Tabella 3.2: Fattori determinati dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) nel carcinoma cutaneo squamoso ad alto rischio di recidiva ^a

Clinical risk factors for recurrence

- Size and location of lesion
 - ≥20 mm on area L
 - ≥10 mm on area M
 - ≥6 mm on area H
- Poorly defined borders
- Recurrent tumor
- Tumor in an immunosuppressed patient
- Tumor at a site of prior radiation treatment or chronic inflammatory process
- Rapidly growing tumor
- Neurological symptoms: pain, paresthesia, paralysis

Pathological risk factors for recurrence

- Moderately or poorly differentiated
- Adenoid (acantholytic), adenosquamous (showing mucin production) or desmoplastic subtypes
- Clark level IV or V
- Modified Breslow thickness ≥4 mm
- Perineural involvement
- Vascular involvement

^aAdapted from Miller (2000).⁴² Any one of the following factors is sufficient for the high risk category.

Area H: mask areas of face, which are at High risk for recurrence (central face, eyelids, eyebrows, periorbital area, nose, lips [both cutaneous and vermillion], chin, mandible, preauricular and postauricular regions, temple), ears, genitalia, hands and feet.

Area M: Middle risk for recurrence: cheeks, forehead, neck, scalp.

Area L: Low risk for recurrence: trunk, extremities.

Esame clinico, macroscopico ed istopatologico

L'esame clinico dell'intera superficie cutanea e un'accurata storia medica sono di fondamentale importanza per un corretto approccio diagnostico al paziente con lesione sospetta di cSCC. Il monitoraggio completo e meticoloso della pelle è obbligatorio, considerato che i pazienti con cSCC hanno un rischio maggiore di sviluppare altre lesioni pre-cancerose o neoplasie concomitanti.

Negli ultimi due decenni, la dermatoscopia ha significativamente migliorato l'accuratezza diagnostica della cSCC, portando a una migliore valutazione dei diversi tipi clinici e delle fasi di progressione da CA a cSCC invasivo. Oltre alla sua rilevanza ai fini diagnostici, la dermatoscopia può essere utile nella gestione del trattamento della cSCC, nella valutazione pre-operatoria, nel monitoraggio dei risultati terapeutici e nel follow-up post-trattamento, ed infine nell'ottimale campionamento per un accurato e completo esame istologico. Recentemente, la microscopia confocale ha anche dimostrato di contribuire alla diagnosi più accurata della cSCC, selezionando il sito bioptico o definendo i margini di sicurezza chirurgica.

La biopsia cutanea, o meglio l'escissione, deve essere eseguita su tutte le lesioni clinicamente sospette per ottenere la conferma istologica della lesione. A seconda delle dimensioni del tumore e dell'approccio terapeutico scelto, inizialmente possono essere talora eseguite una biopsia incisionale o una biopsia escissionale limitata dell'intera lesione. Il diametro massimo della lesione deve essere sempre annotato nella cartella clinica pre-operatoria, come accurata deve anche essere la descrizione macroscopica del campione operatorio asportato con indicazioni topografiche, orientamento e distanze dai margini.

Tabella 3.3: Caratteri istopatologici da includere nel referto istopatologico di un cSCC

Escissione completa	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Sottotipi istologici	<input type="checkbox"/> superficiale <input type="checkbox"/> verrucoso <input type="checkbox"/> acantolitico <input type="checkbox"/> desmoplastico <input type="checkbox"/> basosquamoso <input type="checkbox"/> adenosquamoso <input type="checkbox"/> altro
Grade istologico	<input type="checkbox"/> ben differenziato <input type="checkbox"/> moderatamente differenziato <input type="checkbox"/> poco/scarsamente differenziato <input type="checkbox"/> indifferenziato
Spessore del tumore mm
Livello secondo Clark	<input type="checkbox"/> ≤ IV (al di sopra del tessuto adiposo sottocutaneo) <input type="checkbox"/> > IV (esteso al tessuto adiposo sottocutaneo)
Invasione peri-neurale	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no
Invasione linfatica / vascolare	<input type="checkbox"/> sì <input type="checkbox"/> no

Da: Peris K, Alaibac M, Argenziano G, et al.; Italian Group of Dermato-oncology (GIDO) of SIDeMaST. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian guidelines by SIDeMaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines. G Ital Dermatol Venereol. 2018 Jun 11.

Stadiazione

Le ultime versioni del sistema TNM realizzate da UICC (International Union Against Cancer, 2017) e AJCC (American Joint Committee on Cancer, 2018) sono utilizzate per la classificazione e la stadiazione dei cSCC. Questi sistemi di stadiazione non sono ottimali in quanto raggruppano insieme cSCC con diversi gradi di aggressività.

TNM classification for cSCC based on American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition - 2018 (excluding head and neck area, vulva and penis)

Category T

- Tx Primary tumour cannot be identified
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension
- T2 Tumour >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension

- T3 Tumour >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion
- T4a Tumour with gross cortical bone/marrow invasion*
- T4b Tumour with axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space

Category N[§]

- Nx Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph node metastasis
- N1 Metastasis in a single ipsilateral regional lymph node, 3 cm or less in greatest dimension
- N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension or in multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm in greatest dimension
- N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

Category M

- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis[#]

*Deep invasion is defined as invasion beyond the subcutaneous fat or >6 mm (as measured from the granular layer of adjacent normal epidermis to the base of the tumour); perineural invasion for T3 classification is defined as clinical or radiographic involvement of named nerves without foramen or skull base invasion or transgression. In the case of multiple simultaneous tumours, the tumour with the highest T category is classified and the number of separate tumours is indicated in parentheses, e.g. T2 (3).

[§]The pT and pN pathologic categories correspond to the T and N clinical categories. Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. Classification based only on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for sentinel node, e.g., (p)N1(sn).

[#]Contralateral nodes in non-melanoma non-head and neck cancer are distant metastases.

Bibliografia

1. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. J Cutan Pathol. 2006; 33(3):191-206.
2. Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. J Cutan Pathol. 2006; 33(3):261-79.
3. World Health Organization. Classification of skin tumours. 4th Edition. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2018.
4. Slater D, Walsh M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. Available from: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/9c1d8f71-5d3b-4508-8e6200f11e1f4a39/Dataset-for-histopathological-reporting-of-primary-invasive-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-and-regional-lymph-nodes.pdf>
5. National Cancer Institute. Squamous cell carcinoma. Available from: <https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-genetics-pdq#section/all>

4. Diagnosi dermatoscopica

La diagnosi dermatoscopica del carcinoma a cellule squamose della cute (cSCC) presenta maggiori difficoltà rispetto a quella del carcinoma basocellulare. Tali difficoltà derivano principalmente dalla presenza di vari aspetti morfologici con cui il cSCC si presenta clinicamente. Nella varietà non pigmentata, tale neoplasia presenta un pattern vascolare dermatoscopico che può ricordare quello del melanoma ipo-amelanotico. Infatti, il pattern vascolare può essere molto polimorfo nello cSCC con vasi lineari irregolari, vasi a forcina e vasi puntiformi. Inoltre, nelle varietà ipercheratosiche la presenza di materiale cheratinico biancastro – e, nelle forme ulcerate, la presenza di ulcerazione e di macchie di sangue – nasconde e modifica i caratteri dermatoscopici della neoformazione, complicando di conseguenza la diagnosi. La variante pigmentata della cheratosi attinica presenta molte caratteristiche in comune con la lentigo maligna, in quanto si osservano spesso strutture granulari anulari grigiastre perifollicolari che si riscontrano anche nella lentigo di Hutchinson: in questi casi è mandatorio effettuare un prelievo bioptico, anche incisionale, per verificare la diagnosi (1-3). In letteratura, allo stato attuale, non sono presenti studi controllati che validino specificamente per il cSCC, come procedure che migliorino l'accuratezza diagnostica rispetto al solo esame clinico, la dermatoscopia o altre metodiche di diagnostica non invasiva, come la microscopia confocale.

Bibliografia

1. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(12):1877-82.
2. Koelink CJ, Vermeulen KM, Kollen BJ, et al. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of dermoscopy in primary care: a cluster randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28(11):1442-9.
3. Lin MJ, Xie C, Pan Y, et al. Dermoscopy improves diagnostic accuracy for clinically amelanotic nodules. *Australas J Dermatol.* 2019; 60(1):45-9.

Quesito 1 GRADE. Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei?

RACCOMANDAZIONE: Nella popolazione che si espone al sole, l'utilizzo regolare di filtri solari, rispetto al non utilizzo, può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Nella review e metanalisi di Sanchez et al. 2016 (1), l'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulari sia spinocellulari è il cosiddetto trial Nambour, dal nome della regione australiana dove è stato condotto. Un totale di 1383 persone veniva assegnato a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'endpoint era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non evidenziavano alcuna differenza nel numero di pazienti che sviluppavano sia carcinomi basocellulari, sia carcinomi squamocellulari. Tuttavia, pur non riscontrando alcuna differenza nel numero di pazienti che sviluppavano carcinomi spinocellulari nei vari gruppi, evidenziavano una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (RR 0,61; IC95% 0,46-0,81). L'outcome considerato è stato il numero di pazienti che sviluppano nuovi carcinomi cutanei (e il numero di carcinomi cutanei). L'RR è stato di 0,88 (IC 0,50-1,54), il rischio di sviluppare cSCC confermati clinicamente e istologicamente è stato di 3 su 100 in entrambi i gruppi (con o senza protezione solare); per quanto riguarda il rischio di sviluppare cheratosi attiniche, l'RR è stato di 0,95 (0,75-1,20). Invece per quanto riguarda il numero di cSCC, è stato ottenuto un RR di 0,61 (IC95% 0,46-0,81) con valore assoluto di 184 per 100 nel gruppo senza fotoprotezione e 100 per 100 nel gruppo con fotoprotezione. È stato valutato che il quesito rappresenta un problema, che le evidenze disponibili sono basse, che non vi sia rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio globale non favorisca l'intervento o il comparator, che non vi è impatto sull'equità, che l'intervento è sicuramente accettabile dalle parti e che può essere suscettibile di miglioramento. La raccomandazione globale è stata a favore dell'intervento.

Implicazioni per le ricerche future: Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti, quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. Tali aspetti dovranno essere presi in considerazione per disegnare adeguati studi prospettici che prevedano tempi di follow-up congrui per la valutazione di sviluppo di neoplasie quali il carcinoma basocellulare, che necessitano potenzialmente di un lungo periodo di induzione.

Qualità delle prove

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

- elevato rischio di attrition bias e di indirectness, dato che il lavoro considerato presenta un'elevata percentuale di pazienti persi al follow-up e i risultati ottenuti non sono direttamente trasferibili alla popolazione del quesito, rispettivamente;
- il basso numero di eventi per quanto riguarda la conferma clinica di carcinoma squamocellulare rende imprecisi i risultati per questo outcome.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Sánchez G, Nova J, Esperanza Rodriguez-Hernandez A. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 7(7):CD011161.

Quesito 2 GRADE. In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermatoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma squamocellulare della cute?

RACCOMANDAZIONE: In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermatoscopia può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola visita clinica per la corretta diagnosi differenziale.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

In letteratura allo stato attuale, oltre a casistica aneddotica, non sono presenti studi che validino come procedure che migliorino l'accuratezza diagnostica rispetto al solo esame clinico la dermatoscopia o altre metodiche di diagnostica non invasiva, come la microscopia confocale, specificatamente per la diagnosi del carcinoma cutaneo a cellule squamose. Tuttavia, studi sull'efficacia della dermatoscopia per la diagnosi del melanoma e di altre patologie cutanee suggeriscono l'importante ruolo di questa metodica nella diagnosi differenziale delle neoformazioni della cute.

È stato valutato che il quesito rappresenta un problema, che le evidenze disponibili sono basse, che non vi è rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sull'equità e che l'intervento è sicuramente accettabile dalle parti. La raccomandazione globale è stata a favore dell'intervento.

Implicazioni per le ricerche future: Effettuare valutazioni comparate tra accuratezza diagnostica clinica e dermatoscopica su casistiche prospettiche o, se non disponibili, retrospettive.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Quesito 3 GRADE. In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs nessun trattamento?

RACCOMANDAZIONE: Un trattamento di chemioprevenzione può essere preso in considerazione come prima opzione rispetto a nessun trattamento in soggetti ad alto rischio di sviluppare carcinomi squamocellulari cutanei.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati condotti pochi studi in soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare per valutare se una strategia di chemioprevenzione potesse ridurre tale rischio, Bath-Hextall et al. 2007 (1). Tali studi hanno valutato inoltre differenti farmaci, in particolare 1 la nicotinamide, Chen et al. 2015 (2); 4 i retinoidi: acitretina vs placebo, Bouwes Bavinck et al. 1995 (3), retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo, Levine et al. 1997 (4); isotretinoina orale vs placebo, Tangrea et al. 1992 (5); acitretina vs placebo, Kadakia et al. 2012 (6); 3 sostanze antiossidanti: 2 studi selenio orale vs placebo, Clark et al. 1996 (7), 1 betacarotene vs placebo, Greenberg et al. 1990 (8); infine 1 più recente i FANS, in particolare celecoxib, Elmets et al. 2010 (9).

L'endpoint di beneficio considerato è costituito dall'incidenza di nuove lesioni.

Per quanto riguarda la nicotinamide, l'incidenza media standardizzata di nuove lesioni nei 386 pazienti trattati nello studio è stata pari a quella nei soggetti non trattati (da 0,2 più bassa a 0,2 più alta); per quanto riguarda gli studi con retinoidi globalmente la SMD è risultata 0,63 più bassa (con range da 1,16 più bassa a 0,09 più bassa); con gli antiossidanti 0,14 volte più alta (da 0,03 più alta a 0,25 più alta). Infine, per quanto riguarda il celecoxib, su 240 pazienti in un solo studio, l'incidenza è stata 0,41 volte più bassa (da 0,66 più bassa a 0,16 più bassa). Globalmente sugli 8 studi randomizzati, considerando un totale di 626 pazienti, l'incidenza media standardizzata nei soggetti che hanno effettuato chemioprevenzione è risultata 0,23 volte più bassa rispetto ai pazienti non trattati (con un range da 0,44 più bassa a 0,02 più bassa).

Globalmente, quindi, la valutazione degli studi randomizzati che hanno considerato una strategia di chemioprevenzione rispetto a nessun trattamento ha mostrato un ridotto ma evidente beneficio (l'intervallo di confidenza delle differenze nell'incidenza media standardizzata non interseca il valore 0). Sono state evidenziate differenze tra i vari farmaci analizzati, per quanto riguarda la nicotinamide e gli antiossidanti non vi è un significativo impatto (IC a cavallo dello 0), mentre per quanto riguarda celecoxib e retinoidi il beneficio è confermato (IC inferiori a 0), in particolare per i retinoidi che presentano una valutazione su 4 studi mentre 1 solo studio è disponibile per celecoxib.

Per quanto riguarda invece l'outcome di danno rappresentato dagli eventi avversi associati all'assunzione di un farmaco, il profilo di tossicità è stato analizzato esclusivamente nel lavoro di Chen et al. (2015) sulla nicotinamide, evidenziando un aumento di 0,33 nell'OR su 386 pazienti per quanto riguarda l'epatotossicità (da 0,01 a 8,19) e analogamente di 0,33 per quanto riguarda la nefrotossicità (qualità dell'evidenza bassa).

L'evidenza per quanto riguarda gli effetti favorevoli è stata confermata anche se giudicata bassa, la valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata probabilmente favorire l'intervento. È stato inoltre valutato come probabilmente non ci sia impatto sull'equità per l'implementazione dell'intervento.

Implicazioni per le ricerche future: Dovranno essere condotti ulteriori studi randomizzati preferibilmente multicentrici per testare le possibilità di chemioprevenzione utilizzando farmaci che associno potenziale attività clinica in termini di outcome favorevole e ridotta tossicità, seguendo i pazienti per un periodo di follow-up adeguato.

Qualità delle prove: BASSA

La qualità delle prove a supporto di una strategia di chemioprevenzione nel carcinoma cutaneo a cellule squamose è stata ritenuta bassa in considerazione dell'imprecisione nelle stime. Inoltre, alcuni degli studi inclusi presentavano bias significativi: lo studio di Elmets et al. (2010) sul celecoxib presenta bias di selezione; nello studio di Bouwes Bavink et al. (1995) l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che hanno completato lo studio.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (4):CD005414.
2. Chen AC, Martin AJ, Choy B, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *N Engl J Med.* 2015; 373:1618-26.
3. Bouwes Bavink JN, Tieben LM, Van Der Woude FJ, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1933-8.
4. Levine N, Moon TE, Cartmel B, et al. for the Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6:957-61.
5. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR, and the other members of the Isotretinoin-Basal Cell Carcinoma Study Group. Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 1992; 84:328-32.
6. Kadakia KC, Barton DL, Loprinzi CL, et al. Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251). *Cancer.* 2012; 118(8):2128-37.
7. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, et al. for the Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. *JAMA.* 1996; 276(24):1957-63.
8. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. *N Engl J Med.* 1990; 323:789-95.
9. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(24):1835-44.

Quesito 4a GRADE. In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?
RACCOMANDAZIONE 1: Un follow-up dermatologico vs nessun follow-up dermatologico può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi.
Forza della raccomandazione 1: CONDIZIONATA A FAVORE
RACCOMANDAZIONE 2: Un follow-up dermatologico vs nessun follow-up dermatologico può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi <u>sottoposti a trapianto d'organo solido</u> (SOTR).
Forza della raccomandazione 2: POSITIVA FORTE*
<i>*Il panel ha deciso di esprimere una raccomandazione forte a favore dell'intervento nonostante l'assenza di prove in ragione del rischio estremamente elevato di insorgenza di carcinomi squamocellulari cutanei in questo sottogruppo di pazienti (soggetti immunodepressi sottoposti a trapianto d'organo solido).</i>
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: La magnitudine del problema è rilevante, poiché la popolazione di riferimento, cioè i soggetti immunodepressi in seguito a trapianto d'organo solido, è in incremento. Non è possibile esprimere una valutazione sugli effetti desiderati/indesiderati con un follow-up più intensivo, poiché mancano studi di comparazione. I rischi potenziali da una strategia di controlli dermatologici sono probabilmente molto limitati, mentre i benefici potrebbero essere moderati o notevoli (anche se non esistono dati di letteratura a riguardo), derivati dalla diagnosi precoce di lesioni potenzialmente aggressive. Tutto ciò considerato e ritenendo il rischio della popolazione sufficientemente alto da prevedere la necessità di una diagnosi precoce di una recidiva di malattia o della comparsa di una nuova lesione, si valuta con moderato favore la possibilità di un follow-up dermatologico, in particolare nella sottopopolazione dei pazienti immunodepressi sottoposti a trapianto d'organo solido. Un follow-up dermatologico nei pazienti immunodepressi non rappresenta un ostacolo maggiore nella fattibilità ed equità di tale approccio, e dovrebbe essere accettato dai principali stakeholder. Non esiste incertezza o variabilità nella modalità in cui i soggetti possano valutare questo approccio.
Implicazioni per le ricerche future: Studi prospettici di follow-up dovrebbero essere condotti per definirne gli effetti sugli outcome dei pazienti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.
Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL
COI: nessun conflitto dichiarato

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

Quesito 4b GRADE. In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?
RACCOMANDAZIONE: Un follow-up clinico strumentale vs nessun follow-up clinico strumentale può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: La magnitudine del problema è rilevante, poiché la popolazione di riferimento, cioè i soggetti immunodepressi in seguito a trapianto d'organo solido, è in incremento. Non è possibile esprimere una valutazione sugli effetti desiderati/indesiderati con un follow-up più intensivo, poiché mancano studi di comparazione. I rischi potenziali da una strategia di controlli clinici e strumentali sono probabilmente moderati, derivati da lesioni che si rivelano poi essere falsi positivi e che necessitano però di procedure diagnostiche più o meno invasive (completamento con indagini radiologiche che possano esporre a radiazioni; procedure di accertamento istologiche che possano causare complicanze, quali prelievi su lesioni viscerali). Tutto ciò considerato e ritenendo il rischio della popolazione sufficientemente alto da prevedere la necessità di una diagnosi precoce di una recidiva di malattia o della comparsa di una nuova lesione, si valuta con moderato favore la possibilità di un tale percorso di follow-up.

Il follow-up andrà personalizzato sulla base del tipo di trapianto, sul grado di immunosoppressione, sul farmaco utilizzato per ridurre il rischio di rigetto e sulle caratteristiche del carcinoma squamoso della cute (estensione, recidivanza, tipologia di trattamento ricevuto). Un follow-up clinico-radiologico in questa popolazione di pazienti immunodepressi non rappresenta un ostacolo maggiore nella fattibilità ed equità di tale approccio, poiché il numero di pazienti da monitorare risulta essere ben limitato rispetto a tutti i pazienti con carcinoma squamoso della cute.

Non esiste probabilmente molta incertezza o variabilità nella modalità in cui i soggetti possano valutare questo approccio e nell'accettabilità, proprio a fronte dell'incrementato rischio di recidiva cutanea o di nuova neoplasia cutanea o extra-cutanea che tale popolazione può presentare in virtù dell'immunodepressione sostenuta.

Implicazioni per le ricerche future: Studi prospettici di follow-up dovrebbero essere condotti per definirne gli effetti sugli outcome dei pazienti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

5. Terapia chirurgica e tecniche alternative alla chirurgia

Il trattamento del carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) si basa sull'escissione chirurgica completa con controllo istopatologico dei margini di resezione. La rimozione chirurgica consente l'esame istologico e la conferma della diagnosi clinica, nonché la valutazione dei margini chirurgici, estemporanea o post-operatoria, ed ha percentuali molto elevate di efficacia e tassi di guarigione del 95%.

Ci possono essere delle condizioni in cui altre tecniche alternative alla chirurgia vengono utilizzate in pratica clinica quotidiana.

Nei pazienti in cui il cSCC insorge su AK multiple o su aree con tumori multipli in situ vengono anche impiegate differenti modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o MAL), oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3,75%; diclofenac gel 3%, ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g) per "sterilizzare" il campo di cancerizzazione, sebbene tali procedure terapeutiche non diano la possibilità di effettuare l'analisi istologica dei margini (1).

Non esistono studi che confrontino l'efficacia terapeutica di tali opzioni rispetto alla chirurgia tradizionale in carcinomi invasivi. Uno studio randomizzato multicentrico placebo-controlled confronta invece il tasso di risposte cliniche complete per carcinomi squamocellulari non invasivi/Bowen disease in un gruppo di pazienti con 225 lesioni, con randomizzazione in 4 bracci (terapia fotodinamica con acido aminolevulinico, crioterapia, 5-fluorouracile topico e terapia fotodinamica placebo). La terapia fotodinamica otteneva la più alta percentuale di risposte (93%), seguita da crioterapia (86%) e 5-fluorouracile (83%) (2).

Un altro studio randomizzato confrontava terapia fotodinamica e terapia topica con 5-fluorouracile, riscontrando per la terapia fotodinamica una percentuale di risposte cliniche complete superiore (88% vs 67%) con una percentuale di recidive inferiore (6,8% vs 27,3%) dopo 12 mesi di follow-up (3).

Un ulteriore studio retrospettivo su 263 lesioni non invasive/Bowen disease confrontava terapia fotodinamica, crioterapia e asportazione chirurgica in termini di percentuali di recidive dopo 8 anni di follow-up. La percentuale di recidive dopo terapia fotodinamica (18%) risultava nettamente maggiore rispetto a quella con chirurgia (0,4%) e crioterapia (5%). Tuttavia, le lesioni trattate con terapia fotodinamica risultavano di maggiori dimensioni e più infiltrate rispetto a quelle trattate con crioterapia (4).

Nei casi in cui vi è un'incertezza clinica sull'invasività della lesione, o un dubbio tra tumore in situ e cSCC invasivo, l'asportazione chirurgica o una biopsia seguita da esame istologico consentono di confermare la natura non invasiva delle lesioni.

Bibliografia

1. Peris K, Fargnoli MC. Conventional treatment of actinic keratosis: an overview. *Curr Probl Dermatol.* 2015; 46:108-14.
2. Morton C, Horn M, Leman J, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006; 142:729-35.
3. Salim A, Leman JA, McColl JH, et al. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003; 148:539-43.
4. Overmark M, Koskenmies S, Pitkanen S. A retrospective study of treatment of squamous cell carcinoma in situ. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96:64-7.

Quesito 5a GRADE. In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata un'escissione con margini ≥ 4 mm rispetto < 4 mm?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio, l'escissione chirurgica con margini ≥ 4 mm dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto ad un'escissione con margini < 4 mm.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio benefico/danno:

Le indicazioni assolutamente condivise da tutte le Linee guida confermano l'importanza dell'asportazione chirurgica radicale con margini liberi. Tuttavia, non sono disponibili studi clinici che individuino quali siano le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, e pertanto non vi sono indicazioni omogenee a tal riguardo. I margini liberi da malattia di asportazione chirurgica devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività sulla base dei parametri clinico-patologici. Le Linee guida americane NCCN basano le loro raccomandazioni sui risultati di uno studio prospettico americano, Brodland e Zitelli 1992 (1). I dati riportati evidenziano come per carcinomi spinocellulari low-risk ben circoscritti e di diametro inferiore a 2 cm, un'asportazione a 4 mm dai margini clinici della lesione determini una rimozione completa della neoplasia in più del 95% dei casi. Per lesioni sempre low-risk ma di dimensioni superiori a 2 cm, i margini indicati per garantire l'asportazione istologicamente completa della neoplasia sono di 6 mm. Le Linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano un margine minimo standardizzato di 5 mm per carcinomi a basso rischio, cioè tumori con spessore verticale < 6 mm e nessun fattore di rischio; Stratigos et al. 2020 (2). L'effettuazione di asportazioni con margini liberi maggiori potrebbe determinare inevitabilmente una maggiore incidenza di complicanze relative al trattamento, quali esiti chirurgici, cicatrice, dolore e sanguinamento.

È stato valutato che il quesito rappresenta un problema, che non vi è rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sulla equità e che l'intervento è sicuramente accettabile da tutte le parti. La raccomandazione globale è stata a favore dell'intervento.

Implicazioni per le ricerche future: Definire studi prospettici eventualmente randomizzati che valutino l'outcome di pazienti operati con differenti margini liberi.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(2 Pt 1):241-8.
2. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer.* 2020; 128:83-102.

Quesito 5b GRADE. In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata un'escissione con margini ≥ 6 mm rispetto < 6 mm?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio l'escissione chirurgica con margini ≥ 6 mm può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto ad un'escissione con margini < 6 mm.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Le indicazioni assolutamente condivise da tutte le Linee guida confermano l'importanza dell'asportazione chirurgica radicale con margini liberi. Tuttavia, non sono disponibili studi clinici che individuino quali siano le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, e pertanto non vi sono indicazioni omogenee a tal riguardo. I margini liberi da malattia di asportazione chirurgica devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività in base ai parametri clinico-patologici.

Le Linee guida americane NCCN basano le loro raccomandazioni sui risultati di uno studio prospettico americano, Brodland e Zitelli 1992 (1). Per lesioni di dimensioni superiori a 2 cm, i margini indicati per garantire l'asportazione istologicamente completa della neoplasia sono di 6 mm. Per carcinomi squamocellulari in sedi high-risk (cuoio capelluto, orecchie, palpebre, naso, labbra) o con altre caratteristiche high-risk (grading istologico maggiore o uguale a 2, invasione del tessuto sottocutaneo), lesioni con diametro rispettivamente inferiore a 1 cm, da 1 cm fino a 1,9 cm o superiore a 2 cm dovrebbero richiedere margini liberi rispettivamente di 4 mm, 6 mm e 9 mm. Le Linee guida della società tedesca di dermatologia indicano per carcinomi spinocellulari di oltre 2 cm di diametro, o per lesioni di spessore superiore a 6 mm, o con altre caratteristiche prognostiche ad alto rischio (scarsa differenziazione cellulare, tumore ricorrente, invasione peri-neurale, estensione in profondità nello strato sottocutaneo e/o localizzazione su orecchio o labbro), la necessità di un margine libero di almeno 6 mm per consentire il 95% di risposta completa a 5 anni; Breuninger et al. 2013 (2).

Le Linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano per tumori con spessore < 6 mm ma con caratteristiche ad alto rischio (istologicamente indifferenziati, invasione peri-neurale, tumori ricorrenti) e per tumori con spessore istologico verticale > 6 mm, un margine libero di 6-10 mm; Stratigos et al. 2020 (3). L'effettuazione di asportazioni con margini liberi maggiori potrebbe determinare inevitabilmente una maggiore incidenza di complicanze relative al trattamento, quali esiti chirurgici, cicatrice, dolore e sanguinamento.

È stato valutato che il quesito rappresenta un problema, che non vi è rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sull'equità e che l'intervento è sicuramente accettabile da tutte le parti. La raccomandazione globale è stata a favore dell'intervento.

Implicazioni per le ricerche future: Definire studi prospettici eventualmente randomizzati che valutino l'outcome di pazienti operati con differenti margini liberi.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992; 27(2 Pt 1):241-8.
2. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, et al. Brief S2k guidelines -- cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013; 11(Suppl 3):37-45, 39-47.
3. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. *Eur J Cancer.* 2020; 128:83-102.

Quesito 6 GRADE. Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?

RACCOMANDAZIONE: In una popolazione con carcinoma squamocellulare ad alto rischio o recidivante, la tecnica di Mohs può essere presa in considerazione rispetto all'escissione semplice.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Dalla letteratura presente sono stati presi in considerazione 5 studi monocentrici retrospettivi di cui abbiamo analizzato i dati. Lo studio del 2008 di Brantsch et al. (1) ha analizzato 615 pazienti con carcinoma squamocellulare trattato con chirurgia tradizionale in un periodo di 10 anni, con un follow-up mediano di 43 mesi (range 1-163 mesi). Lo studio del 2002 di Cherpelis et al. (2) ha preso in analisi 200 casi di cSCC trattati con tecnica di Mohs (MMS) dal 1988 al 1998, con un follow-up tra 6 mesi e 10 anni. Lo studio di Pugliano-Mauro e Goldman 2010 (3) comprendeva 260 high risk cSCC trattati con MMS, con un follow-up medio di 3,9 anni, comprendenti lesioni neoplastiche della zona H del volto, tumori maggiori di 2 cm o a rapida crescita o con coinvolgimento peri-neurale e lesioni insorte in pazienti immunosoppressi. Di queste lesioni, 231 (89%) erano lesioni primitive, 29 (11%) recidive, il 20% dei pazienti era immunodepresso. Lo studio di Vuyk e Lohuis 2001 (4) riporta l'esperienza di un singolo chirurgo su 56 cSCC trattati con MMS in un periodo di 8 anni, con un follow-up medio di 33 mesi (range 1-99); di questi 3 (5%) erano lesioni recidivanti. Lo studio di Silapunt et al. 2005 (5) ha valutato 144 cSCC in 117 pazienti con localizzazione all'orecchio trattati con MMS, con un follow-up telefonico medio di 34,6 mesi (range 7-67), di questi casi solo 122 sono stati sottoposti a follow-up, i restanti non sono risultati raggiungibili.

Il nostro obiettivo è stato il confronto tra chirurgia di Mohs ed escissione standard nel trattamento del carcinoma squamocellulare in una popolazione ad alto rischio o con carcinoma squamocellulare recidivante, basandoci sull'analisi di multipli outcome di beneficio (essenziali: percentuale di recidiva locale, numero di re-interventi, percentuale di metastasi) e di danno (essenziali: outcome cicatriziali; importanti: infezioni, sanguinamento).

Il confronto tra chirurgia tradizionale e di Mohs risulta probabilmente una priorità, considerata l'incidenza di 356 casi su 100.000 uomini caucasici (1). Gli outcome desiderabili hanno importanza ridotta, risulta un tasso di recidiva locale del 2,7% sulla popolazione di 1045 individui raccolta da 4 studi osservazionali (1, 3-5), mentre il tasso di metastasi a distanza risulta del 12,4% su una popolazione di 460 pazienti raccolta da 3 studi osservazionali (1-3). In nessuno studio sono riportati gli outcome desiderabili di re-escissione e quelli non desiderabili (risultati cicatriziali, infezioni e sanguinamento).

A riguardo della percezione della popolazione dell'importanza degli outcome non c'è importante incertezza o variabilità, non è presente una valutazione di questo aspetto negli studi presi in analisi; inoltre non risulta valutabile se il bilancio tra risultati desiderabili e non desiderabili favorisca l'una o l'altra tecnica per la mancanza di studi su questo argomento. La tecnica di Mohs molto probabilmente è più costosa rispetto alla chirurgia tradizionale in quanto, nonostante l'assenza di studi di farmacoeconomia che confrontino le due tecniche, la MMS coinvolge un maggior numero di figure professionali e un maggior numero di ore di attività chirurgica (4). Non risultano presenti studi che abbiano analizzato le risorse richieste, né che considerino se il bilancio costo-efficacia favorisca una tecnica rispetto all'altra.

L'equità della tecnica di Mohs probabilmente risulta ridotta perché i costi elevati e la richiesta di personale specializzato impedirebbero una capillare e uniforme distribuzione sul territorio nazionale.

La tecnica di Mohs, rispetto alla chirurgia tradizionale, potrebbe essere considerata più o meno importante a seconda delle figure coinvolte nel processo prese in considerazione, per cui potrebbe essere considerata non sostenibile economicamente nonostante la sua eventuale superiorità, ancora da dimostrare. La tecnica di Mohs risulta quindi probabilmente poco implementabile per i motivi suddetti.

Il paziente high-risk o con carcinoma squamocellulare recidivante potrebbe essere sottoposto a trattamento con tecnica di Mohs vera (MMS: Mohs micrographic surgery) qualora la stessa avvenga in centri specializzati e competenti.

Implicazioni per le ricerche future: È emersa la necessità di effettuare studi clinici caso-controllo randomizzati tra tecnica chirurgica tradizionale e di Mohs; inoltre al momento non è presente una rete di centri di riferimento per la chirurgia di Mohs vera, si auspica la creazione di una rete di centri di eccellenza per chirurgia di Mohs (MMS) in modo da poter ricavare una casistica di confronto con la chirurgia standard.

Qualità delle prove

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

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in accordo con la checklist NICE per le serie di casi. Gli studi sono stati considerati ad alto rischio di bias in quanto tutti, tranne Brantsch et al., sono retrospettivi e monocentrici; inoltre non riportano un esplicito rimando alla consecutività dei pazienti inclusi. Ad eccezione di Pugliano-Mauro e Goldman, gli studi non comprendono esclusivamente una popolazione ad alto rischio o con recidive, ciò determina dei limiti di diretta trasferibilità dei risultati dalla popolazione degli studi alla popolazione del quesito clinico formulato dal panel.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2008; 9(8):713-20.
2. Cherpelis BS, Marcusen C, Lang PG. Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatol Surg.* 2002; 28(3):268-73.
3. Pugliano-Mauro M, Goldman G. Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2010; 36(10):1544-53.
4. Vuyk HD, Lohuis PJ. Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clin Otolaryngol Allied Scie.* 2001; 26(4):265-73.
5. Silapunt S, Peterson SR, Goldberg LH. Squamous cell carcinoma of the auricle and Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2005; 31(11 Pt 1):1423-7.

Quesito 7a GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile l'asportazione chirurgica con margini liberi può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla radioterapia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Non esistono studi randomizzati che confrontino la chirurgia con la radioterapia, in letteratura sono disponibili esclusivamente case series di pazienti trattati con l'una o l'altra metodica.

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive e la relapse-free survival; gli outcome di danno invece da un lato le complicanze e gli esiti chirurgici, dall'altro l'incidenza di radiodermite. Sono stati analizzati 4 studi osservazionali (1-4) su un totale di 395 casi di carcinoma squamocellulare cutaneo; la percentuale di recidive dopo chirurgia è risultata pari a 3,5%, le complicanze chirurgiche invece risultavano dell'8,7% (41 su 469 pazienti).

Il bilancio degli effetti in termini di beneficio/danno è stato indicato come probabilmente a favore dell'intervento (chirurgia).

È stato valutato come sicuramente il quesito rappresenta un problema clinico, che gli effetti positivi anticipati sono moderati mentre non sono noti gli effetti negativi; vi è probabilmente importante incertezza o variabilità rispetto alla valutazione degli outcome; per quanto riguarda l'equità è stato valutato come probabilmente non vi sia impatto, e che l'intervento sia accettabile a livello di stakeholder.

Nota: In uno studio osservazionale di radioterapia (Barysch et al. 2012) (4), su un totale di 180 pazienti con carcinoma spinocellulare high-risk, la percentuale di relapse-free survival a 10 anni è invece risultata dell'80,6% (35 recidive su 180). La percentuale di recidive dopo un follow-up medio di 4,9 anni è stata valutata in 2 studi osservazionali pari all'8,1%. Negli stessi lavori non erano invece disponibili dati sugli effetti collaterali della radioterapia (4-5).

Implicazioni per le ricerche future: Pur in assenza di studi randomizzati, i dati che provengono dalle case series attualmente disponibili evidenziano un beneficio della chirurgia rispetto alla radioterapia. Si dovrebbe tuttavia valutare quali potrebbero essere le tipologie di carcinoma spinocellulare che per sede, dimensioni o caratteristiche del paziente potrebbero beneficiare di un trattamento chirurgia+radioterapia integrato o in cui eventualmente preferire il trattamento radioterapico di prima linea.

Qualità delle prove

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

Non esistono studi di confronto tra chirurgia e radioterapia, ma solo casistiche che analizzano l'uno o l'altro dei trattamenti; inoltre negli studi sono stati inclusi carcinomi sia baso- che spinocellulari (limite di diretta trasferibilità dei risultati).

Il rischio di bias per i lavori che riportavano casistiche chirurgiche è stato valutato come serio/molto serio in quanto si tratta di studi retrospettivi senza una stratificazione degli outcome, e inoltre uno dei due riportava dati sia su cSCC che su BCC. Inoltre, rischi di indirectness e imprecision sono stati giudicati analogamente come seri/molto seri per il basso numero di eventi, per l'assenza di gruppo di confronto e per l'analisi associata di BCC e cSCC. Inoltre, gli outcome di danno chirurgici suggeriti dal panel (infezioni, sanguinamento, esiti cicatriziali) non erano riportati dai lavori che invece riportavano ectropion, trichiasis, lagophtalmus, ptosis, failed graft.

Il rischio di bias per i lavori che riportavano le casistiche di pazienti trattati con radioterapia è stato giudicato come serio per entrambi, in considerazione del fatto che si trattava di studi retrospettivi osservazionali senza gruppo di confronto, che nei criteri di inclusione non era scritto chiaramente che si trattava di pazienti consecutivi, e che non era presente una stratificazione degli outcome. I rischi di indirectness e imprecision sono stati valutati come seri per l'assenza di gruppo di confronto e per il basso numero di eventi.

Per quanto riguarda i lavori di chirurgia, erano tutti studi retrospettivi, senza stratificazione degli outcome, le complicazioni chirurgiche riportate nei paper non corrispondevano a quelle indicate dal panel e inoltre i dati riguardanti le complicanze chirurgiche non distinguevano tra carcinomi baso- e spinocellulari.

Per quanto riguarda i lavori di radioterapia, per entrambi la valutazione attraverso la NICE checklist determinava un punteggio di 3/8. Entrambi i lavori sono retrospettivi e monocentrici; per il lavoro di Abbatucci et al. 1989 i pazienti non erano inseriti consecutivamente e gli outcome non erano stratificati; per il lavoro di Barysch et al. 2012 i criteri di inclusione non erano riportati con chiarezza e non era chiaramente riportato che i pazienti erano reclutati consecutivamente.

In generale, il basso numero di eventi rende i risultati imprecisi.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Baker NJ, Webb A, Macpherson D. Surgical management of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001; 39:87-90.
2. Griffiths RW, Feeley K, Suvarna S. Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasive squamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 years follow-up study after conventional excisional surgery. Br J Plastic Surg. 2002; 55:287-92.
3. Nemet AY, Deckel Y, Martin PA, et al. Management of periocular basal and squamous cell carcinoma: a series of 485 cases. Am J Ophtalmol. 2006; 142:293-7.
4. Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, et al. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. Dermatology. 2012; 224(1):59-65.
5. Abbatucci JS, Boulier N, Laforge T, et al. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. Radiother Oncol. 1989; 14(2):113-9.

Quesito 7b GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile l'asportazione chirurgica con margini liberi può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla cauterizzazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Non esistono studi randomizzati che confrontino la chirurgia con la diatermocoagulazione/cauterizzazione. È disponibile un solo studio osservazionale retrospettivo pubblicato nel 2002 da Werlinger et al. (1) che confronta l'asportazione chirurgica rispetto al curettage e alla diatermocoagulazione in una coorte di 268 pazienti con carcinoma cutaneo baso- o spinocellulare, di cui 110 con asportazione chirurgica e 158 con curettage e diatermocoagulazione. Si trattava di tumori di piccole dimensioni (diametro mediano 7 mm) e solo 76 spinocellulari. Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive e la relapse-free survival, gli outcome di danno invece le complicanze e gli esiti delle differenti metodiche. I risultati dello studio non documentano significative differenze di recidive tra i due metodi, sebbene lo studio sia gravato da un rischio di bias molto alto in considerazione della natura retrospettiva, dell'assenza di stratificazione e per l'elevato numero di pazienti persi al follow-up (8 nel gruppo chirurgia e 32 nel gruppo trattato con curettage e diatermocoagulazione). Analizzando tuttavia solo il gruppo di pazienti con carcinoma spinocellulare, la percentuale di recidive per i pazienti di cui era disponibile il follow-up risultava di 0 su 20 (0,0%) per i pazienti trattati con chirurgia e di 2 su 56 (3,6%) per i pazienti trattati con le altre metodiche. Per questo studio, i rischi di inconsistency e imprecisione sono stati valutati come non seri, mentre sono stati valutati come seri i rischi di imprecisione per il basso numero di eventi. La qualità delle evidenze risulta bassa, il panel tuttavia ha valutato molto rilevante questo problema e ha considerato come non vi siano incertezze rispetto alla sua valutazione, non siano necessari particolari costi aggiuntivi né vi siano problemi riguardo all'equità.

Note

Nei pazienti in cui il carcinoma spinocellulare insorge su cheratosi attiniche multiple o su aree con tumori multipli in situ, si possono utilizzare varie modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o MAL) oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3,75%; diclofenac gel 3%; ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g) come riportato dalle linee guida EDF (Stochfleet 2006) sulla cheratosi attinica ed EDF/EADO/EORTC sul carcinoma spinocellulare (2).

Implicazioni per le ricerche future: La definitiva interpretazione clinico-patologica della cheratosi attinica potrà determinare la stesura di protocolli di terapia che considerino il carcinoma spinocellulare che insorge su cheratosi attinica a sé stante per valutarne le strategie di trattamento più adeguate.

Qualità delle prove

La qualità delle prove è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:
La qualità dello studio analizzato è stata valutata in accordo alla NICE checklist per le serie di casi. Lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias per la natura retrospettiva e per l'assenza di controllo di possibili fattori confondenti. Il basso numero di eventi rende inoltre i risultati imprecisi.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Werlinger KD, Upton G, Moore AY. Recurrence rates of primary nonmelanoma skin cancers treated by surgical excision compared to electrodesiccation-curettage in a private dermatological practice. *Dermatol Surg.* 2002; 28(12):1138-42; discussion 1142.
2. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015; 51(14):1989-2007.

QUESITO 7c GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla crioterapia?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile, l'asportazione chirurgica con margini liberi può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla crioterapia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

L'asportazione chirurgica è il trattamento di scelta in quanto consente di confermare istologicamente il tipo di tumore e valutare i margini di resezione. La chirurgia è raramente controindicata, anche in pazienti anziani o in casi di tumori difficili da trattare per le ampie dimensioni e localizzazioni anatomiche con potenziali conseguenze funzionali e cosmetiche, se questi pazienti vengono gestiti adeguatamente da personale esperto. La chirurgia è generalmente preferibile ad altre opzioni terapeutiche distruttive o topiche, poiché il fallimento di queste tecniche di solito comporta comunque il ricorso alla chirurgia.

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive e la relapse-free survival, gli outcome di danno invece le complicanze e gli esiti delle differenti metodiche.

Non ci sono dati in letteratura che confrontino le due metodiche. Lo studio retrospettivo osservazionale di Nordin e Stenquist 2002 (1) riporta i dati sul trattamento mediante curettage e successiva crio-chirurgia di 100 casi di non melanoma skin cancer localizzati a livello del padiglione auricolare (in maggior parte carcinomi basocellulari, solo 13 squamocellulari invasivi e 6 in situ), riportando solo 1 recidiva in 76 casi seguiti nel tempo. In uno studio prospettico su 100 casi di non melanoma skin cancer superficiali e non localizzati al viso, di cui 11 carcinomi squamocellulari in situ e 6 invasivi trattati con la medesima metodica (curettage + crio-chirurgia), in nessun caso era evidente una recidiva ad un follow-up ad un anno.

Non sono disponibili dati che confrontino gli outcome differenti di danno tra le due procedure.

La qualità delle evidenze risulta bassa, il panel tuttavia ha valutato molto rilevante questo problema e ha considerato come non vi siano incertezze rispetto alla sua valutazione, non siano necessari particolari costi aggiuntivi né vi siano problemi riguardo all'equità.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio beneficio/danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future: La definitiva interpretazione clinico-patologica della cheratosi attinica potrà determinare la stesura di protocolli di terapia che considerino il carcinoma spinocellulare che insorge su cheratosi attinica a sé stante per valutarne le strategie di trattamento più adeguate.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. J Laryngol Otol. 2002; 116(11):893-8.

Quesito 8 GRADE. In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato è raccomandabile l'uso della radioterapia adiuvante rispetto a nessun trattamento?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato, l'uso della radioterapia adiuvante può essere preso in considerazione rispetto a nessun trattamento.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Dopo aver esaminato con attenzione il quesito e dopo aver condotto una revisione sistematica della letteratura, il gruppo di lavoro è arrivato alla conclusione che la raccomandazione proposta nelle Linee guida ASTRO (1) risponde al quesito di interesse ed i suoi contenuti sono applicabili al contesto italiano. Inoltre, la Linea guida ASTRO risulta essere di ottima qualità secondo la valutazione AGREE II. Per questi motivi, il panel ha deciso di operare l'adoption della Linea guida ASTRO, che si riporta in allegato. In particolare, l'adoption si riferisce alla Key Question 2, punti 1 (invasione perineurale clinicamente o radiologicamente evidente), 3 (SCC cutaneo operato dopo precedente resezione con margini indenni), 4 (tumori T3 e T4 secondo la stadiazione AJCC VIII edizione) e 5 (SCC cutaneo desmoplastico o infiltrativo in un contesto di immunosoppressione cronica).

Implicazioni per le ricerche future: Ottimizzare la stratificazione del rischio e, quindi, la selezione dei pazienti che può beneficiare del trattamento radioterapico adiuvante.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Likhacheva A, Awan M, Barker CA, et al. Definitive and postoperative radiation therapy for basal and squamous cell cancers of the skin: executive summary of an American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2020; 10(1):8-20.

Quesito 9 GRADE. La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

RACCOMANDAZIONE: La biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio rispetto al solo follow-up.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio benefico/danno:

Nello studio di Maruyama et al. 2017 (1), basato su un disegno osservazionale monocentrico retrospettivo su una coorte di 169 pazienti trattati che tra il 2004 e il 2015 sono stati sottoposti a follow-up di almeno 6 mesi (follow-up medio di 31,4 mesi), 49 pazienti sono stati sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, mentre 120 no. Sono stati inclusi pazienti con neoplasie più avanzate del tumore in situ e senza metastasi alla prima visita.

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive, la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival; gli outcome di danno le complicanze chirurgiche della biopsia del linfonodo sentinella.

La sopravvivenza libera da malattia risulta avere un rischio dell'11% con il solo follow-up, mentre con la biopsia del linfonodo sentinella risulta essere del 6% (da 2 a 21), da cui deriva un rischio relativo (RR) di 0,55 (da 0,1 a 1,85); di conseguenza risulta che si presentano 5 recidive di malattia in meno ogni 100 pazienti sottoposti a BLS, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 9 pazienti in meno a 10 pazienti in più.

Per quanto riguarda la sopravvivenza totale (OS) non risultano differenze riportate tra la popolazione sottoposta a solo follow-up e i pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella. Per quanto riguarda gli outcome di danno, sono riportati 3 casi di complicanze chirurgiche: un caso di linfangite batterica in un uomo di 77 anni, un caso di linforrea in un uomo di 49 anni e un caso di emorragia post-operatoria, tutte trattate con successo.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Gli effetti indesiderabili sono stati considerati piccoli a fronte però di effetti desiderabili irrilevanti, per cui il bilancio degli effetti tra outcome desiderabili e non desiderabili probabilmente favorisce il solo follow-up rispetto alla biopsia del linfonodo sentinella. La procedura risulterebbe facilmente implementabile, considerato che è già in atto per altri tipi di neoplasia e

viene svolta anche in centri non di primo livello, di conseguenza la distribuzione risulterebbe capillare già *ab initio* e permetterebbe alle strutture di implementare questa tecnica senza costi eccessivamente elevati o difficoltà tecnico-logistiche insormontabili.

Implicazioni per le ricerche future: Nella letteratura presa in analisi non si è riscontrata la presenza di trial clinici randomizzati riguardanti questo trattamento, si auspica quindi che sia possibile effettuare questo tipo di studio per un confronto con significatività statistica elevata tra BLS e follow-up. Sarebbe necessario differenziare l'analisi di questa tecnica dividendo la popolazione tra high-risk e low-risk.

Qualità delle prove

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

La qualità dello studio è stata valutata in accordo alla Newcastle checklist. Lo studio è stato giudicato ad alto rischio di bias soprattutto per lo scarso e inappropriato reporting. La popolazione in studio non era suddivisa in alto e basso rischio, ciò rende i risultati dello studio non direttamente trasferibili alla popolazione del quesito clinico formulato dal panel (indirectness). Overall survival e relapse-free survival, due outcome selezionati e votati dal panel, non erano outcome dello studio; nell'Appendice 1 sono riportati disease specific survival e regional lymph node metastasis utilizzati come due proxy dei precedenti, ma la qualità delle evidenze è stata ulteriormente abbassata per indirectness.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Maruyama H, Tanaka R, Fujisawa Y, et al. Availability of sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma. J Dermatol. 2017; 44(4):431-7.

Quesito 10 GRADE. La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

RACCOMANDAZIONE: La linfadenectomia profilattica non dovrebbe essere presa in considerazione nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Dalla letteratura presa in analisi non sono emersi studi che rispondono a questa tematica, il panel ha quindi proceduto a formulare una raccomandazione basata sulla propria esperienza clinica. Si è concluso che non è consigliabile eseguire la linfadenectomia profilattica nella popolazione ad alto rischio affetta da carcinoma squamocellulare. La linfadenectomia profilattica non risulta raccomandabile anche per gli effetti collaterali che può causare, come il linfedema, l'infezione del sito chirurgico e le parestesie regionali.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio beneficio/danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	0	8	0	0	8

Implicazioni per le ricerche future: Esplorare la possibilità di disegnare studi che permettano di valutare la tecnica con dati statisticamente significativi, con eventuale classificazione del rischio di metastasi nella popolazione.

Qualità globale delle prove: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

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

6. Terapia medica, stadiazione e follow-up

La prognosi dei pazienti con cSCC è generalmente buona, con una percentuale di guarigione a 5 anni superiore al 90%. Su un totale di più di 900 pazienti affetti da carcinoma spinocellulare seguiti in un singolo centro con follow-up per circa 10 anni, il 4,6% dei casi ha sviluppato una recidiva; metastasi linfonodali sono state riscontrate nel 3,7% dei casi, mentre il 2,1% dei pazienti sono deceduti per progressione di malattia. In pazienti affetti da >10 cSCC le recidive locali e le metastasi linfonodali hanno tassi di incidenza rispettivamente del 37% e del 26%, mentre sono del 3% e del 2% in pazienti con un solo cSCC. Nella maggior parte dei pazienti, il rischio di metastasi è basso, inferiore al 5% dopo 5 anni di follow-up. Circa l'85% delle metastasi coinvolge i linfonodi locoregionali, mentre le metastasi a distanza si localizzano più frequentemente in polmoni, fegato, cervello, cute e ossa.

Non ci sono raccomandazioni definitive sull'impiego di procedure di stadiazione strumentale dopo l'asportazione di un carcinoma spinocellulare confermato istologicamente. Le Linee guida del NCCN suggeriscono di effettuare indagini strumentali per tumori che si presentino con interessamento profondo osseo o dei tessuti molli, o invasione peri-neurale. Inoltre, ad eccezione del suggerito impiego della RMN in presenza di interessamento peri-neurale, non vi sono indicazioni su quale specifica tipologia di indagine strumentale debba essere impiegata. In base alle Linee guida EDF/EADO/EORTC, nei casi di cSCC ad alto rischio (diametro >2 cm, tumori infiltranti in profondità, aggressività istologica, coinvolgimento peri-neurale, tumori ricorrenti e localizzazione sul labbro o sull'orecchio) deve essere effettuata un'ecografia linfonodale ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per ulteriori 3 anni e successivamente ogni anno.

Il carcinoma squamocellulare della cute operato rappresenta una categoria molto eterogenea di malattia. Al suo interno, la definizione di "alto rischio" viene offerta per individuare un gruppo di pazienti con un rischio maggiore di ricaduta locoregionale o a distanza. Tale gruppo, nei pazienti con malattia della cute del distretto testa-collo, viene definito per la presenza di linfonodi intraparotidei o per la presenza di linfonodi cervicali legati ad un primitivo cutaneo che abbiano una o più delle seguenti caratteristiche: presenza di 2 o più linfonodi, dimensioni >3 cm o estensione extra-capsulare di malattia. L'alto rischio viene altresì determinato sul tumore primario, quando abbia dimensioni maggiori di 5 cm (T3) o caratteristiche di invasione dei tessuti vicini tali

da determinare uno stadio T4. Per questa tipologia di pazienti viene suggerito un trattamento radiante post-operatorio.

Il carcinoma squamoso della cute viene sottoposto nella massima parte a chirurgia, ma esistono condizioni, per lo più legate a ennesime recidive di malattia, in cui non vi sono opportunità chirurgiche per l'impossibilità di ottenere la radicalità desiderata. In tali situazioni, il ricorso a terapia radiante può permettere un controllo di malattia. Trattandosi di malattie spesso recidivate, con stadi avanzati e pertanto ad alto rischio di ripresa locoregionale o disseminazione a distanza, è legittima la domanda se un trattamento radiosensibilizzante possa essere di beneficio. Il vantaggio presunto viene spesso mutuato dai risultati ottenuti nei carcinomi squamosi del distretto testa-collo ad origine mucosa, dove la chemioterapia con platinante o il trattamento con anticorpo anti-EGFR ha dimostrato in studi randomizzati un miglioramento complessivo della prognosi (sia come controllo di malattia, sia come overall survival) rispetto alla sola RT.

Il carcinoma squamocellulare della cute, in fase recidiva non suscettibile di approccio chirurgico o radioterapico con finalità curative, rappresenta spesso un dilemma per il clinico. Da un lato, infatti, la patologia mostra evidenti problematiche cliniche dovute alla recidiva, spesso complicata da infezioni, sanguinamento o dolore, dall'altra il paziente presenta spesso situazioni cliniche di comorbidità, tossicità da precedenti trattamenti, problematiche relative all'età che possono ostacolare il percorso terapeutico con chemioterapia. Per questa fragilità intrinseca al paziente con questa tipologia di malattia, accentuata dalle complicità che la patologia stessa crea, vengono spesso attivati, sin dall'inizio delle cure, percorsi di cure simultanee. In tal senso, il quesito principale clinico è relativo alla possibilità di effettuare trattamenti oncologici sistemici accanto alla best supportive care già in atto. La letteratura a tale riguardo è relativamente scarsa. Una possibile alternativa al trattamento sistemico chemioterapico, che spesso può risultare difficile per comorbidità o fragilità del paziente, potrà essere rappresentata dal trattamento immunoterapico. I primi dati su un campione relativamente limitato di pazienti sono particolarmente incoraggianti e potranno rappresentare un cambiamento dell'approccio terapeutico a pazienti in questa fase di malattia.

Quesito 11 GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra-cutanee di malattia?

RACCOMANDAZIONE: Alla prima diagnosi di carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, l'esecuzione di una stadiazione strumentale può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione per la ricerca di localizzazioni extra-cutanee di malattia.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive extra-cutanee, la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival; gli outcome di danno sono stati le complicanze legate alle procedure radiologiche.

Lo studio osservazionale di Ruiz et al. 2017 (1) ha analizzato una coorte di pazienti stadio T2B o T3. Di questi, 45 avevano effettuato procedure di stadiazione (per 48 carcinomi squamocellulari) in associazione alla prima diagnosi e 53 pazienti invece non avevano effettuato tali procedure. L'esame più frequentemente utilizzato era la TC. Il 65% delle procedure radiologiche evidenziava un risultato alterato, e nel 33% dei casi la procedura radiologica aveva determinato una modificazione nella condotta clinica.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il bilancio degli effetti tra outcome desiderabili e non desiderabili favorisce l'esecuzione di procedure di stadiazione rispetto a nessuna stadiazione. L'intervento raccomandato risulta facilmente implementabile, considerato che è già in atto per altri tipi di neoplasia e viene svolto anche in centri non di primo livello, di conseguenza la distribuzione risulterebbe capillare già *ab initio* e permetterebbe alle strutture di implementare questa tecnica senza costi eccessivamente elevati o difficoltà tecnico-logistiche insormontabili.

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe auspicabile una definizione delle indicazioni per la stadiazione strumentale alla diagnosi considerando le differenti entità clinico-patologiche di carcinoma spinocellulare e gli outcome ad esse connessi. È inoltre utile definire la tipologia di esami strumentali richiesti, di primo e secondo livello.

Qualità delle prove

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

La qualità dello studio incluso è stata valutata attraverso la Newcastle Ottawa scale e lo studio è stato giudicato a basso rischio di bias, nonostante non ci sia un chiaro riferimento all'utilizzo del cieco per la valutazione degli outcome. Il basso numero di eventi ha reso imprecisi i risultati.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, et al. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76(2):217-25.

Quesito 12 GRADE. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, l'esecuzione di indagini strumentali di follow-up può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive extra-cutanee, la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival. Gli outcome di danno sono stati le complicanze legate alle procedure radiologiche.

Lo studio osservazionale di Ruiz et al. 2017 (1) ha analizzato una coorte di pazienti stadio T2B o T3: di questi, 45 pazienti erano stati sottoposti a procedure di stadiazione (per 48 carcinomi squamocellulari) in associazione alla prima diagnosi e 53 invece non avevano effettuato tali procedure. L'esame più frequentemente utilizzato era la TC. Il 65% delle procedure radiologiche evidenziava un risultato alterato e nel 33% dei casi la procedura radiologica aveva determinato una modificazione nella condotta clinica. Per quanto riguarda i dati nel follow-up, la percentuale di metastasi linfonodali riscontrate era maggiore nel gruppo che non effettuava stadiazione strumentale. La mortalità nei due gruppi risultava statisticamente differente, con 19 su 45 pazienti morti nel gruppo con stadiazione strumentale (42,2%) e 32 su 53 (60,4%) nel gruppo senza procedure strumentali (RR=0,70; range 0,47-1,05).

Il bilancio beneficio/danno è stato valutato come probabilmente favorente l'intervento in base ai dati disponibili, in particolare per l'identificazione di lesioni linfonodali. Il panel ha valutato come il problema risulti una priorità in ambito clinico, e che non presenti impatto sull'equità vista la possibilità garantita in ogni centro sul territorio italiano di effettuare indagini clinico-strumentali; di conseguenza anche la fattibilità di tale intervento è sostanzialmente garantita, così come l'eventuale accettabilità da parte dei soggetti e delle strutture coinvolti.

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe auspicabile una definizione delle indicazioni per il follow-up clinico-strumentale, considerando le differenti entità clinico-patologiche di carcinoma squamocellulare cutaneo e gli outcome ad esse connessi. È inoltre auspicabile la definizione della tempistica di visite ed esami e della tipologia di esami radiologici di primo e secondo livello.

Qualità delle prove

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

La qualità dello studio incluso è stata valutata attraverso la Newcastle Ottawa scale e lo studio è stato giudicato a basso rischio di bias, nonostante non ci sia un chiaro riferimento all'utilizzo del cieco per la valutazione degli outcome. Il basso numero di eventi ha reso imprecisi i risultati.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, et al. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. J Am Acad Dermatol. 2017; 76(2):217-25.

Quesito 13 GRADE. In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico post-operatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori all'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto alla radioterapia esclusiva?

RACCOMANDAZIONE: La chemioterapia concomitante alla radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute operato, ad alto rischio.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival. Gli outcome di danno sono stati le tossicità incrementali dovute al trattamento e il peggioramento della qualità di vita.

Il trattamento con carboplatino radiosensibilizzante è stato studiato in un trial randomizzato pubblicato nel 2018 da Porceddu et al. (1). L'obiettivo principale era la valutazione di un incremento del controllo di malattia locoregionale. Sono stati randomizzati 321 pazienti, solo con malattia cutanea nel distretto testa-collo. Lo studio non ha dimostrato un vantaggio nell'endpoint principale (Freedom From Loco-Regional Relapse – FFLRR), così come nei secondari di disease-free survival (HR 0,85 [IC95% 0,55-1,29]) e overall survival (HR 0,95; IC95% 0,58-1,57) e nella qualità di vita. La FFLRR a 2 e 5 anni è stata dell'88% (IC95% 83%-93%) e dell'83% (IC95% 77%-90%) nel gruppo di sola RT, mentre dell'89% (IC95% 84%-94%) e 87% (IC95% 81%-93%; HR 0,84; IC95% 0,46-1,55; p=0,58) nel gruppo trattato con carboplatino + RT. Non si è assistito nel braccio sperimentale ad un incremento delle tossicità da radioterapia quali mucosite, disfagia e dermatite in acuto e in tardivo; sono invece apparse in acuto differenze tra i due bracci, a sfavore del gruppo trattato con chemioterapia, negli effetti collaterali stipsi, fatigue e disgeusia, oltre che, come atteso, nelle tossicità midollari legate al farmaco chemioterapico.

Globalmente, il bilancio beneficio/danno non appare a favore dell'aggiunta di un trattamento sistemico radiosensibilizzante nei soggetti ad alto rischio dopo intervento chirurgico, per la presenza di incrementate tossicità a fronte di un mancato miglioramento dei diversi parametri di outcome.

Implicazioni per le ricerche future: In considerazione del ruolo dell'immunoterapia nella malattia avanzata, l'utilizzo più precoce di questo trattamento, in setting adiuvante o concomitante, è da valutare nel contesto di trial clinici, alcuni già in corso.

Qualità delle prove

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

Alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Gli autori non forniscono sufficienti informazioni per escludere il rischio di selection bias. La popolazione in studio comprendeva esclusivamente pazienti con tumori squamocellulari del distretto testa-collo e l'efficacia della chemioterapia potrebbe essere sottostimata a causa dell'utilizzo di carboplatino e non di cisplatino, ciò rende i risultati dello studio non direttamente trasferibili al quesito clinico formulato dal panel. Inoltre, i risultati dello studio sono stati giudicati imprecisi.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. J Clin Oncol. 2018; 36(13):1275-83.

Quesito 14 GRADE. In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile l'uso di cemiplimab rispetto alla chemioterapia?

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi, l'uso di cemiplimab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla chemioterapia.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE*

Dopo aver esaminato con attenzione il quesito e aver condotto una revisione sistematica della letteratura, il gruppo di lavoro è arrivato alla conclusione che la raccomandazione proposta nelle Linee guida del NICE risponde al quesito di interesse e i suoi contenuti sono applicabili al contesto italiano. Inoltre, la Linea guida NICE risulta essere di ottima qualità secondo la valutazione AGREE II. Per questi motivi, il panel ha deciso di operare l'adoption della Linea guida NICE.

*Il panel ha deciso di esprimere una raccomandazione forte a favore dell'intervento nonostante una qualità delle evidenze molto bassa per i seguenti motivi:

- l'assenza di uno standard terapeutico per il carcinoma squamocellulare cutaneo localmente avanzato e metastatico non ha reso possibile la conduzione di studi clinici randomizzati;
- nella pratica clinica quotidiana, ad oggi non esiste una valida alternativa terapeutica all'utilizzo degli anticorpi anti-PD-1 per il trattamento di prima linea del carcinoma squamocellulare cutaneo localmente avanzato e metastatico.

Implicazioni per le ricerche future: Investigare l'utilizzo di cemiplimab nei setting adiuvante e neoadiuvante.

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (2019). Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (NICE Guideline No. 592). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592>

Quesito 15 GRADE. In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

RACCOMANDAZIONE: La chemioterapia concomitante alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute non resecabile.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Sono stati identificati solo 2 studi che hanno valutato l'impatto di una terapia medica radiosensibilizzante in questo setting di carcinoma squamocellulare ad origine cutanea (1-2). Trattasi di studi retrospettivi, con numerosità molto limitata (12 e 11 pazienti trattati in setting curativo), senza braccio di confronto e con trattamento misto, sia con platino, sia con cetuximab. La risposta di malattia oscilla tra il 58% e il 64% dei casi. Gli effetti collaterali in acuto riflettono il profilo dei farmaci quando usati insieme a RT. Pur nell'assenza di dati comparativi, valutata la prognosi di tali pazienti, il panel ritiene che possa essere preso in considerazione un trattamento sistemico in tale setting di pazienti. Gli effetti positivi desiderabili sono stati ritenuti modesti; il bilancio beneficio/danno può essere a favore del trattamento. Il panel sottolinea che la selezione del paziente a cui offrire tale trattamento è cruciale, date le condizioni di fragilità che alcuni pazienti con questa malattia presentano, per età, comorbidità o immunodepressione.

Implicazioni per le ricerche future: L'utilizzo di terapia sistemica (chemioterapia con cisplatino, terapia biologica con cetuximab o immunoterapia) andrà valutato su numeri più grandi e con attenzione al rapporto attività/effetti collaterali.

Qualità delle prove

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

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in base alla checklist NICE e gli studi sono stati giudicati ad alto rischio di bias in quanto retrospettivi, senza alcun esplicito rimando alla consecutività dei pazienti arruolati e poiché gli autori non hanno effettuato analisi prendendo in considerazione i possibili fattori confondenti. La popolazione in studio era affetta da cSCC

esclusivamente del distretto testa-collo e in Lu e Lien il 52% dei pazienti è stato sottoposto a resezione chirurgica. Per queste ragioni e per l'assenza di un braccio di confronto è stato deciso di abbassare la qualità delle evidenze di due livelli per indirectness (limiti di generalizzabilità dei risultati). Il basso numero di eventi registrati rende imprecisi i risultati ottenuti.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Lu SM, Lien WW. Concurrent radiotherapy with cetuximab or platinum-based chemotherapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(1).
2. Samstein RM, Ho A, Lee NY, et al. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer*. 2014; 2014:284582.

Quesito 16 GRADE. In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?

RACCOMANDAZIONE: La chemioterapia a base di platino può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase recidivata e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Lo studio di Guthrie et al., pubblicato nel 1990 (1), ha valutato pazienti con istologia mista (BCC e cSCC), in setting differenti (di induzione a chirurgia o radioterapia e in fase palliativa), in un numero limitato di pazienti. Nei pazienti non suscettibili di ulteriori cure, quando trattati con chemioterapia a base di platino, si è osservata una risposta di malattia in 5 su 8 pazienti trattati.

Nello studio più recente di Jarkowski et al. 2016 (2), sempre retrospettivo e relativo al periodo 2001-2011, sono stati studiati 25 pazienti con malattia recidivata e/o metastatica. Il trattamento chemioterapico prevalente è stato con cisplatino o con taxano, ma anche con farmaco targeted anti-EGFR. Le maggiori risposte si sono verificate nel trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia e nei pazienti con malattia localmente avanzata rispetto a malattia metastatica. I pazienti che ottenevano una risposta alla terapia sistemica erano quelli che avevano una prognosi di gran lunga migliore.

Note

Va aggiunto che uno studio con cetuximab (anti-EGFR), non descritto nelle presenti raccomandazioni per la mancata indicazione all'uso di tale terapia in Italia, ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico (3).

Implicazioni per le ricerche future: Valutazione della safety e attività del trattamento immunoterapico in popolazioni più numerose di pazienti con carcinomi squamosi cutanei recidivo/metastatici; valutazione analoga di combinazioni immunoterapia-chemioterapia o terapia targeted; valutazione della safety e attività in popolazioni "speciali", maggiormente rappresentate in questa tipologia di malattia, quali pazienti immunodepressi per trapianto o per terapie immunosoppressive.

Qualità delle prove

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

Il rischio di bias, valutato in accordo alla NICE checklist, è stato giudicato basso.

La qualità delle prove è stata abbassata di un livello per indirectness per l'assenza di un braccio di confronto.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Guthrie TH Jr, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatin-based chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1990; 8(2):342-6.
2. Jarkowski A, Hare R, Loud P. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2016; 39(6):545-8.
3. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2011; 29(25):3419-26.

Quesito 17. Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

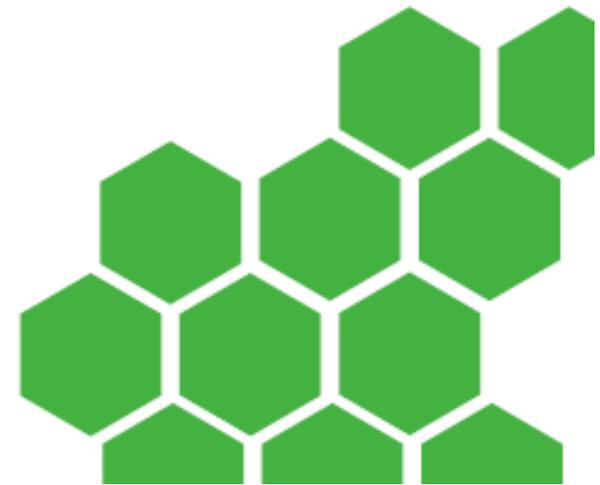
Qualità globale delle prove GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo avanzato/metastatico è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	<p>Positiva forte (ove disponibile un team di cure palliative)</p> <p>Positiva debole (ove non disponibile un team di cure palliative)</p>

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE.

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



**Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile
ed evidence to decision framework**



DOMANDA 1

Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei?

POPOLAZIONE:	Popolazione che si espone al sole
INTERVENTO:	Utilizzo di filtri solari con protezione 30-50
CONFRONTO:	Nessun intervento
ESITI PRINCIPALI:	CSCC confermati clinicamente o istologicamente; cheratosi attiniche; incidenza di CSCC
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	I tumori cutanei non-melanoma costituiscono ancora il più comune tipo di neoplasia nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Australia. Le persone ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei non-melanoma includono i soggetti immunodepressi, con anamnesi personale positiva per tumori cutanei non-melanoma, con rare sindromi genetiche ereditarie, con pregressi traumi cutanei, esposizione all'arsenico, albinismo e precedente esposizione a trattamenti con raggi ultravioletti. Pochissimi studi sono stati condotti in persone ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei non-melanoma (Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Dellit J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005414. DOI: 10.1002/14651858.CD005414.pub2.).	

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with none	Risk with sun protection				
	SCC confirmed clinically or histopathologically follow up: median 4.5 years	Study population 3 per 100	3 per 100 (2 to 5)	RR 0.88 (0.50 to 1.54)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
	Actinic or solar keratoses follow up: median 4.5 years	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	
Incidence of squamous cell carcinoma	Study population 184 per 100	100 per 100 (85 to 100) ^e	RR 0.61 (0.46 to 0.81)	47 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
<p>a. Non è chiaro se questi risultati possano essere applicabili ad una popolazione più ampia. Inoltre, il follow-up era breve e la conferma del CSCC era solo clinica e non istopatologica. Per questi motivi, abbiamo deciso di abbassare la qualità dell'evidenza di due livelli per <i>indirectness</i>.</p> <p>b. Alto rischio di <i>attrition bias</i>. Alta percentuale di pazienti persi al follow-up.</p> <p>c. Basso numero di eventi.</p> <p>d. Il numero di eventi non è stato riportato.</p> <p>e. Numero di tumori incidenti.</p>							
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
	Risk with none	Risk with sun protection						
	SCC confirmed clinically or histopathologically follow up: median 4.5 years	Study population 3 per 100	3 per 100 2 to 5	100	RR 0.88 (0.50 to 1.54)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
	Actinic or solar keratoses follow up: median 4.5 years	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	100	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}	
Incidence of squamous cell carcinoma	Study population 184 per 100	100 per 100 (85 to 100) ^e	100	RR 0.61 (0.46 to 0.81)	47 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
<p>a. Non è chiaro se questi risultati possano essere applicabili ad una popolazione più ampia. Inoltre, il follow-up era breve e la conferma del CSCC era solo clinica e non istopatologica. Per questi motivi, abbiamo deciso di abbassare la qualità dell'evidenza di due livelli per <i>indirectness</i>.</p> <p>b. Alto rischio di <i>attrition bias</i>. Alta percentuale di pazienti persi al follow-up.</p> <p>c. Basso numero di eventi.</p> <p>d. Il numero di eventi non è stato riportato.</p> <p>e. Numero di tumori incidenti.</p>								
Qualità delle prove								
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni dello studio: Non è chiaro se questi risultati possano essere applicabili ad una popolazione più ampia. Inoltre, il follow-up era breve e la conferma del CSCC era solo clinica e non istopatologica. Per questi motivi, abbiamo deciso di abbassare la qualità dell'evidenza di due livelli per <i>indirectness</i>. Alto rischio di <i>attrition bias</i>. Alta percentuale di pazienti persi al follow-up. Il numero di eventi non è stato riportato per l'outcome "cheratosi attiniche".</p>							

Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 	Nessuna evidenza trovata	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata non favorire né l'intervento né il confronto.	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
--	---------------------------------	--

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Costo efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholder.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nella popolazione che si espone al sole l'utilizzo regolare di filtri solari, rispetto al non utilizzo, può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei.

DOMANDA 3

In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?

POPOLAZIONE:

INTERVENTO:	Trattamento di chemioprevenzione
CONFRONTO:	Nessun trattamento di chemioprevenzione
ESITI PRINCIPALI:	Incidenza nuove lesioni SCC; Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide; Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti; Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi; Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib; Teratogenesi; Fotosensibilità; Dermatite irritativa; Epatotossicità - Nicotinamide; Nefrotossicità - Nicotinamide
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>I tumori cutanei non-melanoma costituiscono ancora il più comune tipo di neoplasia nel Regno Unito, negli Stati Uniti e in Australia. Le persone ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei non-melanoma includono i soggetti immunodepressi, con anamnesi personale positiva per tumori cutanei non-melanoma, con rare sindromi genetiche ereditarie, con pregressi traumi cutanei, esposizione all'arsenico, albinismo e precedente esposizione a trattamenti con raggi ultravioletti. Pochissimi studi sono stati condotti in persone ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei non-melanoma (Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Dellit J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005414. DOI: 10.1002/14651858.CD005414.pub2.).</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi 	<p>Studi inclusi:</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p>	

o Varia o Non lo so	(2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavincck 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadokia 2012).						
	(3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).						
	(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)						
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione				
	Incidenza nuove lesioni SCC	The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0	SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	
	Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi was 0	SMD 0.63 lower (1.16 lower to 0.09 lower)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a		
Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib was 0	SMD 0.41 lower (0.66 lower to 0.16 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}		
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-		

	Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
	Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
	Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
		5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				
	Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
		5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				
	<p>a. L'intervallo di confidenza incrocia la soglia tra la decisione clinica di raccomandare e non raccomandare il trattamento</p> <p>b. Elmets 2010 ha una valutazione poco chiara per <i>selection bias</i>; nello studio di Bouwes Bavink 1995 l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che avevano completato lo studio</p> <p>c. Valutazione poco chiara per <i>selection bias</i>; study labelled as randomized only</p> <p>d. Chen 2015</p>						
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Studi inclusi:

(1) Nicotinamide (Chen 2015)

(2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavincck 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadokia 2012).

(3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).

(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione				
Incidenza nuove lesioni SCC	The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0	SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi was 0	SMD 0.63 lower (1.16 lower to 0.09 lower)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib was 0	SMD 0.41 lower (0.66 lower to 0.16 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	

Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				
<p>a. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>b. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selection bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study</p> <p>c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only</p> <p>d. Chen 2015</p>						

Qualità delle prove

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ● Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità globale delle evidenze è risultata essere BASSA a causa dell'imprecisione delle stime.</p>	
--	--	--

Valori

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	

Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	Nessuna evidenza trovata	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	

Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholder.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento di chemioprevenzione può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei SCC.

DOMANDA 4A

In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?

POPOLAZIONE:	Soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo
INTERVENTO:	Follow-up dermatologico
CONFRONTO:	Nessun follow-up dermatologico
ESITI PRINCIPALI:	Diagnosi precoce di nuove lesioni; riduzione numero terapie; controllo malattia; QoL; stress; ansia; ripresa locoregionale
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	La popolazione di soggetti immunodepressi che hanno ricevuto trapianto d'organo è in continua crescita. Questa popolazione ha un rischio significativamente aumentato di ricevere una diagnosi di neoplasia cutanea, in particolare di CSCC.	

Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	Abbiamo trovato solo un'analisi retrospettiva che ha incluso 1833 pazienti trapiantati operati tra il 1996 ed il 2016, ma i pazienti con neoplasie cutanee di origine melanocitaria o con lesioni premaligne erano escluse dallo studio (Albayati 2018). Per questo motivo, nessuno degli studi screenati è stato incluso.	
Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	Abbiamo trovato solo un'analisi retrospettiva che ha incluso 1833 pazienti trapiantati operati tra il 1996 ed il 2016, ma i pazienti con neoplasie cutanee di origine melanocitaria o con lesioni premaligne erano escluse dallo studio (Albayati 2018). Per questo motivo, nessuno degli studi screenati è stato incluso.	
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ● Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Abbiamo trovato uno studio che consisteva di tre gruppi di approfondimento con pazienti con BCC e tre gruppi con pazienti con CSCC. In totale hanno partecipato 42 pazienti. In ogni gruppo venivano discussi i bisogni e le preferenze dei pazienti riguardo il trattamento ed il follow-up utilizzando una lista di argomenti predefinita:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) bisogno di ricevere tutte le informazioni importante con personalizzazione; (ii) medico che ti prende sul serio e comunica bene; (iii) breve tempo d'attesa e miglior trattamento con risultati diretti; (iv) essere visti dallo stesso dermatologo; preferenza per un dermatologo durante (v) trattamento e (vi) follow-up; (vii) un bisogno generale per un follow-up strutturato e per (viii) una visita completa del corpo durante il follow-up. <p>Riguardo al follow-up dermatologico, questo studio ha osservato che i pazienti con CSCC preferiscono visite di follow-up periodiche, con la possibilità di essere visitati anche nel periodo compreso tra due visite qualora si accorgessero di nuove lesioni che li preoccupano. I pazienti ritengono che sia troppo difficile per loro distinguere le macchie della vecchiaia dalle lesioni cancerose, e che non riescono a controllare da soli tutto il corpo. Le visite periodiche di follow-up creano una sensazione di essere presi in considerazione sul serio e garantiscono tranquillità.</p>	
--	---	--

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
--	---------------------------------	--

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Costo efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>
--	---------------------------------	---

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ ii ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.</p>

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Si ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è probabilmente di facile implementazione.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.

Considerazioni relative ai sottogruppi

Un follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti precedentemente sottoposti a trapianto d'organo solido.

DOMANDA 4B

In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?

POPOLAZIONE:	Soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo
INTERVENTO:	Follow-up clinico strumentale
CONFRONTO:	Nessun follow-up clinico strumentale
ESITI PRINCIPALI:	Diagnosi precoce; anticipazione terapia; riduzione terapia; OS; DFS; controllo recidiva; controllo metastasi a distanza; metastasi linfonodali
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La popolazione di soggetti immunodepressi che hanno ricevuto trapianto d'organo è in continua crescita. Questa popolazione ha un rischio significativamente aumentato di ricevere una diagnosi di neoplasia cutanea, in particolare di CSCC.</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	Abbiamo trovato solo un'analisi retrospettiva che ha incluso 1833 pazienti trapiantati operati tra il 1996 ed il 2016, ma i pazienti con neoplasie cutanee di origine melanocitaria o con lesioni premaligne erano escluse dallo studio (Albayati 2018). Per questo motivo, nessuno degli studi screenati è stato incluso.	
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	Abbiamo trovato solo un'analisi retrospettiva che ha incluso 1833 pazienti trapiantati operati tra il 1996 ed il 2016, ma i pazienti con neoplasie cutanee di origine melanocitaria o con lesioni premaligne erano escluse dallo studio (Albayati 2018). Per questo motivo, nessuno degli studi screenati è stato incluso.	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 		
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	Nessuna evidenza trovata	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.
Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un follow-up clinico strumentale vs. nessun follow-up clinico strumentale può esser preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.

DOMANDA 6

Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio
INTERVENTO:	Chirurgia di Mohs
CONFRONTO:	Escissione standard
ESITI PRINCIPALI:	Recidiva locale; tasso di re-escissione; metastasi a distanza; risultati cicatriziali; infezioni; sanguinamento
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili														
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	Local recurrence													
	4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL	
	Re-excision - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	
	Distant metastases													
	3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	57/460 (12.4%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL	
	Cicatricial outcomes - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	
Infections - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT		

Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. Pugliano-Mauro et al., Vujk et al., Silapunt et al, Brantsch et al. b. The quality of studies was assessed by the NICE checklist. All studies, with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias. c. With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness. d. Low number of events. e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al.</p>												

Effetti indesiderabili
 Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	Local recurrence												
	4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
	Re-excision - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Distant metastases													

3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	57/460 (12.4%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. Pugliano-Mauro et al., Vujk et al., Silapunt et al, Brantsch et al. b. The quality of studies was assessed by the NICE checklist. All studies, with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias. c. With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness. d. Low number of events. e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al.												
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?												
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi: La qualità degli studi è stata valutata tramite la checklist NICE. Tutti gli studi, escluso quello di Brantsch et al., erano retrospettivi senza un riferimento esplicito alla consecutività dei pazienti arruolati. Tutti gli studi erano monocentrici. Per queste ragioni abbiamo deciso di abbassare la qualità delle evidenze per il rischio di bias. Con l'eccezione dello studio di Pugliano-Maruo et al., la popolazione non era costituita solo da pazienti con CSCC ad alto rischio/ricorrente. Per questa ragione e per l'assenza di un confronto, abbiamo deciso di abbassare il livello di qualità dell'evidenza di due livelli per <i>indirectness</i>.</p>	
--	--	--

Valori
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente e non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ● Non lo so 		
---	--	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 		

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità • Probabilmente riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento non è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì • Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento potrebbe non essere accettato da tutti gli stakeholder per via degli alti costi e dell'impatto sull'organizzazione delle strutture ospedaliere.</p>
<p>Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento non è probabilmente di facile implementazione nella maggior parte delle strutture ospedaliere.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In una popolazione con carcinoma squamocellulare ad alto rischio o recidivante la tecnica di Mohs può essere presa in considerazione rispetto all'escissione semplice.

DOMANDA 7A

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile
INTERVENTO:	Chirurgia
CONFRONTO:	Radioterapia
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da recidiva; tasso di recidiva; complicanze chirurgiche (ectropion, trichiasis, lagofalmo, ptosi, fallimento di innesti/lembi); radiodermiti
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili														
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	Relapse free survival - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Recurrence rate													
	4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
	Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)													
	1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	IMPORTANT
	Radiodermatitis - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CI: Confidence interval Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison c. Low number of events d. Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding). e. Data included BCC and SCC patients														

Case series radiotherapy:												
Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q6a) Radiotherapy	surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse free survival 10 years after RT												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	35/180 (19.4%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Rate of recurrence (follow up: mean 4.9 years)												
2	observational studies	serious ^{a,d}	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/359 (8.1%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Radiodermatitis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CI: Confidence interval Explanations a. The quality of Barysch et al study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Eligibility criteria were not clearly reported and there was not an explicit statement that patients were recruited consecutively.												

b. We decided to downgrade the quality of the evidence due to the absence of the comparison
c. Low number of events
d. The quality of Abbatucci et al. study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Patients were not recruited consecutively, and outcomes were not stratified

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so 	Case series Surgery:												
	Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	Relapse free survival - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Recurrence rate												
	4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
	Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)												
	1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	IMPORTANT
	Radiodermatitis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
CI: Confidence interval Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed													

- b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison
- c. Low number of events
- d. Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding).
- e. Data included BCC and SCC patients

Case series radiotherapy:

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q6a) Radiotherapy	surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse free survival 10 years after RT												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	35/180 (19.4%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Rate of recurrence (follow up: mean 4.9 years)												
2	observational studies	serious ^{a,d}	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/359 (8.1%)	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORANT
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORANT
Radiodermatitis - not reported												

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente e non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente e è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	

Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessuna evidenza trovata	
Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	

Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente e nessun impatto ○ Probabilmente e aumenta l'equità 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile l'asportazione chirurgica con margini liberi può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla radioterapia.

DOMANDA 7B

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile
INTERVENTO:	Chirurgia
CONFRONTO:	Cauterizzazione
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da recidiva; tasso di recidiva; complicanze chirurgiche (infezioni, sanguinamento); esiti cicatriziali
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili													
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	curettage and desiccation	Relative (95% CI)			Absolute (95% CI)
	Recurrence rate - surgical excision												
	1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	0/20 (0.0%) ^e	2/56 (3.6%) ^e	RR 0.56 (0.03 to 11.20)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Relapse free survival - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Cicatricial outcomes - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
	Infections - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up c. The study intervention was curettage and desiccation d. Low number of events e. number of tumors and not number of patients													

Effetti indesiderabili														
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so 	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance		
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgey	curettage and desiccation	Relative (95% CI)				Absolute (95% CI)
	Recurrence rate - surgical excision													
	1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	0/20 (0.0%) ^e	2/56 (3.6%) ^e	RR 0.56 (0.03 to 11.20)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)	⊕○○ ○ VERY LOW		CRITICAL
	Relapse free survival - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		CRITICAL
	Cicatricial outcomes - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		IMPORTANT
	Infections - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		IMPORTANT
Bleeding - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT		
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up														

	c. The study intervention was curettage and desiccation d. Low number of events e. number of tumors and not number of patients	
Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	Limitazioni degli studi: La qualità degli studi è stata valutata tramite la checklist NICE. Gli studi erano retrospettivi e gli outcomes non erano stratificati. Otto tumori negli studi con chirurgia e 32 negli studi con cauterizzazione sono stati persi al follow-up. I risultati degli studi sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.	
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorevole l'intervento rispetto al confronto.</p>	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente e nessun impatto ○ Probabilmente e aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.
Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile l'asportazione chirurgica con margini liberi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla cauterizzazione.

DOMANDA 9

La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio
INTERVENTO:	Biopsia del linfonodo sentinella
CONFRONTO:	Solo follow-up
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da recidiva (metastasi ai linfonodi regionali); sopravvivenza globale; complicanze chirurgiche
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili								
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with only follow-up	Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy					
	Relapse free survival (regional lymph node metastasis)	Study population		RR 0.55 (0.16 to 1.85)	156 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}		
		11 per 100	6	per 100 (2 to 21)				
	Overall survival (disease specific survival)	According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}		
Surgical complications	Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}			
	<p>a. Study patients underwent treatment for cutaneous SCC between 2004 and 2015 and followed-up for at least 6 months or developed metastases within the follow-up period. 49 underwent SNLB, whereas 120 patients did not. Relapse free survival was not a study outcome. Study population was not divided between high and low risk, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p> <p>b. We decided to utilize the regional lymph node metastasis rate as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p> <p>c. Study quality was assessed according to the Newcastle Ottawa scale and the study was considered at high risk of bias due to the bed reporting.</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. Overall survival was not a study outcome. We decided to utilize the disease specific survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p>							

Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with only follow-up	Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy				
	Relapse free survival (regional lymph node metastasis)	Study population 11 per 100	6 per 100 (2 to 21)	RR 0.55 (0.16 to 1.85)	156 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
	Overall survival (disease specific survival)	According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}	
Surgical complications	Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}		
<p>a. Study patients underwent treatment for cutaneous SCC between 2004 and 2015 and followed-up for at least 6 months or developed metastases within the follow-up period. 49 underwent SNLB, whereas 120 patients did not. Relapse free survival was not a study outcome. Study population was not divided between high and low risk, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p> <p>b. We decided to utilize the regional lymph node metastasis rate as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p> <p>c. Study quality was assessed according to the Newcastle Ottawa scale and the study was considered at high risk of bias due to the bed reporting.</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. Overall survival was not a study outcome. We decided to utilize the disease specific survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p>							

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi: La qualità dello studio è stata valutata secondo la scala Newcastle Ottawa e lo studio è stato considerato ad alto rischio di bias a causa della presentazione non adeguata dei dati. I pazienti di studio sono stati trattati per CSCC tra il 2004 e il 2015, e seguiti per almeno 6 mesi o fino a che non svilupparono metastasi. 49 pazienti sono stati sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella, mentre 120 non sono stati sottoposti alla procedura. La popolazione di studio non era divisa in base al rischio; per questa ragione abbiamo deciso di abbassare la qualità delle prove per <i>indirectness</i>.</p> <p>Abbiamo deciso di utilizzare il tasso di metastasi regionale come surrogato e di abbassare la qualità delle prove di un livello per <i>indirectness</i>. La sopravvivenza globale non era un outcome di studio. Abbiamo deciso di utilizzare la <i>disease specific survival</i> come surrogato e di abbassare la qualità delle prove per <i>indirectness</i>.</p> <p>I risultati dello studio sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	Nessuna evidenza trovata	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente il confronto rispetto all'intervento.</p>	
---	---	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Costo efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> È in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento <input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> È in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
<h3>Equità</h3> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
<h3>Accettabilità</h3> <p>L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no ● Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.

Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrelevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

La biopsia del linfonodo sentinella non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio rispetto al solo follow-up.

DOMANDE 11 E 12

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia?

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio alla prima diagnosi (domanda 11) o durante il follow-up (domanda 12)
INTERVENTO:	Stadiazione strumentale
CONFRONTO:	Nessuna stadiazione strumentale
ESITI PRINCIPALI:	Metastasi linfonodali; metastasi a distanza; mortalità
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with no stadiation	Risk with instrumental stadiation (Q9)				
	Nodal metastasis	Study population		RR 0.54 (0.23 to 1.31)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
		30 per 100	16 per 100 (7 to 40)				
	Distant metastasis	Study population		RR 0.59 (0.06 to 6.28)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	4 per 100	2 per 100 (0 to 24)					
Mortality	Study population		RR 0.70 (0.47 to 1.05)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
	60 per 100	42 per 100 (28 to 63)					
<p>a. Low number of events</p> <p>b. The study quality was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale and risk of bias was considered low. No information about the assessment outcome (blind assessment or not)</p>							
Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with no stadiation</th> <th>Risk with (Q9) instrumental stadiation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Nodal metastasis</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.54 (0.23 to 1.31)</td> <td rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>30 per 100</td> <td>16 per 100 (7 to 40)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Distant metastasis</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.59 (0.06 to 6.28)</td> <td rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>4 per 100</td> <td>2 per 100 (0 to 24)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Mortality</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.70 (0.47 to 1.05)</td> <td rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>60 per 100</td> <td>42 per 100 (28 to 63)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with no stadiation	Risk with (Q9) instrumental stadiation	Nodal metastasis	Study population		RR 0.54 (0.23 to 1.31)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		30 per 100	16 per 100 (7 to 40)	Distant metastasis	Study population		RR 0.59 (0.06 to 6.28)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		4 per 100	2 per 100 (0 to 24)	Mortality	Study population		RR 0.70 (0.47 to 1.05)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		60 per 100	42 per 100 (28 to 63)	
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																									
		Risk with no stadiation	Risk with (Q9) instrumental stadiation																																			
	Nodal metastasis	Study population		RR 0.54 (0.23 to 1.31)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																																
30 per 100		16 per 100 (7 to 40)																																				
Distant metastasis	Study population		RR 0.59 (0.06 to 6.28)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																																	
	4 per 100	2 per 100 (0 to 24)																																				
Mortality	Study population		RR 0.70 (0.47 to 1.05)	98 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																																	
	60 per 100	42 per 100 (28 to 63)																																				
<p>a. Low number of events</p> <p>b. The study quality was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale and risk of bias was considered low. No information about the assessment outcome (blind assessment or not)</p>																																						

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi: La qualità degli studi è stata valutata secondo la scala Newcastle-Ottawa ed il rischio di bias è stato considerato basso. Non è stato riportato se la valutazione degli outcome era in cieco. I risultati degli studi sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.</p>	

Valori
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	Nessuna evidenza trovata	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholder.</p>
<p>Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è probabilmente di facile implementazione.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Sì		Varia	Non so
-------------	----	------------------	------------------	----	--	-------	--------

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Alla prima diagnosi carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, l'esecuzione di una stadiazione strumentale può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia.

Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, l'esecuzione di indagini strumentali di follow-up può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione.

DOMANDA 13

In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori all'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

POPOLAZIONE:	Pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori dall'esame istologico
INTERVENTO:	Chemioterapia concomitante a radioterapia
CONFRONTO:	Radioterapia esclusiva
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da malattia; sopravvivenza globale; qualità della vita a 24 mesi; dermatiti acute di grado 3-4; mucositi acute di grado 3-4; disfagia di grado 3-4; infezioni di grado 3-4
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema è una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		

Effetti desiderabili								
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with radiotherapy alone	Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy					
	Disease free survival	Study population			HR 0.85 (0.55 to 1.29)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
		29 per 100	26 per 100 (17 to 36)					
	Overall survival	Study population			HR 0.95 (0.58 to 1.57)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}	
		20 per 100	19 per 100 (12 to 30)					
	Quality of life at 24 months	The mean quality of life at 24 months was	0 (0 to 0) ^d		^{-d}	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Acute dermatitis grade 3-4	Study population			RR 0.78 (0.60 to 1.01)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
		49 per 100	38 per 100 (29 to 49)					
	Acute mucositis grade 3-4	Study population			RR 1.02 (0.53 to 1.98)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
	10 per 100	10 per 100 (5 to 20)						
Dysphagia G3-4	Study population			RR 1.03 (0.30 to 3.47)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}		
	3 per 100	3 per 100 (1 to 11)						
Infections G3-4 ^g	Study population			not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}		
	0 per 100	0 per 100 (0 to 0)						

	<ul style="list-style-type: none"> a. We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome b. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin c. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm d. Authors did not report results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales' results were similar between arms" e. Low number of events f. Very low number of events g. Authors reported infections as an adverse event related to the chemotherapy. 	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">No participants of (studies)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Comments</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk with radiotherapy alone</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Disease free survival</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.85 (0.55 to 1.29)</td> <td rowspan="2">310 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">29 per 100</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">26 per 100 (17 to 36)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.95 (0.58 to 1.57)</td> <td rowspan="2">310 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e0e0e0;">20 per 100</td> <td style="background-color: #e0e0e0;">19 per 100 (12 to 30)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Quality of life at 24 months</td> <td colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">The mean quality of life at 24 months was 0 (0 to 0)^d</td> <td rowspan="2">-^d</td> <td rowspan="2">136 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">Study population</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with radiotherapy alone	Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy	Disease free survival	Study population		HR 0.85 (0.55 to 1.29)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}		29 per 100	26 per 100 (17 to 36)	Overall survival	Study population		HR 0.95 (0.58 to 1.57)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}		20 per 100	19 per 100 (12 to 30)	Quality of life at 24 months	The mean quality of life at 24 months was 0 (0 to 0) ^d		- ^d	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		Study population		
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																									
		Risk with radiotherapy alone	Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy																																			
	Disease free survival	Study population		HR 0.85 (0.55 to 1.29)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}																																
		29 per 100	26 per 100 (17 to 36)																																			
Overall survival	Study population		HR 0.95 (0.58 to 1.57)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}																																	
	20 per 100	19 per 100 (12 to 30)																																				
Quality of life at 24 months	The mean quality of life at 24 months was 0 (0 to 0) ^d		- ^d	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																																	
	Study population																																					

Acute dermatitis grade 3-4	49 per 100	38 (29 to 49)	per 100	RR 0.78 (0.60 to 1.01)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
Acute mucositis grade 3-4	Study population			RR 1.02 (0.53 to 1.98)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
	10 per 100	10 (5 to 20)	per 100				
Dysphagia G3-4	Study population			RR 1.03 (0.30 to 3.47)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	3 per 100	3 (1 to 11)	per 100				
Infections G3-4 ^g	Study population			not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	0 per 100	0 (0 to 0)	per 100				
<p>a. We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome</p> <p>b. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin</p> <p>c. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p> <p>d. Authors did not report results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales' results were similar between arms"</p> <p>e. Low number of events</p> <p>f. Very low number of events</p> <p>g. Authors reported infections as an adverse event related to the chemotherapy.</p>							

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi: Non abbiamo informazioni sufficienti per escludere un bias di selezione a causa della mancanza di informazioni riguardo il mascheramento dell'allocazione del paziente. Per l'alto rischio di <i>performance</i> e <i>detection</i> bias, abbiamo deciso di abbassare la qualità dell'evidenza per l'outcome. La popolazione di studio aveva CSCC esclusivamente del distretto cervico-facciale. In accordo con il manuale GRADE, abbiamo deciso di abbassare la qualità delle evidenze per imprecisione, perché l'intervallo di confidenza del 95% intorno alla differenza nell'effetto tra intervento e controllo includeva il numero 1. L'intervallo di confidenza del 95% non permette di escludere un danno. Gli autori non hanno riportato i risultati come differenza tra medie e hanno affermato che i risultati erano simili nei due gruppi per tutte le sottoscale. I risultati dello studio sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ● Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ E' in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente il confronto rispetto all'intervento.</p>	
---	---	--

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ● Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Costo efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.</p>

Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

La chemioterapia concomitante alla radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute operato, ad alto rischio.

DOMANDA 15

In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

POPOLAZIONE:	Pazienti con SCC cutaneo inoperabile sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative
INTERVENTO:	Chemioterapia concomitante a radioterapia
CONFRONTO:	Radioterapia esclusiva
ESITI PRINCIPALI:	Sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; tasso di risposte; qualità della vita; radiodermiti di grado 3-4; mucositi di grado 3-4; disfagia di grado 3-4; infezioni di grado 3-4
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili													
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	concomitant chemotherapy and radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)			Absolute (95% CI)
	Disease free survival												
	1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	39/153 (25.5%)	46/157 (29.3%)	HR 0.85 (0.55 to 1.29)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Overall survival												
	1	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	30/153 (19.6%)	32/157 (20.4%)	HR 0.95 (0.58 to 1.57)	1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life at 24 months													
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	74	62	-	0 (0 to 0) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Acute dermatitis grade 3-4													

1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	58/152 (38.2%)	76/156 (48.7%)	RR 0.78 (0.60 to 1.01)	11 fewer per 100 (from 0 fewer to 19 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Acute mucositis grade 3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	16/152 (10.5%)	16/156 (10.3%)	RR 1.02 (0.53 to 1.98)	0 fewer per 100 (from 5 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Dysphagia G3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	5/152 (3.3%)	5/156 (3.2%)	RR 1.03 (0.30 to 3.47)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Infections G3-4 ^g												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	2/152 (1.3%)		not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<p>CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio</p> <p>Explanations</p> <p>a. We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome</p> <p>b. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin</p> <p>c. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p> <p>d. Authors did not report results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales' results were similar between arms"</p> <p>e. Low number of events</p> <p>f. Very low number of events</p> <p>g. Authors reported infections as an adverse event related to the chemotherapy</p>												

Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment						No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	concomitant chemotherapy and radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)			Absolute (95% CI)
	Disease free survival												
	1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	39/153 (25.5%)	46/157 (29.3%)	HR 0.85 (0.55 to 1.29)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Overall survival												
	1	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	30/153 (19.6%)	32/157 (20.4%)	HR 0.95 (0.58 to 1.57)	1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life at 24 months													
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	74	62	-	0 (0 to 0) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Acute dermatitis grade 3-4													

1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	58/152 (38.2%)	76/156 (48.7%)	RR 0.78 (0.60 to 1.01)	11 fewer per 100 (from 0 fewer to 19 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Acute mucositis grade 3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	16/152 (10.5%)	16/156 (10.3%)	RR 1.02 (0.53 to 1.98)	0 fewer per 100 (from 5 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Dysphagia G3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	5/152 (3.3%)	5/156 (3.2%)	RR 1.03 (0.30 to 3.47)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Infections G3-4 ^g												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	2/152 (1.3%)		not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<p>CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio</p> <p>Explanations</p> <p>a. We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome</p> <p>b. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin</p> <p>c. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p> <p>d. Authors did not report results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales' results were similar between arms"</p> <p>e. Low number of events</p> <p>f. Very low number of events</p> <p>g. Authors reported infections as an adverse event related to the chemotherapy</p>												

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi: La qualità degli studi è stata valutata utilizzando la checklist NICE. Erano studi retrospettivi, senza stratificazione degli outcome, e senza un riferimento esplicito alla consecutività dell'arruolamento dei pazienti.</p> <p>La popolazione degli studi comprendeva solo casi di CSCC del distretto cervico-facciale. Nello studio di Lu et al., il 52% dei pazienti è stato sottoposto a resezione chirurgica. Per queste ragioni e per l'assenza di un confronto abbiamo deciso di abbassare la qualità delle evidenze di due livelli per <i>indirectness</i>. Inoltre, nello studio di Lu et al. il regime di chemioterapia era cetuximab oppure a base di platino; nello studio di Samsteni et al. solo cetuximab.</p> <p>La sopravvivenza libera da progressione non era un outcome dello studio. Abbiamo deciso di usare il tasso di recidiva locale o a distanza come surrogato e di abbassare il livello della qualità dell'outcome per <i>selective reporting bias</i>.</p> <p>La popolazione di studio comprendeva solo casi di CSCC del distretto cervico-facciale e non era presente un confronto.</p> <p>Dati di sicurezza riportati solo nello studio di Samstein.</p> <p>Gli studi sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
Bilancio degli effetti		

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento <input type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	
Risorse necessarie		
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie		
Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Costo efficacia		
L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	Nessuna evidenza trovata	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Riduce l'equità <input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente aumenta l'equità <input type="radio"/> Aumenta l'equità <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento potrebbe non essere accettato da tutti gli stakeholder.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
RISORSE NECESSARIE	Costi elevati	Costi moderati	Costi e risparmi irrilevanti	Risparmi moderati	Grandi risparmi	Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVAMENTE ALLE RISORSE NECESSARIE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
COSTO EFFICACIA	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Nessuno studio incluso
EQUITÀ	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so

ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

La chemioterapia concomitante alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute non resecabile.

DOMANDA 16

In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?

POPOLAZIONE:	Pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatica non suscettibile di approcci curativi
INTERVENTO:	Chemioterapia a base di platino
CONFRONTO:	Trattamenti palliativi/best supportive care
ESITI PRINCIPALI:	Tasso di controllo di malattia; tasso di risposte obiettive; sopravvivenza libera da progressione; sopravvivenza globale; qualità di vita; tasso di eventi avversi di grado 3-4
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili														
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Certainty assessment						№ of patients		Effect		Certainty	Importance		
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Platinum-based chemotherapy	palliative care/best supportive care	Relative (95% CI)				Absolute (95% CI)
	Disease control rate													
	2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/37 (78.4%) ^d	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW		CRITICAL
	Objective response rate													
	2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	17/37 (45.9%) ^e	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW		CRITICAL
Progression free survival														
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in PFS (P=0.0019)				⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL		

Overall survival													
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in OS (P=0.0003)					⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	
Percentage of G3-4 AE - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	
CI: Confidence interval													
<p>Explanations</p> <p>a. Risk of bias, assessed according to the NICE checklist, was considered low. Even if Jarkowski study was not a multi-centre study, Guthrie study was not a prospective study and in both studies outcome were not stratified</p> <p>b. In Jarkowski et al. study a total of 72%, 76% and 48% received platinum, taxane, or cetuximab, respectively. In Gruthie T H et al histology of the treated lesions was BCC (16 pts) and SCC (12 pts), but results are showed separately for each histological type. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison</p> <p>c. Low number of events and patients</p> <p>d. NR (no response) was considered as "stable disease" in Guthrie et al study. In Jarkowski et al study authors reported only data for SD and PR.</p> <p>e. In Jarkowski et al study authors reported only data for PR.</p> <p>f. Jarkowski et al</p>													
Effetti indesiderabili													
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?													
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Certainty	Importance
							Platinum-based chemotherapy	palliative care/best supportive care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Certainty assessment												
Disease control rate												
2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/37 (78.4%) ^d	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate												
2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	17/37 (45.9%) ^e	-	-	-	⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival												
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in PFS (P=0.0019)"			⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL	
Overall survival												
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in OS (P=0.0003)"			⊕○○ ○ VERY LOW	CRITICAL	

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

<p>Quality of life - not reported</p> <table border="1"> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>CRITICAL</td> </tr> </table> <p>Percentage of G3-4 AE - not reported</p> <table border="1"> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>CRITICAL</td> </tr> </table> <p>CI: Confidence interval</p> <p>Explanations</p> <p>a. Risk of bias, assessed according to the NICE checklist, was considered low. Even if Jarkowski study was not a multi-centre study, Guthrie study was not a prospective study and in both studies outcome were not stratified</p> <p>b. In Jarkowski et al. study a total of 72%, 76% and 48% received platinum, taxane, or cetuximab, respectively. In Gruthie T H et al histology of the treated lesions was BCC (16 pts) and SCC (12 pts), but results are showed separately for each histological type. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison</p> <p>c. Low number of events and patients</p> <p>d. NR (no response) was considered as "stable disease" in Guthrie et al study. In Jarkowski et al study authors reported only data for SD and PR.</p> <p>e. In Jarkowski et al study authors reported only data for PR.</p> <p>f. Jarkowski et al</p>													-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL																										
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL																										
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>																																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																										
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Limitazioni degli studi:</p> <p>Nello studio di Jarkowski et al., il 72%, 76% e 48% dei pazienti ha ricevuto platino, taxani o cetuximab, rispettivamente. Nello studio di Gruthie T H et al., l'istologia delle lesioni trattate era BCC (16 pazienti) e CSCC (12 pazienti), ma i risultati sono mostrati separatamente per ogni tipo istologico. Abbiamo deciso di abbassare il livello della qualità delle evidenze di un livello per l'assenza di un confronto.</p> <p>Basso numero di eventi e di pazienti.</p> <p>Il rischio di bias, valutato secondo la checklist NICE, è stato considerato bas, anche se lo studio di Jarkowski non era multicentrico e quello di Guthrie non era prospetico, e in entrambi gli studi non era presente stratificazione degli outcome.</p> <p>Nello studio di Jarkowski et al., gli autori hanno riportato i dati solo di PR.</p>																																					
<p>Valori</p>																																						

C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente e non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ E' in favore del confronto ○ Probabilmente e è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ● Probabilmente è in favore dell'intervento 	La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.	

<input type="radio"/> E' in favore dell'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
--	--	--

Risorse necessarie
Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Costi molto elevati <input checked="" type="radio"/> Costi moderati <input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti <input type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessuna evidenza trovata	

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso	Nessuna evidenza trovata	

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ● Nessuno studio incluso 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Equità Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente e nessun impatto ○ Probabilmente e aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>

<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so	Nessuna evidenza trovata	L'intervento è di facile implementazione.

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

La chemioterapia base di platino può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute in fase recidivata e/o metastatica, non suscettibili di terapia con finalità curativa.

QUESTION 17

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

Population:	Patients with advanced/metastatic cancer
Intervention:	<p>Early palliative care integrated with oncology treatment.</p> <p>Il modello integrato di presa in carico del paziente oncologico in fase avanzata/metastatica di malattia, è da anni oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica, con l'obiettivo di garantire la migliore qualità di vita del malato in tutte le fasi di malattia. In particolare, obiettivo delle cure palliative precoci è il controllo del dolore e di altri sintomi, valutare i bisogni nutrizionali, gestire il distress psicologico, offrire informazioni realistiche sulla prognosi e sulle aspettative delle terapie antitumorali, evitare l'abbandono nella fase avanzata di malattia e definire, attraverso una continuità assistenziale condivisa, il setting di cura più appropriato. Dal 2003 l'ESMO ha attivato un programma di accreditamento dei centri di Oncologia, in grado di garantire l'inserimento precoce delle cure palliative in tutti i pazienti sintomatici, in trattamento oncologico attivo. Nell'ultimo decennio i risultati apparsi in letteratura, e il parere di esperti, hanno confermato il beneficio di questo approccio sui parametri di qualità della vita e del controllo dei sintomi, tanto che le principali linee guida (ESMO; ASCO, NCCN; WHO, EAPC), raccomandano l'inserimento precoce delle cure palliative nel percorso di trattamento oncologico attivo, in tutti i pazienti in fase avanzata/metastatica. Nonostante le raccomandazioni delle linee guida, al momento l'integrazione tra terapie oncologiche attive e cure palliative non è un modello diffuso in modo omogeneo, né in Europa, né negli Stati Uniti, dove è previsto raggiungere questo obiettivo nel 2020.</p> <p>In Italia nel 2017, 42 centri di Oncologia risultano accreditato da ESMO per il modello integrato. Sebbene non sia escluso che altri centri di oncologia possano essere in grado di offrire le cure palliative precoci concomitanti al trattamento oncologico, l'organizzazione in Italia della rete di cure palliative prevalentemente territoriale, e sviluppate sul territorio in modo eterogeneo, non garantisce al momento una presa in carico sistematica e condivisa dei pazienti tra oncologi e team di cure palliative (medico palliativista e le altre figure professionali necessarie per coprire i bisogni del malato). La precoce identificazione delle persone il cui obiettivo di cura è la qualità della vita, ha lo scopo di assicurare una pianificazione del percorso e un migliore coordinamento anche della fase avanzata-terminale. Garantire la continuità assistenziale è diventato un obiettivo prioritario per tutti i Sistemi Sanitari in quanto la discontinuità provoca un aumento dei costi, errori di programmazione assistenziale e frequenti ri-ospedalizzazioni e inoltre garantisce maggiore sicurezza dei pazienti. AIOM dal 2009, attraverso un gruppo di lavoro dedicato, promuove azioni educazionali e di sostegno ai centri di Oncologia per ottenere l'accreditamento ESMO; ha inoltre favorito un dialogo con la SICP per condividere un modello di integrazione (vedi documento AIOM-SICP), ha promosso eventi formativi affinché, ove non disponibile il team di cure palliative, sia garantito da parte degli oncologi il rilievo e controllo dei sintomi a tutti i pazienti. E' necessario diffondere un modello organizzativo che possa concretamente garantire una presa in carico integrata tra oncologi e team di cure palliative, a vantaggio della qualità della vita e della continuità assistenziale per tutti i pazienti oncologici in fase avanzata-metastatica di malattia.</p>
Comparison:	Solo practice model
Main outcomes:	Quality of life ; symptom intensity; overall survival; chemotherapy in the last week of life; location of death; caregiver quality of life
Setting:	Outpatients/inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?																																	
Judgement	Research evidence					Additional considerations																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>																																
Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?																																	
Judgement	Research evidence					Additional considerations																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="3">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No participants of (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with solo model</th> <th>Risk with palliative care integrated with the oncology</th> <th>Early care integrated with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Quality of life</td> <td>The mean quality of life was 0 SD</td> <td>SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher)^a</td> <td>Early care integrated with the oncology</td> <td>-.^a</td> <td>1190 (6 RCTs)^b</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Symptom intensity^h</td> <td>The mean symptom intensity was 0 SD</td> <td>SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher)^a</td> <td>Early care integrated with the oncology</td> <td>-.^a</td> <td>562 (4 RCTs)ⁱ</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,g,h}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care integrated with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	Early care integrated with the oncology	-. ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}		Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	Early care integrated with the oncology	-. ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No participants of (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																									
	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care integrated with the oncology																														
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	Early care integrated with the oncology	-. ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}																											
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	Early care integrated with the oncology	-. ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}																											

Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988). Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017
In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersall et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.
I²=67%
Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.
Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer
Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L
Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014
Tattersall 2014 and Temel 2010
I²=92%
According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm

Undesirable effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>EVENTUALI EFFETTI INDESIDERATI DELL'APPLICAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO NON SONO STATI AL MOMENTO INVESTIGATI NEGLI STUDI PRESENTI IN LETTERATURA E PERTANTO NON POSSONO ESSERE VALUTATI MA ANDRANNO MONITORATI</p> <p>BASANDOSI SULL'ESPERIENZA PERSONALE IL GRUPPO RITIENE CHE IL CONTROLLO DEI SINTOMI COSTITUISCA UN ELEMENTO FONDAMENTALE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI E VA PERTANTO PERSEGUITO. INOLTRE, OVE GIÀ APPLICATO; TALE MODELLO HA RICEVUTO CONSENSI POSITIVI DA PARTE DEI PAZIENTI.</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>The quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, while in all other studies participants were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67% for the quality of life outcome.</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each study used a different quality of life scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp. For this reason, we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>I²=92% for the overall survival outcome</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A: 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL").</p>	
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	

Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso). I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZE SCIENTIFICHE AL RIGUARDO. L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI. ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITÀ DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'ATTUAZIONE DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE</p> <p>NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI.</p> <p>E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITÀ DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	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 ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	--	---

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

CONCLUSIONS

Recommendation

IL MODELLO INTEGRATO (CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE) DOVREBBE ESSERE SEMPRE PRESO IN CONSIDERAZIONE COME PRIMA OPZIONE PER I PAZIENTI IN FASE METASTATICA O SINTOMATICI, OVE DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE). OVE NON DISPONIBILE UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, L'ONCOLOGO MEDICO DEVE GARANTIRE UN CONTROLLO ADEGUATO DEI SINTOMI A TUTTI I PAZIENTI IN FASE METASTATICA IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, E PROMUOVERE L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI INTEGRATI, PER GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI LE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)

Justification

STUDI RANDOMIZZATI HANNO DIMOSTRATO IL VANTAGGIO SUI PARAMETRI DELLA QUALITÀ DELLA VITA DEI PAZIENTI IN FASE METASTATICA, DI UN APPROCCIO DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE (CONCOMITANTI ALLE TERAPIE ONCOLOGICHE ATTIVE), SPECIE NEI PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA (NSCLC) E IN PAZIENTI CON TUMORE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. SULLA BASE DI QUESTI STUDI, LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI (IN PARTICOLARE ASCO, ESMO, NCCN, E DOCUMENTO AIOM-SICP), RACCOMANDANO UNA VALUTAZIONE PRECOCE DEL PAZIENTE IN FASE METASTATICA, IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO, DA PARTE DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE, SEBBENE AL MOMENTO LA LETTERATURA NON NE CONFERMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDIVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITÀ DELLA VITA.

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478).

COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

E' AUSPICABILE PROMUOVERE ULTERIORI STUDI PROSPETTICI CHE IMPLEMENTINO LE EVIDENZE SCIENTIFICHE AL MOMENTO ANCORA MOLTO SCARSE IN QUESTO SETTORE.



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



Q1: Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei?

MEDLINE (PubMed) (2017 a giugno 2023)

((((((((((("Sunscreening Agents"[Mesh]) OR "sunscreen spf" OR "Sunscreen SPF 30" OR "Sunscreen SPF 40" OR "Sunscreen SPF 50" OR sunblock* OR 'sun tan lotion' OR suntan lotion* OR sun screen* OR sunburn cream* OR sun cream* OR block out OR sunscreen*OR suncream OR sunblock OR "suncream emulsion" OR "high sun protection factors (SPF)" AND (((((((("Ultraviolet Rays"[Mesh]) OR "ultraviolet radiation" OR "uvr" OR "ultraviolet radiation UVR" AND (excessive OR exposure OR Prolonged))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

Records: 42

Embase (Embase.com) (2017 a giugno 2023)

#1 'sunscreen'/exp/mj
#2 (('sunscreen spf' OR 'sunscreen spf 30or' OR 'sunscreen spf 40' OR 'sunscreen spf 50' OR sunblock* OR sun) AND tan AND lotion* OR suntan) AND lotion* OR sun) AND screen* OR sunburn) AND cream* OR sun) AND cream* OR block) AND out OR sunscreen*or) AND suncream OR sunblock OR 'suncream emulsion' OR 'high sun protection factors (spf)':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'ultraviolet radiation'/exp/mj
#5 (('ultraviolet radiation' OR 'uvr' OR 'ultraviolet radiation uvr') NEAR/4 (excessive OR exposure OR prolonged):ti,ab
#6 #4 OR #5
#8 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [article]/lim AND [2017-2023]/py

Records: 33

Q2: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma squamocellulare della cute?

MEDLINE (PubMed) (2017 a giugno 2023)

((((((((((("Skin Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Skin Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ("Melanoma/diagnosis"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh])) OR ("Nevus, Pigmented/diagnosis"[Mesh] OR "Nevus, Pigmented/pathology"[Mesh])) OR "skin neoplasms" OR melanoma OR nevus OR "skin lesions" OR "atypical nevus"OR "early melanoma" OR "pigmented lesions" AND (((((((("Diagnosis, Differential"[Mesh] AND ("digital dermoscopy" OR dermoscopy))

Records: 347

Embase (Embase.com) (2017 a giugno 2023)

#1 'skin tumor'/exp/mj OR 'melanoma'/exp/mj OR 'pigmented nevus'/exp/mj
#2 'skin neoplasms' OR melanoma OR nevus OR 'skin lesions' OR 'atypical nevus' OR 'early melanoma' OR 'pigmented lesions':ti,ab
#3 #10 OR #11
#4 'differential diagnosis'/exp/mj

#5 'digital dermoscopy' OR dermoscopy:ti,ab
#6 #3 AND #4 AND #5 AND [2017-2023]/py AND [article]/lim AND [humans]/lim
Records: 343

Q3: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ((("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND ("Skin Neoplasms"[Mesh]) OR ("skin neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer"[Title/Abstract]) AND (((("Chemoprevention"[Mesh]) OR "Niacinamide"[Mesh]) OR "Capecitabine"[Mesh]) OR "Retinoids"[Mesh])) OR (Chemoprevention[Title/Abstract] OR nicotinamide[Title/Abstract] OR capecitabina[Title/Abstract] OR retinoid[Title/Abstract] OR Chemoprophylaxis[Title/Abstract] OR Xeloda[Title/Abstract] OR "Vitamin B 3"[Title/Abstract] OR "3-Pyridinecarboxamide"[Title/Abstract] OR "3 Pyridinecarboxamide"[Title/Abstract] OR "Vitamin B3"[Title/Abstract] OR Nicotinamide[Title/Abstract] OR "Vitamin PP"[Title/Abstract] OR Papulex[Title/Abstract] OR "Nicotinsäureamid Jenapharm"[Title/Abstract] OR Enduramide[Title/Abstract] OR Nicobion[Title/Abstract]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title] OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) NOT (("Animals"[Mesh]) NOT (("Animals"[Mesh]) AND ("Humans"[Mesh])))
Records: 211

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'skin tumor'/exp
#5 'skin neoplasm*' OR 'skin cancer' OR cutaneous OR skin OR epiderm* OR 'non melanoma skin cancer':de,ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'chemoprophylaxis'/exp/mj
#8 'nicotinamide'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'retinoid'/exp/mj
#9 chemoprevention OR capecitabina OR retinoid OR chemoprophylaxis OR xeloda OR 'vitamin b 3' OR '3-pyridinecarboxamide' OR '3 pyridinecarboxamide' OR 'vitamin b3' OR nicotinamide OR 'vitamin pp' OR papulex OR 'nicotinsäureamid jenapharm' OR enduramide OR nicobion:de,ti,ab
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 #3 AND #6 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)
Records: 37

Q4a: In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?
Q4b: In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((("Skin Neoplasms"[Mesh]) OR ("skin neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer"[Title/Abstract])) AND ("follow up"[Title/Abstract] OR "follow-up"[Title/Abstract]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Records: 74

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

('skin neoplasm*' OR 'skin cancer' OR cutaneous OR skin OR epiderm* OR 'non melanoma skin cancer') NEAR/4 'follow up' AND [2019-2023]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 15

Q5a: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 4 mm rispetto < 4 mm?

Q5b: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 6 mm rispetto < 6 mm?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((((((("surgical procedures"[Title/Abstract] OR "surgical excision"[Title/Abstract] OR "excision margins"[Title/Abstract] OR "margins"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Records: 46

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'surgical margin'/exp/mj
#5 'surgical procedures' OR 'surgical excision' OR 'excision margins':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6 AND [2019-2023]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)

Records: 59

Q6: Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?

MEDLINE (PubMed) (2017 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((((((("Mohs Surgery"[Mesh] OR "mohs surgery" [Title/Abstract]) OR "micrographic mohs surgery"[Title/Abstract]) OR "mohs micrographic surgery"[Title/Abstract])

Records: 336

Embase (Embase.com) (2017 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'Mohs micrographic surgery'/exp
#5 'mohs surgery' OR 'micrographic mohs surgery' OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 306

Q7a: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?

Q7b: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?

Q7c: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla crioterapia?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((((((("surgical procedures"[Title/Abstract] OR "surgical excision"[Title/Abstract] OR "excision margins"[Title/Abstract] OR "margins"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])

Records: 36

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'surgical margin'/exp/mj

#5 'surgical procedures' OR 'surgical excision' OR 'excision margins':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim

Records: 59

Q8: In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato è raccomandabile l'uso della radioterapia adiuvante rispetto a nessun trattamento?

MEDLINE (PubMed) (2020 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((("Skin Neoplasms"[Mesh] OR ("skin neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin neoplasms"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer"[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR (radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Records: 10

Embase (Embase.com) (2020 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp

#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 radiotherapy'/exp/mj

#5 #3 AND #4

Records: 134

Q9: La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR ("Squamous Cell Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma*" [Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" [Title/Abstract] OR SCC [Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" [Title/Abstract] OR CSCC [Title/Abstract]))) AND ((("Sentinel Lymph Node Biopsy"[Mesh] OR ("Sentinel Lymph Node Biopsy" [Title/Abstract]))

Records: 61

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp

#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'sentinel lymph node biopsy'/exp/mj OR 'sentinel lymph node biopsy':ti,ab
#5 #3 AND #4
Records: 503

Q10: La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract])))))) AND ("lymph node dissection"[Title/Abstract] OR lymphadenectomy[Title/Abstract]) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]))

Records: 18

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

('squamous cell carcinoma*' OR 'squamous carcinoma*' OR 'epidermoid carcinoma*' OR 'planocellular carcinoma*' OR 'squamous cell carcinoma (scc)' OR scc OR 'cutaneous squamous cell carcinoma (csc)' OR csc) NEAR/5 ('lymph node dissection' OR lymphadenectomy) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [humans]/lim

Records: 3

Q11: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra-cutanee di malattia?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma*[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract])))

Records: 798

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'positron emission tomography-computed tomography'/exp/mj OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj
#5 PET OR CT OR PET-CT Scan OR MRI OR whole-body PET-MRI OR Total body CT:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6 AND [2019-2023]/py AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)
Records: 340

Q12: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((((((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract]))) AND ("follow up" OR "follow-up"))

Records: 293

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'positron emission tomography-computed tomography'/exp/mj OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj
#5 PET OR CT OR PET-CT Scan OR MRI OR whole-body PET-MRI OR Total body CT:ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'follow up' OR 'follow-up':de,ti,ab
#8 #3 AND #6 AND #7 AND [2019-2023]/py AND [article]/lim AND [humans]/lim AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)
Records: 114

Q13: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori dall'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

Q15: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR

CSCC[Title/Abstract]))) AND (((("Skin Neoplasms"[Mesh]) OR ("skin neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin neoplasms"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer"[Title/Abstract])))) AND ((((((("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract]))))

Records: 35

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'chemotherapy'/exp/mj AND 'radiotherapy'/exp/mj
#5 #3 AND #4 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND [2019-2023]/py AND [humans]/lim AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)

Records: 290

Q14: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile l'uso di cemiplimab rispetto alla chemioterapia?

MEDLINE (PubMed) (2020 a giugno 2023)

((((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR (("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Cell Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Squamous cell carcinoma (SCC)"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)"[Title/Abstract] OR CSCC[Title/Abstract]))) AND (((("Skin Neoplasms"[Mesh]) OR ("skin neoplasm"[Title/Abstract] OR "skin neoplasms"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer"[Title/Abstract]))) AND ((((((("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Drug Therapies"[Title/Abstract] OR Chemotherapy[Title/Abstract] OR Chemotherapies[Title/Abstract] OR Pharmacotherapy[Title/Abstract] OR Pharmacotherapies[Title/Abstract]))) OR (((("cemiplimab"[Supplementary Concept]) OR (REGN2810[Title/Abstract] OR cemiplimab[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT ("Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 28

Embase (Embase.com) (2020 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj
#2 'squamous cell carcinoma' OR 'squamous cell carcinomas' OR 'squamous carcinoma' OR 'squamous carcinomas' OR 'epidermoid carcinoma' OR 'epidermoid carcinomas' OR 'planocellular carcinoma' OR 'planocellular carcinomas' OR 'squamous cell carcinoma (scc)' OR scc OR 'cutaneous squamous cell carcinoma (csc)' OR csc:ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'skin tumor'/exp/mj
#5 'skin neoplasm' OR 'skin neoplasms' OR 'skin cancer' OR cutaneous OR skin OR epiderm* OR 'non melanoma skin cancer':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'chemotherapy'/exp/mj
#9 'drug therapies' OR chemotherapy OR chemotherapies OR pharmacotherapy OR pharmacotherapies:ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 'cemiplimab'/exp/mj
#12 'cemiplimab' OR regn2810:ti,ab
#13 #11 OR #12
#14 #10 OR #13
#15 #7 AND #14
#16 #7 AND #14 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 35

Q16: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatica non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?

MEDLINE (PubMed) (2019 a giugno 2023)

((((((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous-cell skin cancer"[Title/Abstract] OR "cutaneous squamous-cell carcinoma"[Title/Abstract] OR SCC[Title/Abstract]))) AND ((("Skin Neoplasms"[Mesh]) OR ("skin neoplasm*"[Title/Abstract] OR "skin cancer"[Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm*[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR "Recurrence"[Mesh])) OR ("neoplasm metastasis"[Title/Abstract] OR metasta*[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR Recurrence*[Title/Abstract] OR relapse*[Title/Abstract]))) AND ((("Drug Therapy"[Mesh]) OR ("Platinum-based chemotherapy"[Title/Abstract] OR carboplatin[Title/Abstract] OR cisplatin[Title/Abstract] OR oxaliplatin[Title/Abstract]))

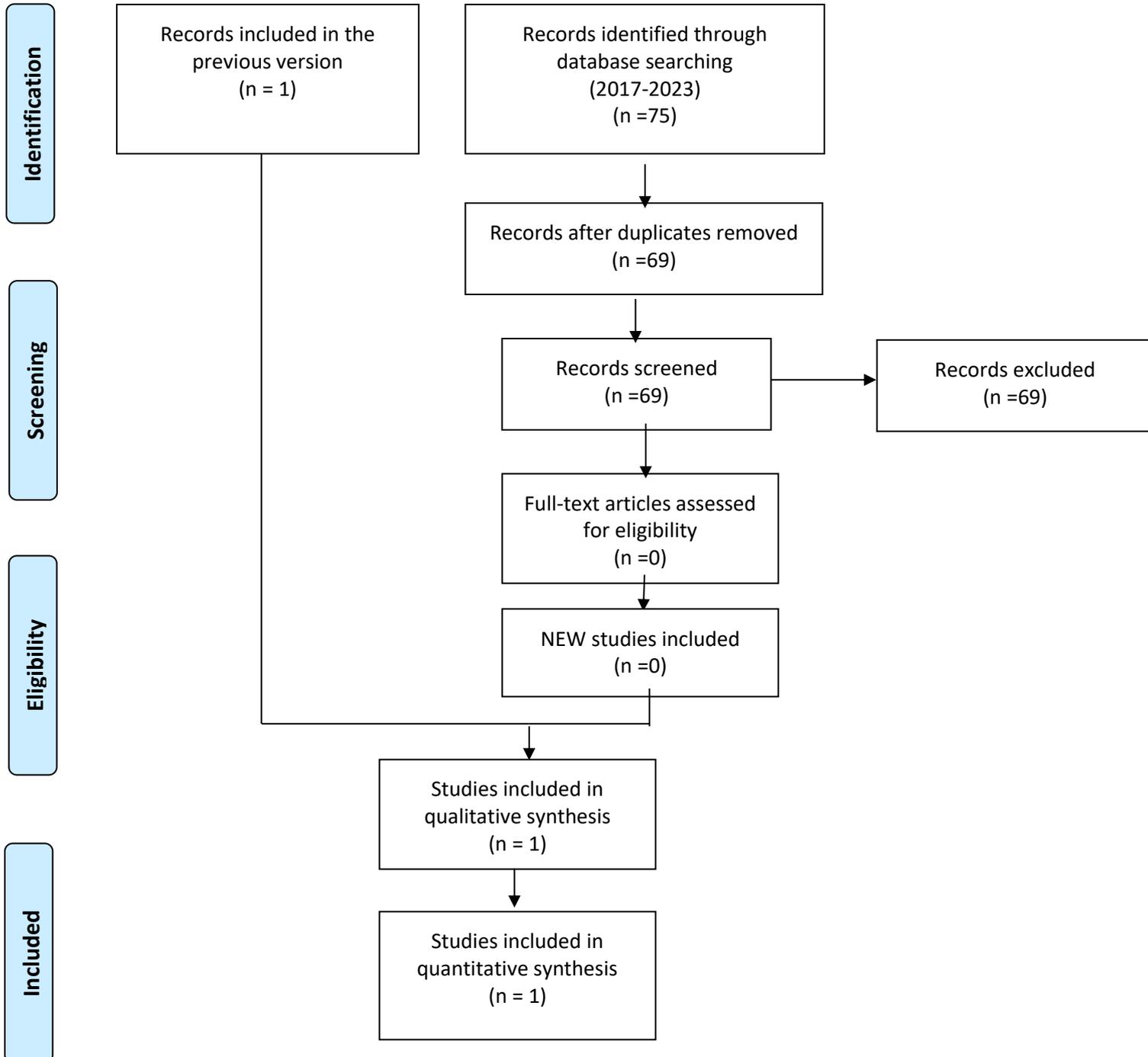
Records: 96

Embase (Embase.com) (2019 a giugno 2023)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp
#2 "Squamous Cell Carcinoma*" OR "Squamous Carcinoma*" OR "Epidermoid Carcinoma*" OR "Planocellular Carcinoma*" OR "Squamous cell carcinoma (SCC)" OR SCC OR "cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)" OR CSCC:de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'metastasis'/exp/mj
#5 #3 AND #4
#6 'cancer chemotherapy'/exp/mj OR 'platinum-based chemotherapy' OR carboplatin OR cisplatin OR oxaliplatin:ti,ab
#7 #5 AND #6 'cancer chemotherapy'/exp/mj OR 'platinum-based chemotherapy' OR carboplatin OR cisplatin OR oxaliplatin:ti,ab
Records: 303

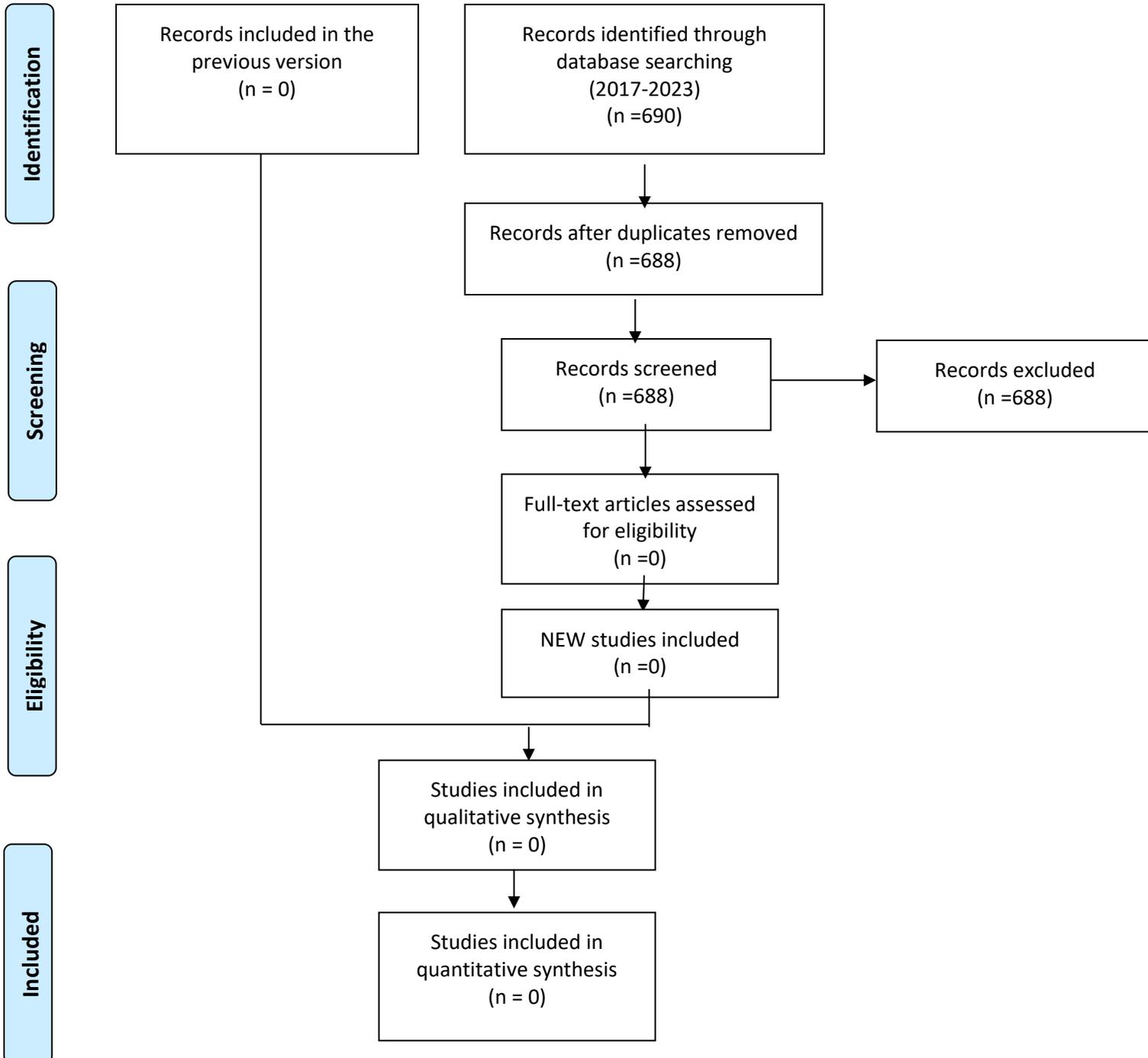


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1



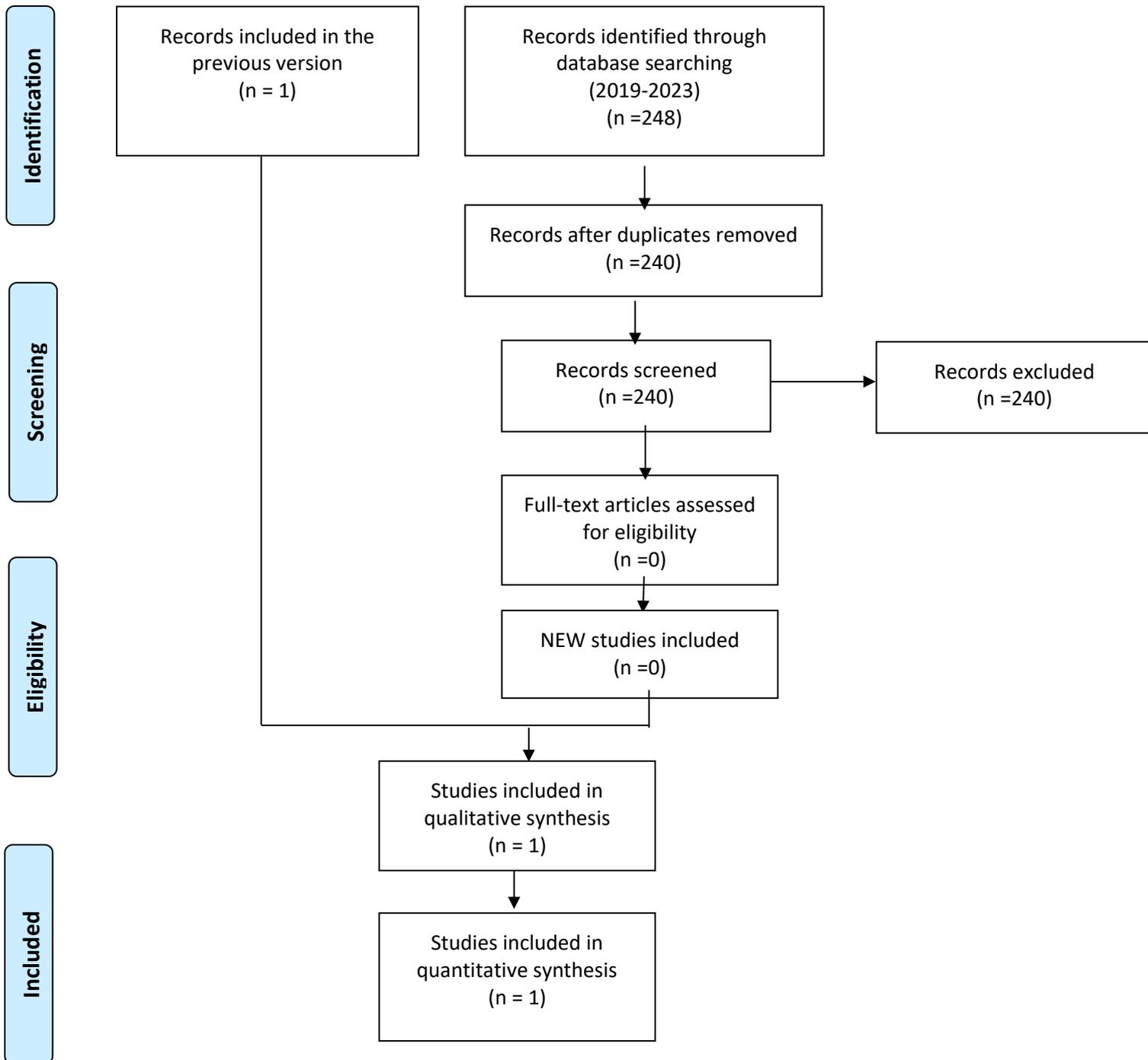


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2



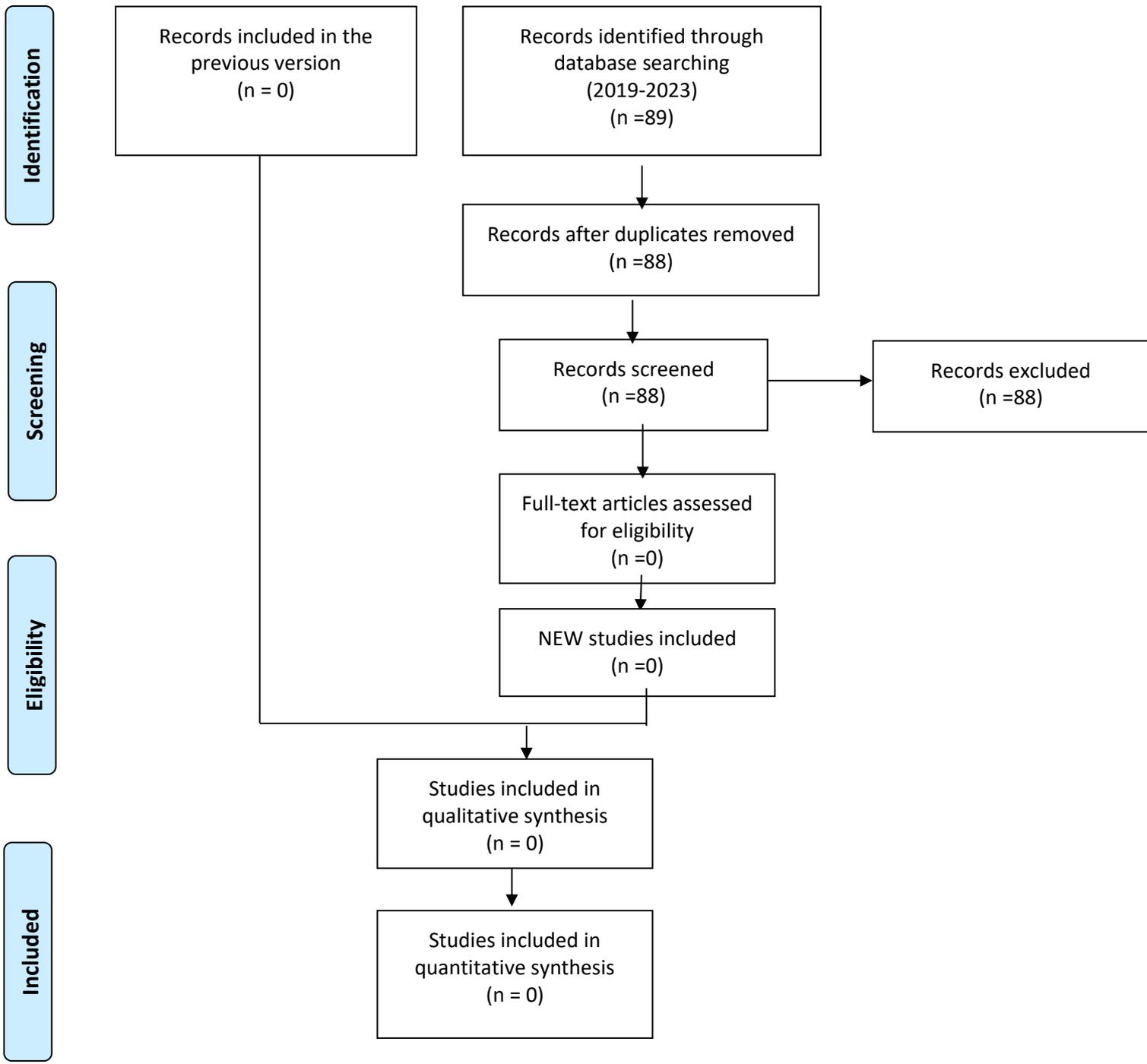


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



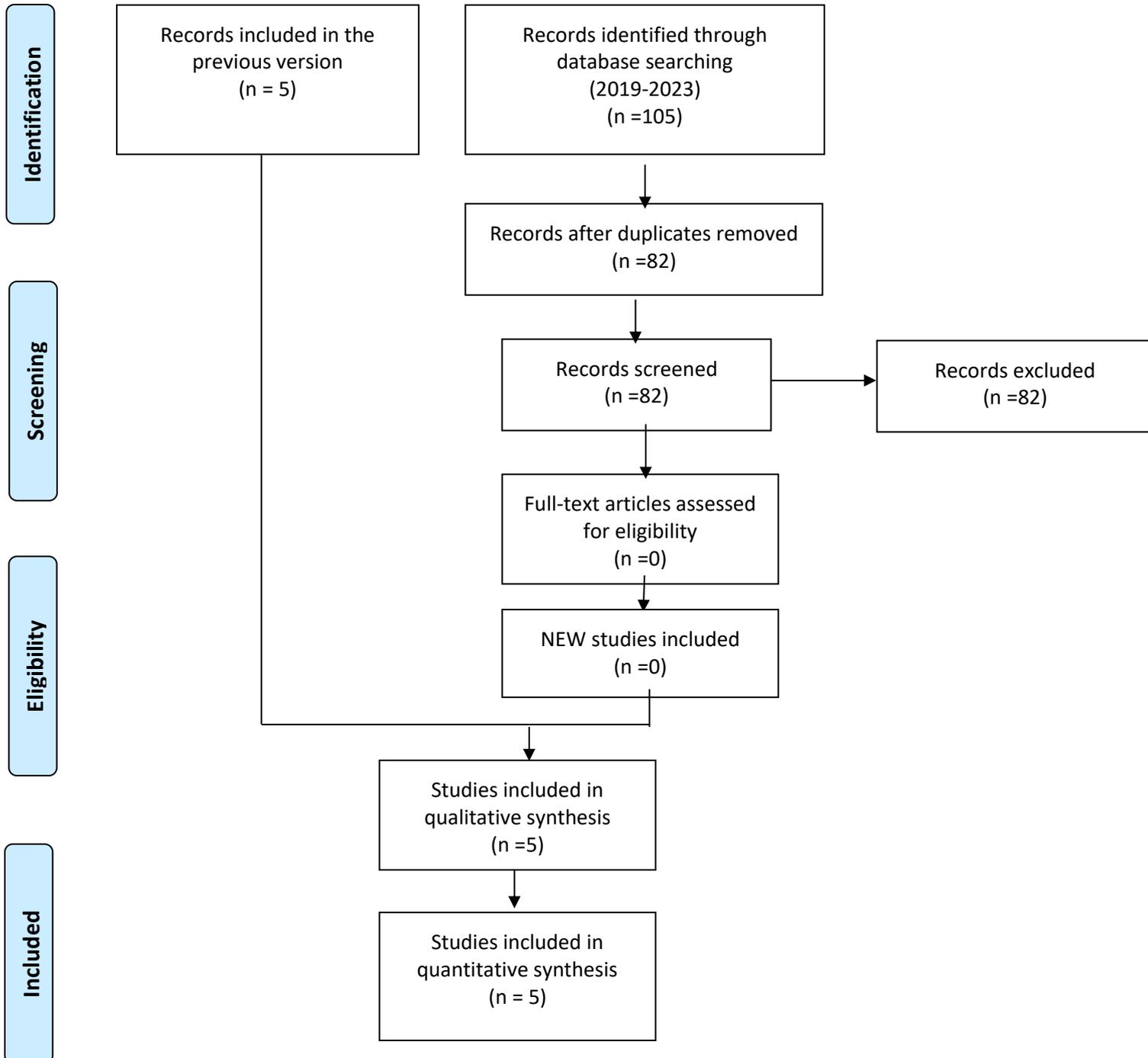


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4a&4b



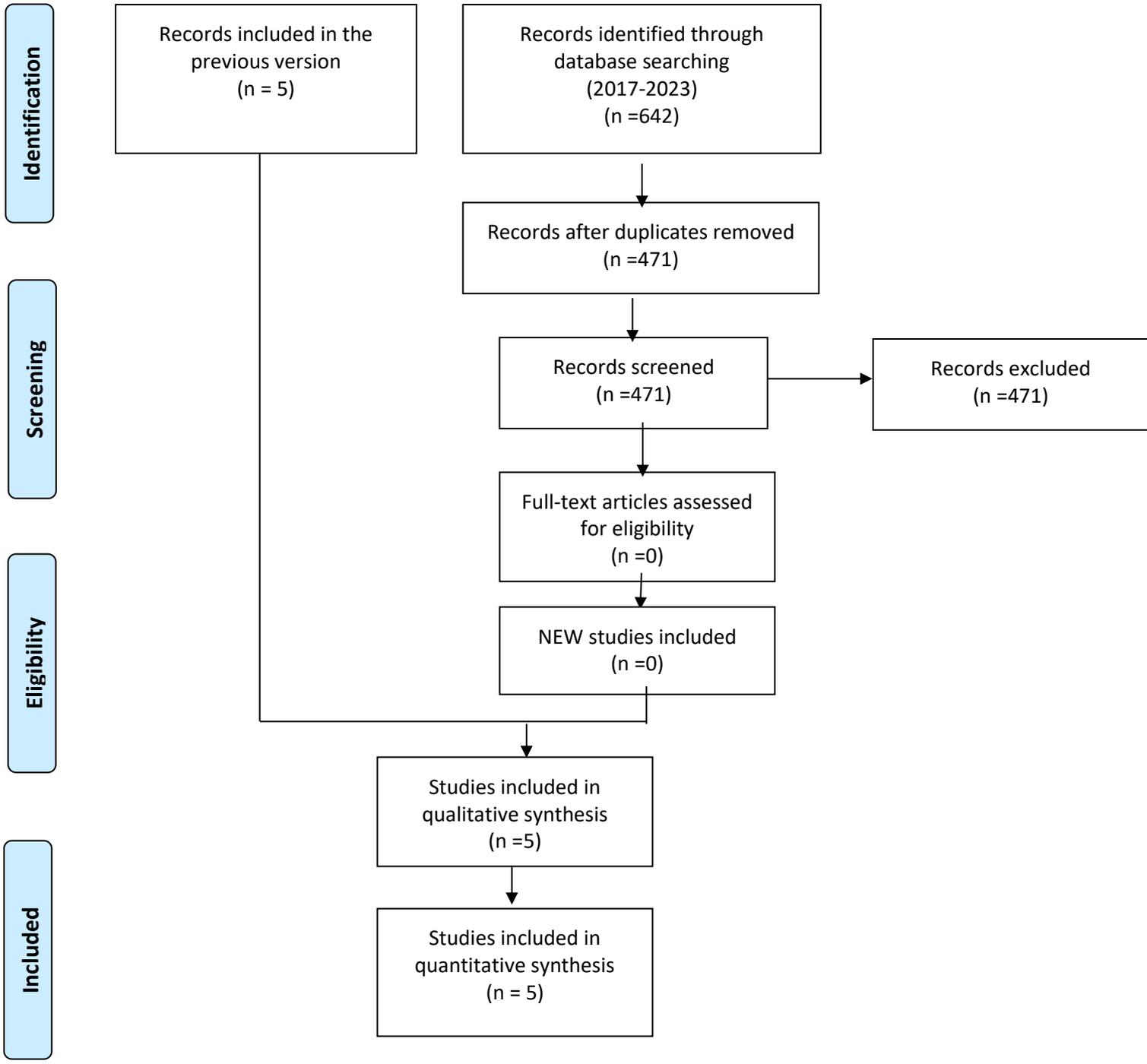


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5a&5b



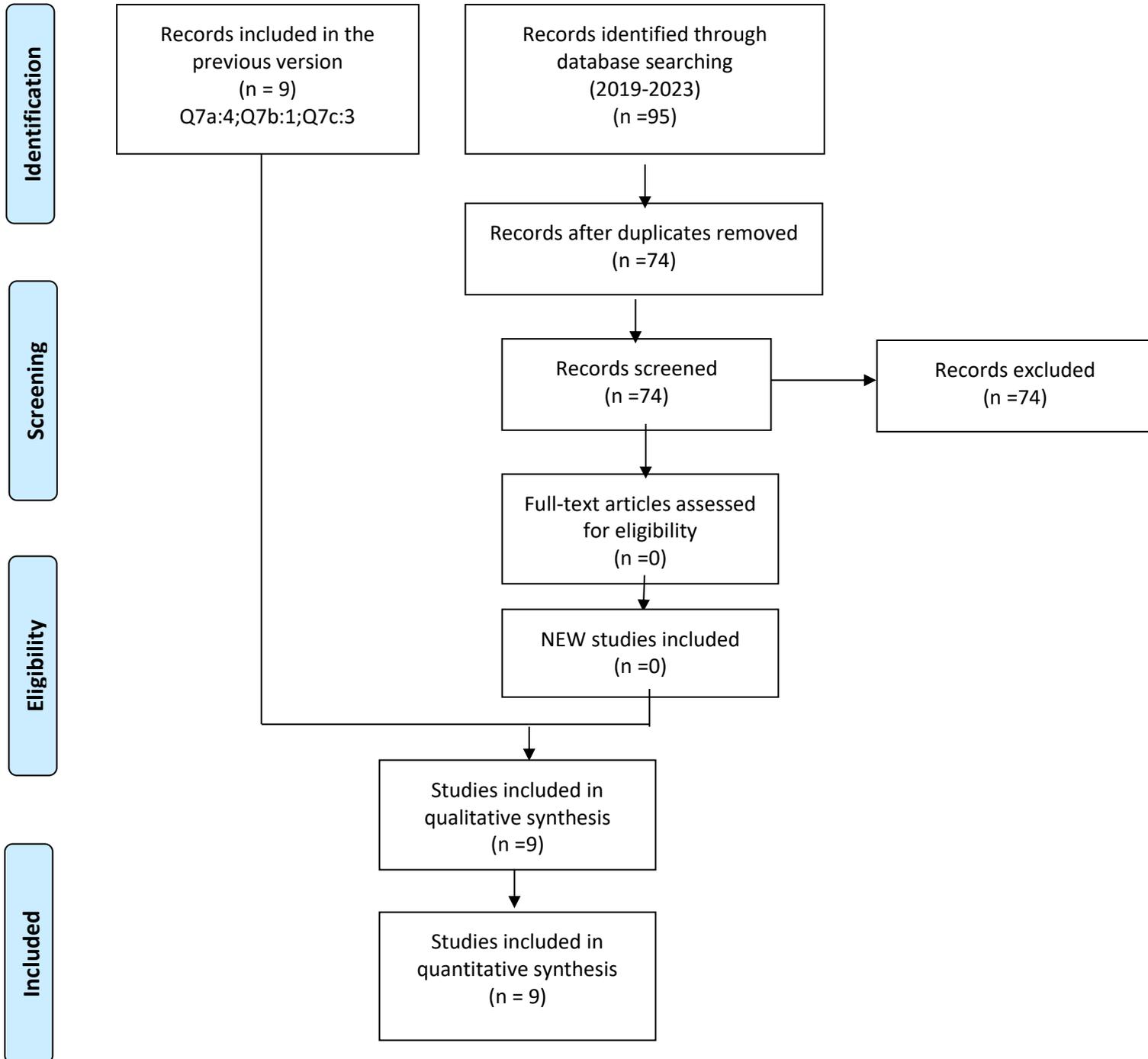


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6



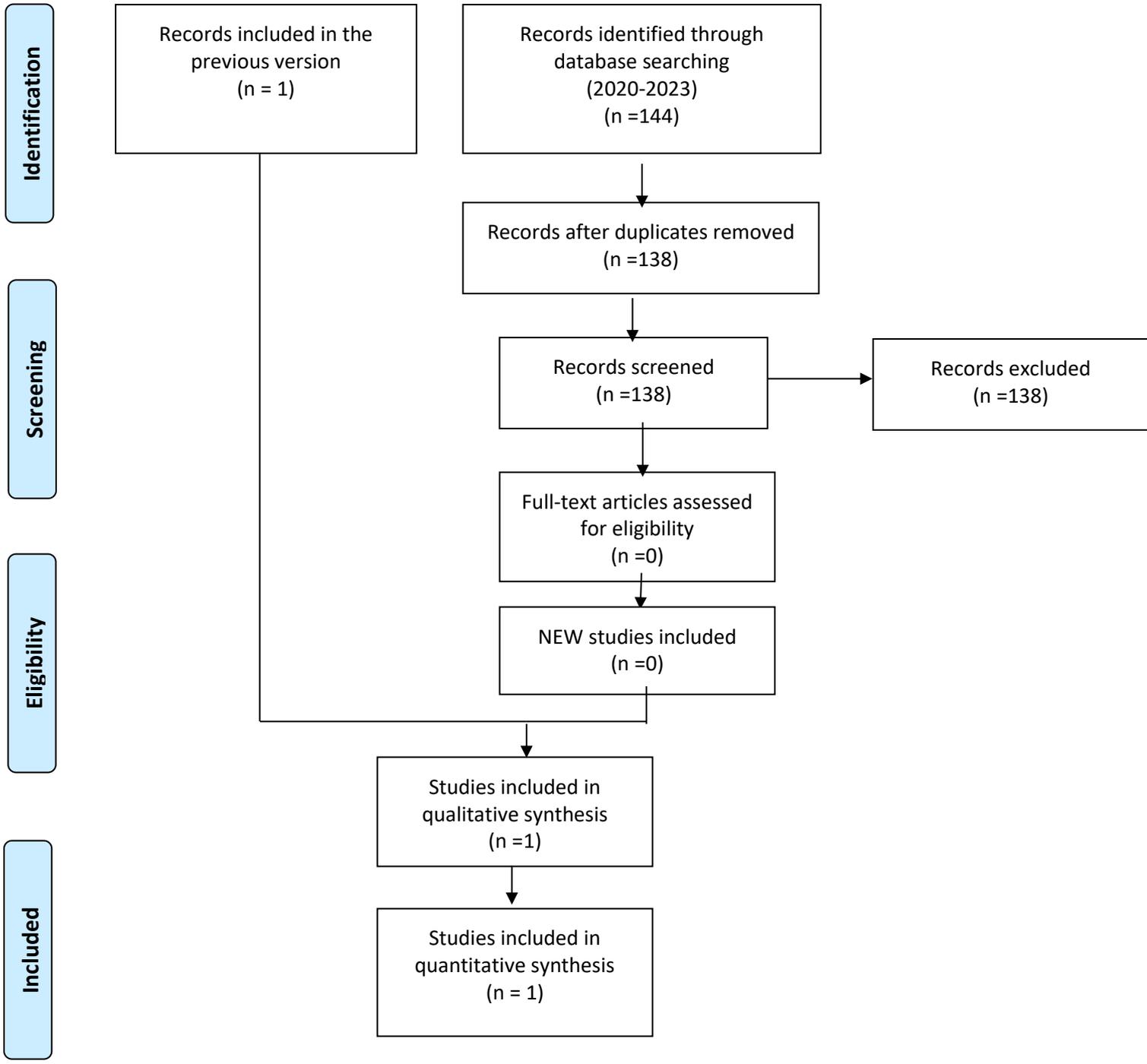


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7a;7b&7c



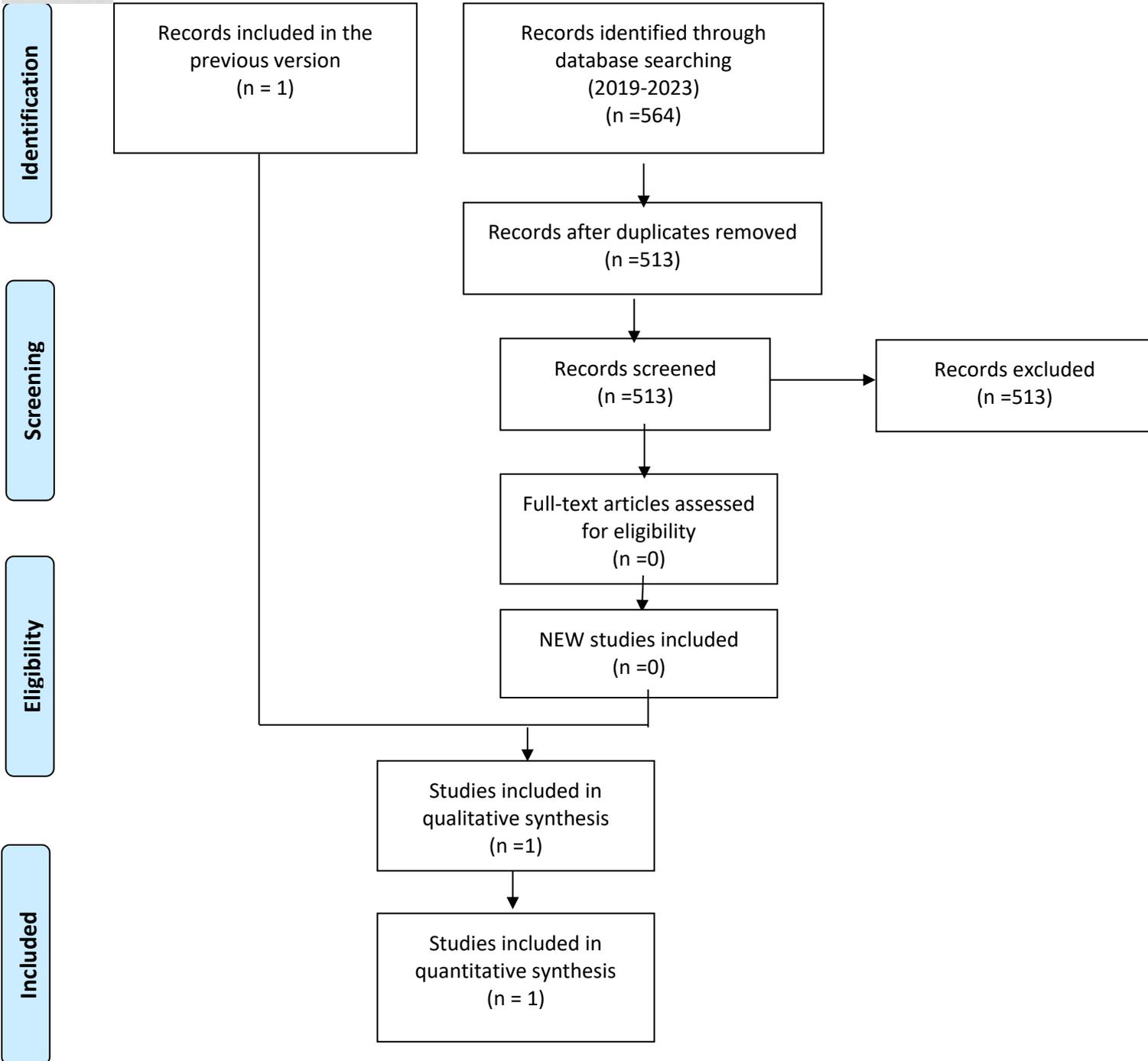


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8



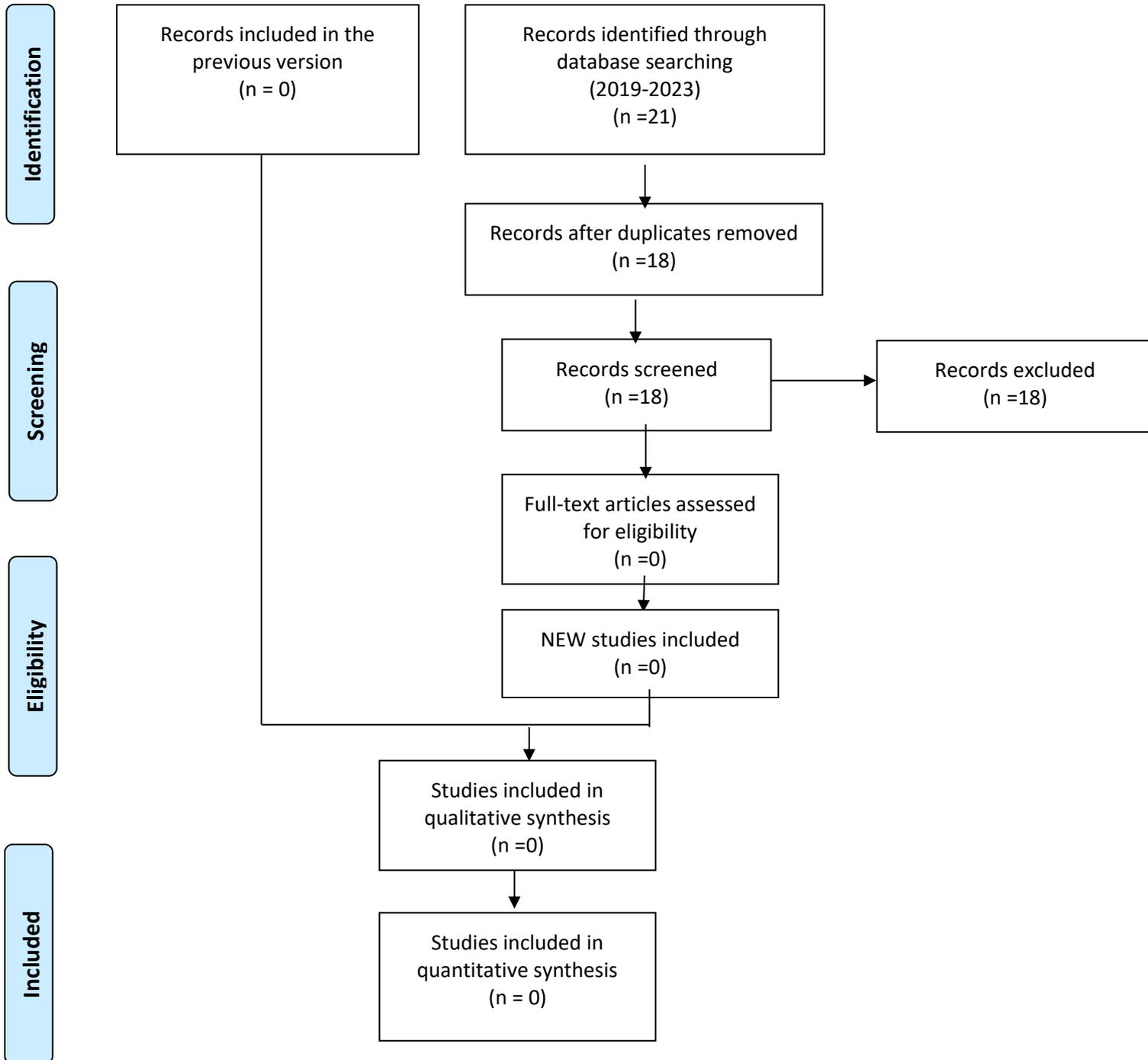


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9



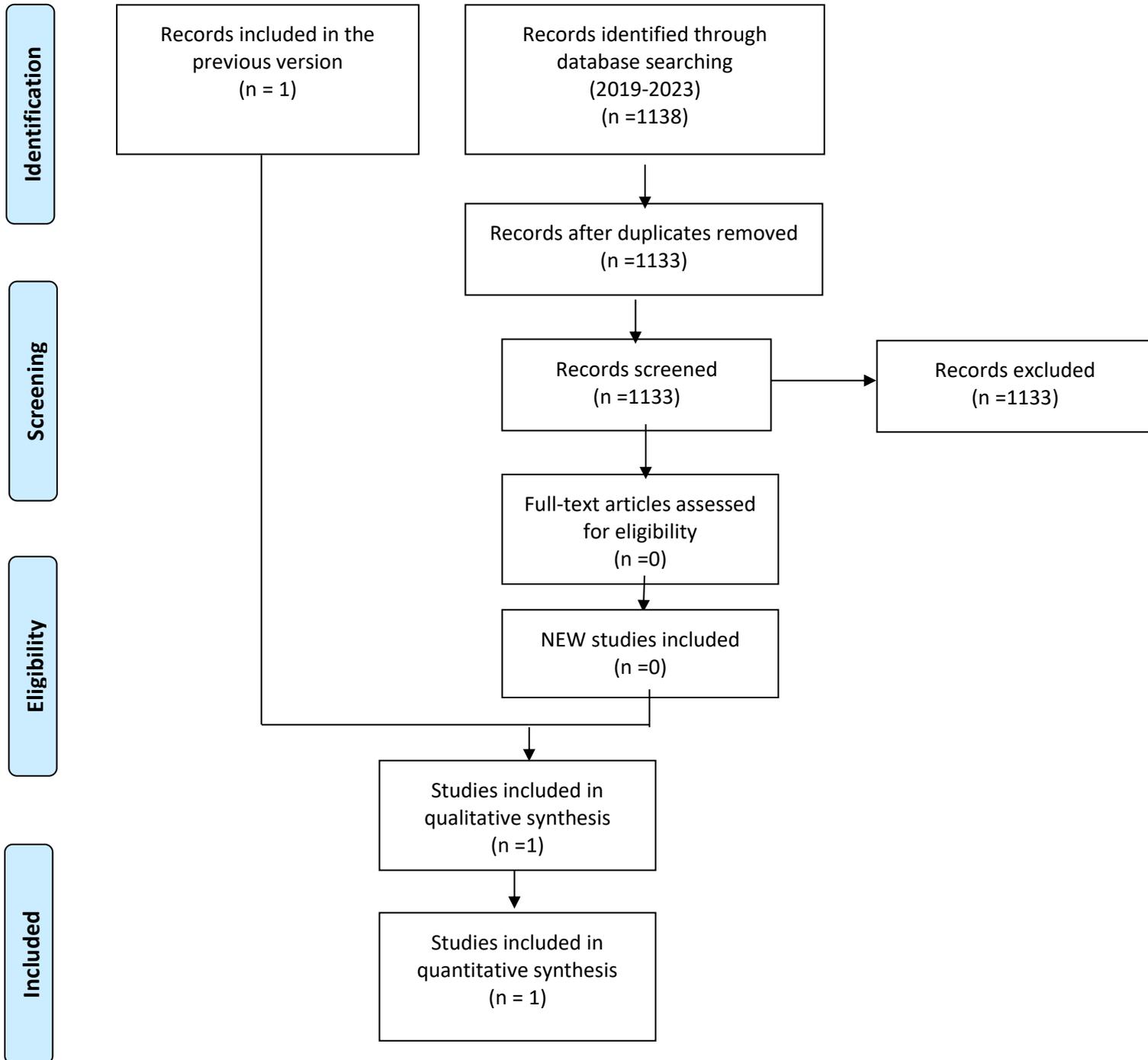


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10



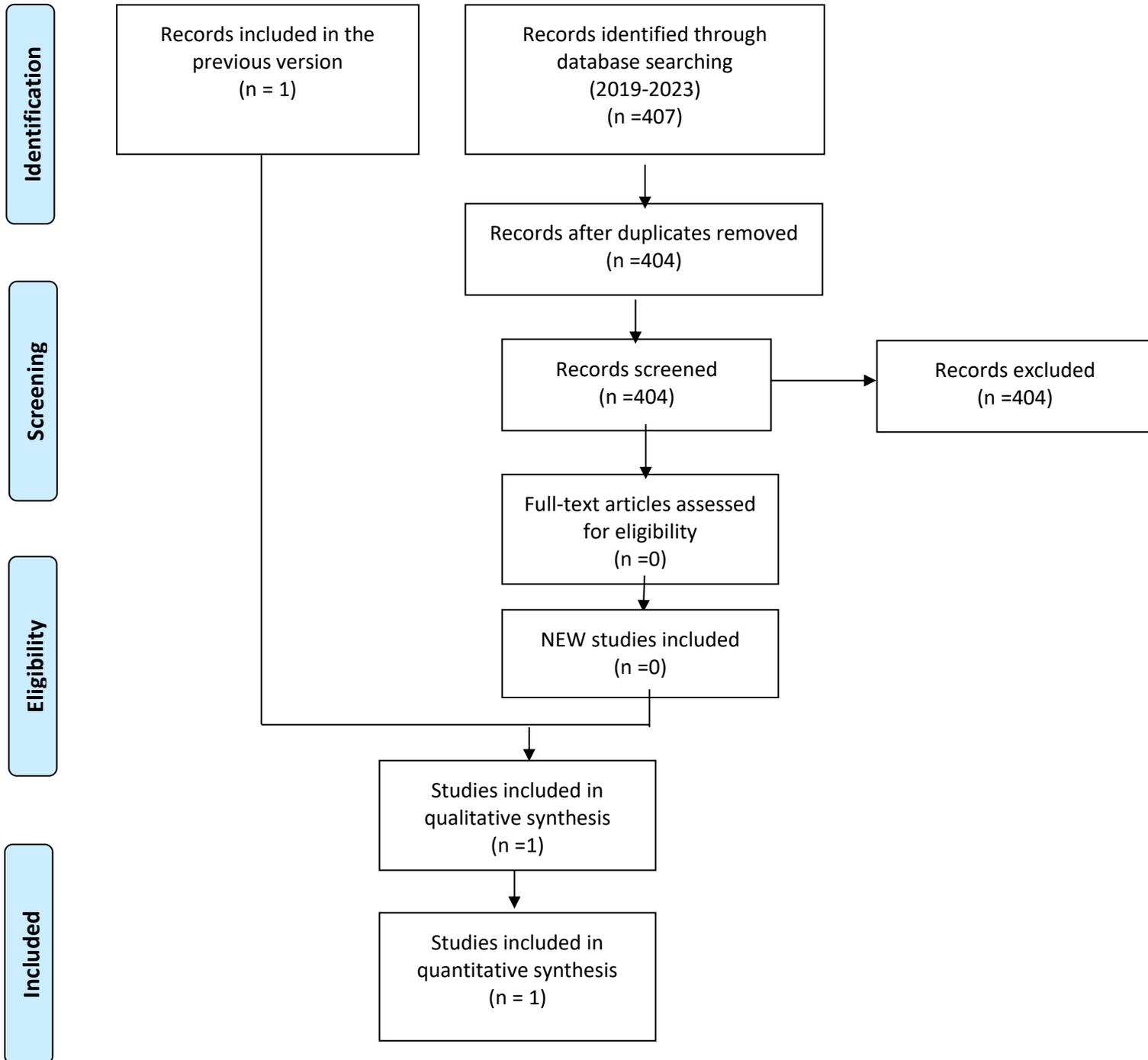


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11

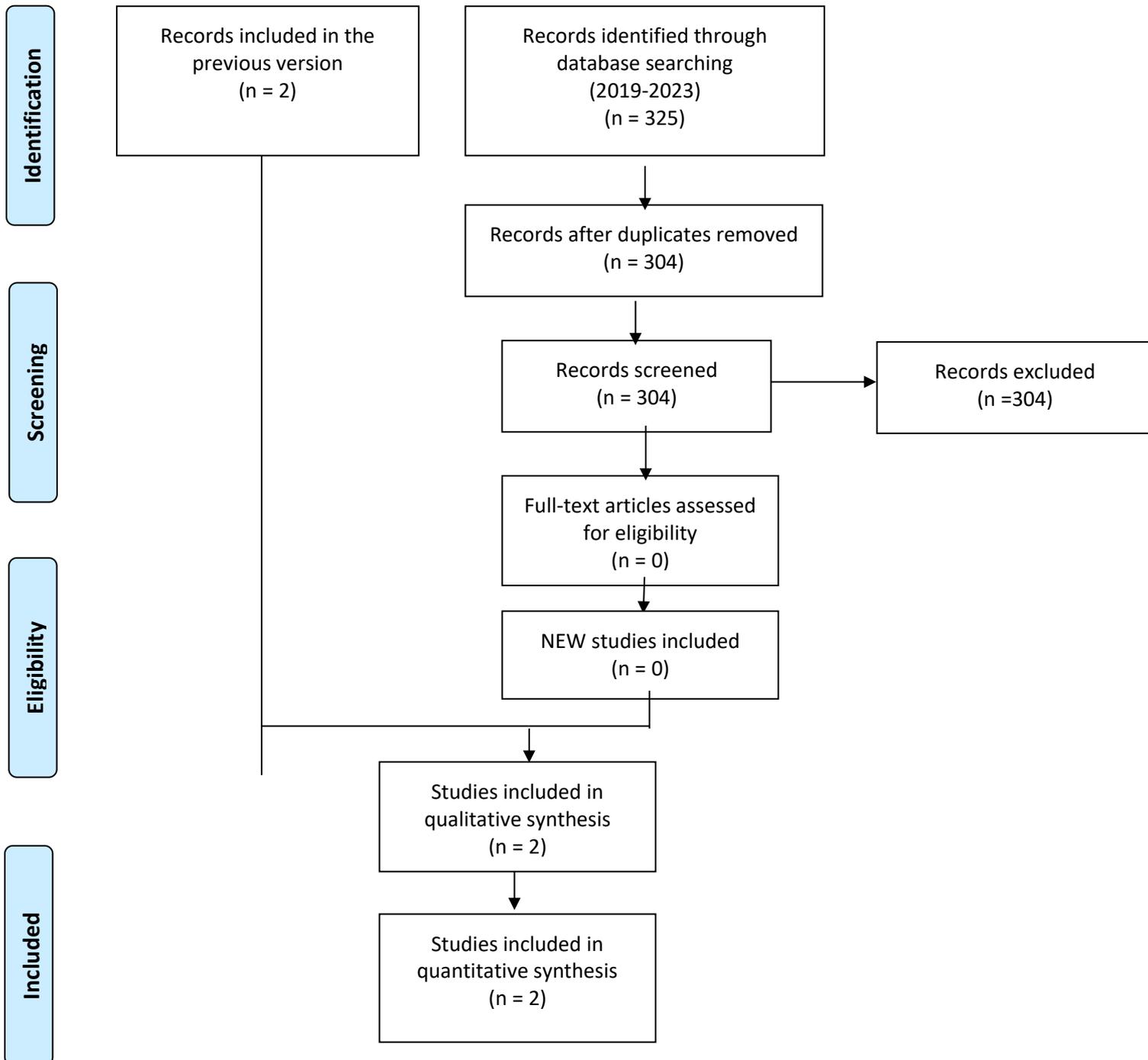




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12

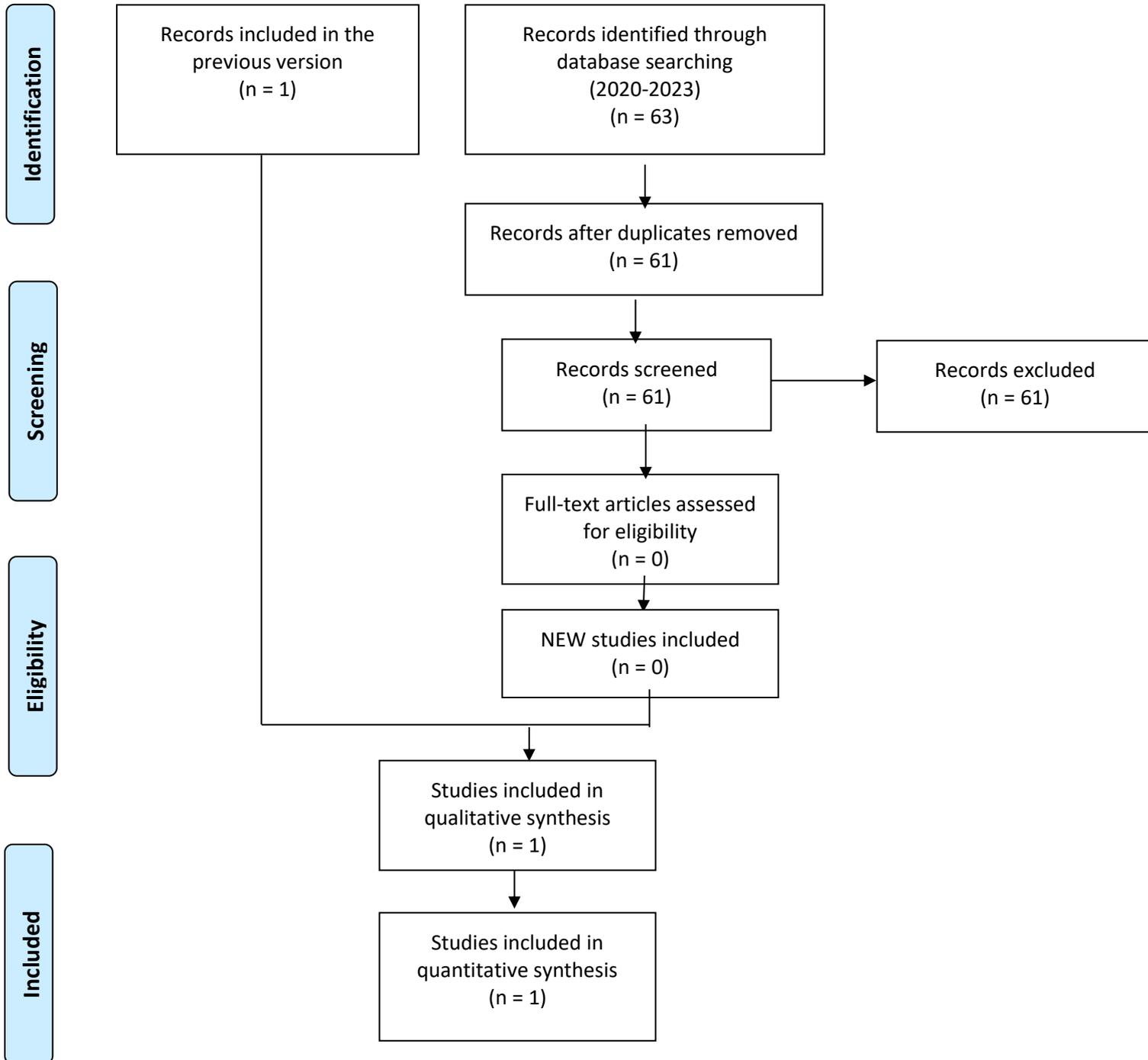


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13&15



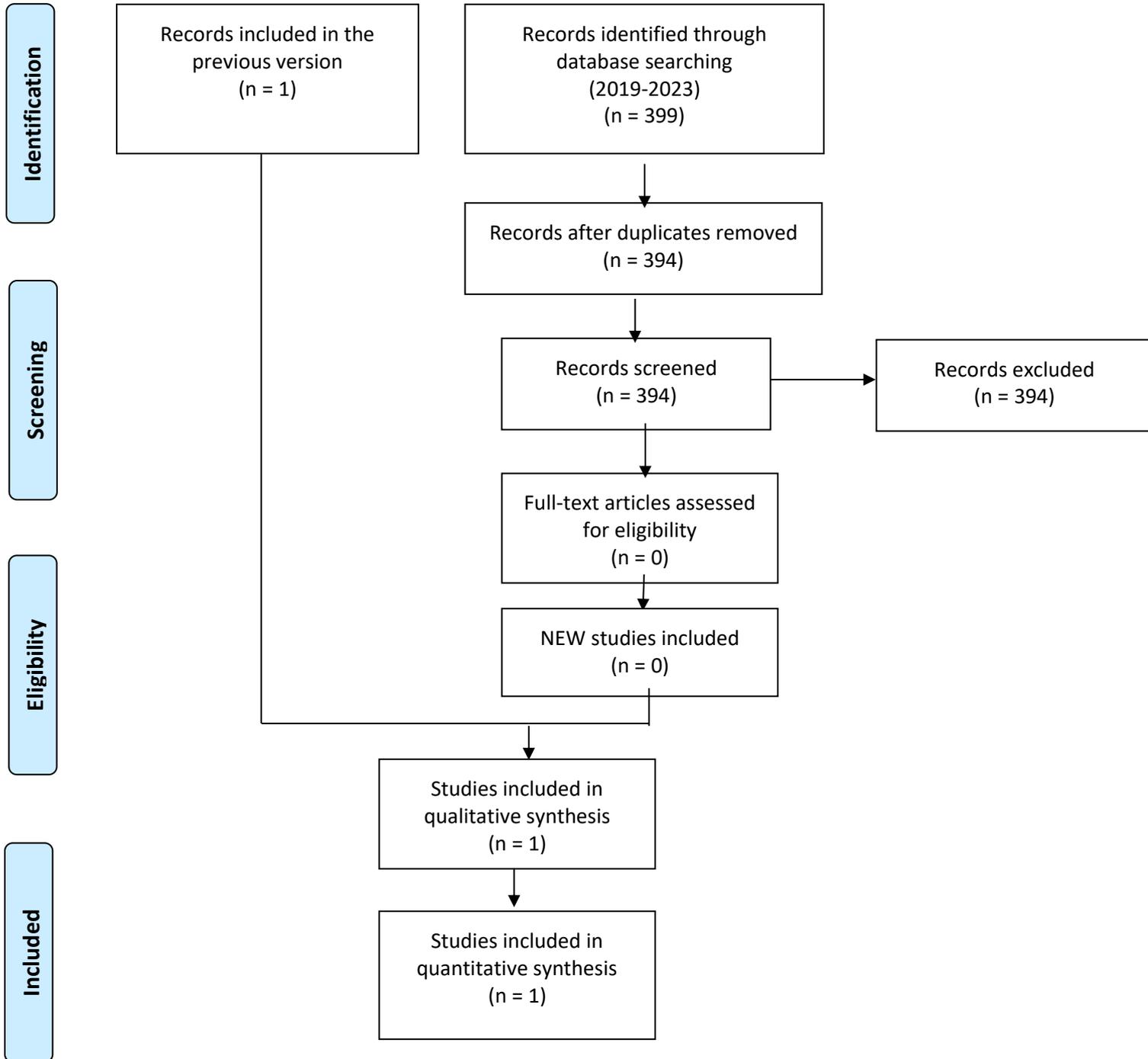


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	202
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	202
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	202
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	202
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	202
C. METODOLOGIA	203
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	207
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	207
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	207
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	207
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	207
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	208
4. BIBLIOGRAFIA	210
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	211
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	211
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	211
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	211
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	212
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	213
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	213
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	213
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	215
Qualità dell'evidenza (GRADE)	216
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	218
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	219
3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE	219
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	220
3.2. GRADE-Adolopment	222
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	222
5. CRITICAL APPRAISAL	222
6. Voci bibliografiche	225

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

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

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

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

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

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

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

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

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

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

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

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

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

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

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

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

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

discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

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

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

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

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

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

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

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

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.



Linee Guida AIOM

Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

RIGHT-2

RIGHT-3



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione standard) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

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

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

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

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

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

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

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

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

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

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

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

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

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

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati,

gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab. 1**.

Tab. 1: Classificazione degli outcome

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

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati).¹ Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

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

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

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

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

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

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

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

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, ecc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**fig. 1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (–), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (tab. 2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

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

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

¹ Descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

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

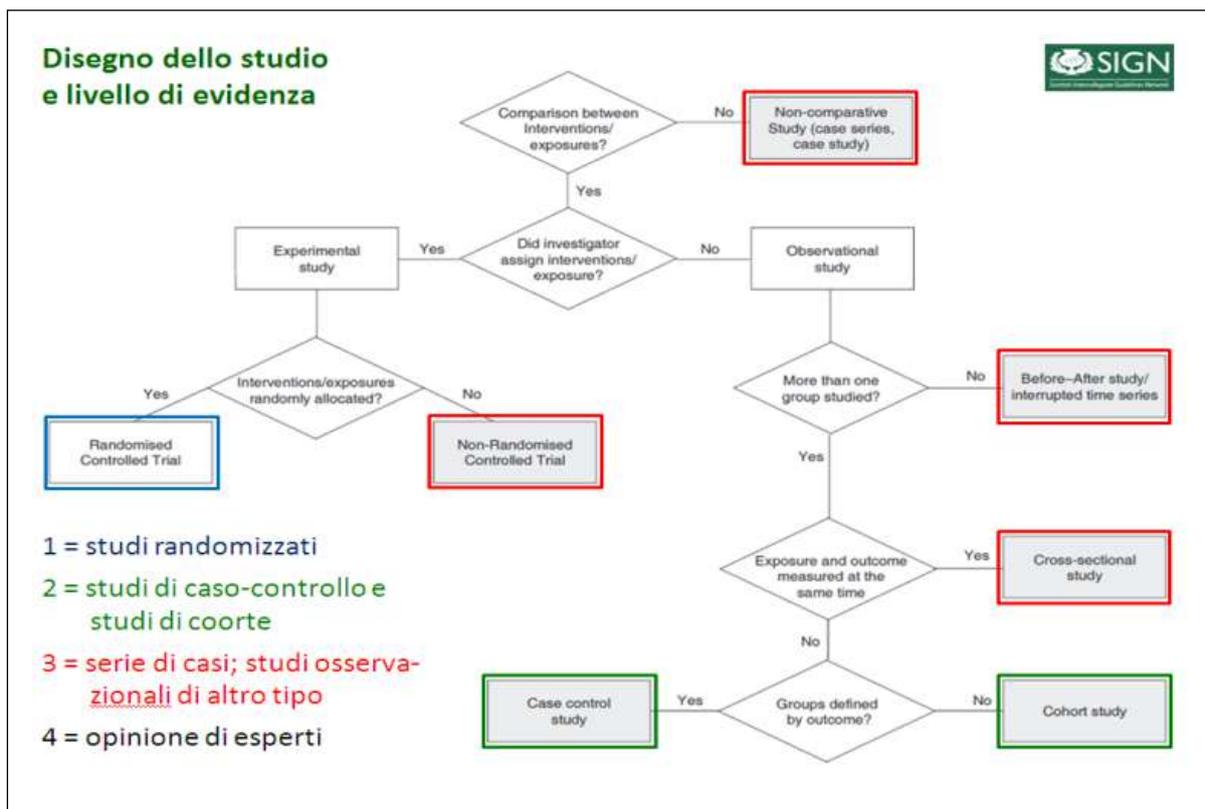


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

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

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

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione.

Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (*body of evidence*), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

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

come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - a. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

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

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

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

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

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

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

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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

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

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

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 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, ecc., si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

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

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

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

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

- ✓ favorevole;

- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento);
- ✓ sfavorevole.

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni cliniche⁴

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

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

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

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

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

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

3.1. 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**).

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

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

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

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

5. CRITICAL APPRAISAL

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

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

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot...)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure

ETEROGENEITA' DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)

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

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

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

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

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

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

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

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

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali.

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

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

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

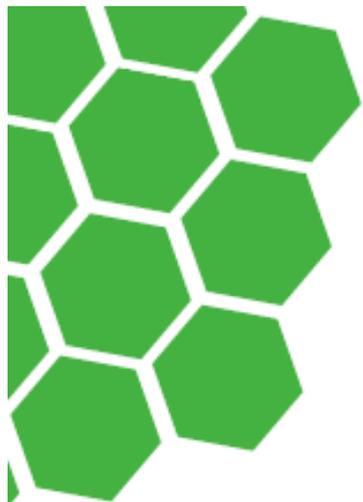
6. Voci bibliografiche

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

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito. Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Maria Concetta Fagnoli	a) Aggiornamento voci bibliografiche b) Modifiche stilistiche ed editoriali	a) Revisione accettata b) Revisione accettata



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.. PAOLA

Cognome QUEIROLO

Qualifica MEDICO

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);

nessuno

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

nessuno

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

advisory role / consultant : Roche Novartis, Pierre Fabre, MSD, BMS, Merck, Sun Pharma, Sanofi

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: nessuno

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

nessuna

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

nessuna

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

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

nessuna

.....
.....

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

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

In fede  Data 14 febbraio 2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Francesco

Cognome: Spagnolo

Qualifica: Medico

Ente di appartenenza: IRCCS Ospedale Policlinico San Martino; 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.

.....
Lecture fees and/or advisory boards: BMS, MSD, NOVARTIS, PIERRE FABRE,
SANOPI, MERCK, SUN PHARMA
.....

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.

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

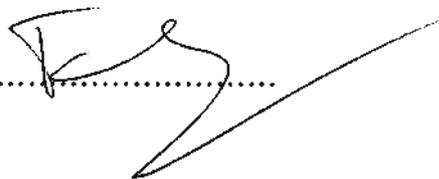
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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 18/10/2023.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Giuseppe
Cognome..... Argenziano
Qualifica..... Prof ordinario e direttore Clinica Dermatologica, Univ della Campania, L. Vanvitelli
Ente di appartenenza..... Univ della Campania, L. Vanvitelli

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

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

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

- 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.

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

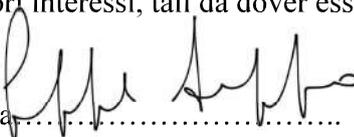
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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..... Napoli, 7-2-22

Data..... 

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FRANCO
Cognome..... BASSETTO
Qualifica..... ORDINARIO DI CHIRURGIA PLASTICA
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI PADOVA

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.

.....
LETTURE OCCASIONALI A CONGRESSI WEBINAR e
CORSI IN ARBITRO ONCOLOGICO 'CERTANES
.....

.....

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:

.....

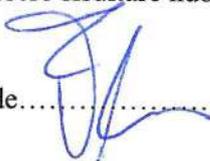
.....

.....

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.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Paolo**.....

Cognome **Bossi**.....

Qualifica: Professore associato medico oncologo.....

Ente di appartenenza: Università degli Studi di Brescia.....

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

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

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

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

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

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

Advisory board o conference honoraria: Merck, Sanofi-Regeneron, Merck Sharp & Dohme, Sun Pharma, Angelini, Molteni, Nestlè, Bristol-Myers Squibb, GSK, Dompè.

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 14/01/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MICHELLO
Cognome..... DEL VECCHIO
Qualifica..... RESPONSABILE S.S. ONCOLOGIA MEDICA MODAMI
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI - MILANO

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

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

.....
..... 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.

..... ADVISOR / CONDIZIONATO x BMS, MERCK (MSD), NOVARTIS,
..... ARRIO FABRO
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
NO
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
NO
.....

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

.....
NO
.....

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

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

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



14/02/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Claudio

Cognome.....Clemente.....

Qualifica.....Direttore Responsabile Servizio di Anatomia Patologica e Citopatologia

Ente di appartenenza IRCCS Policlinico San Donato, Milano

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

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva); NO
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione. NO
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

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.

Data...04/02/2022

In fede



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....VINCENZO

Cognome.....DE GIORGI

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza...AZIENDA TOSCANA CENTRO- UNIVERSITA' FIRENZE

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

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

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.

...SUNPHARMA 2021 –ADVISORY BOARD

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO.....
.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

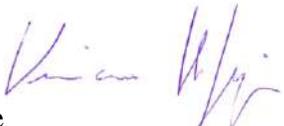
NESSUNA.....
.....
.....
.....

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

NESSUNO.....
.....
.....

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

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

In fede  Data 15 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 KETTY

Cognome PERIS

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI DERMATOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' 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);

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.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory board per: Abbvie, Leo Pharma, Novartis, Lilly, Almirall, Janssen, Sanofi, Pierre Fabre, Sun Pharma, Biogen, Galderma, MSD, Philogen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: 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: Novartis, Sanofi.
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

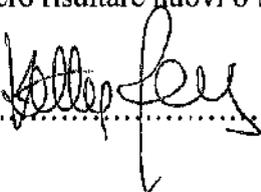
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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.

07.02.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...PIETRO

Cognome...QUAGLINO

Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO DERMATOLOGIA

Ente di appartenenza...CLINICA DERMATOLOGICA, DIPARTIMENTO SCIENZE MEDICHE
UNIVERSITA' DI TORINO

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.....

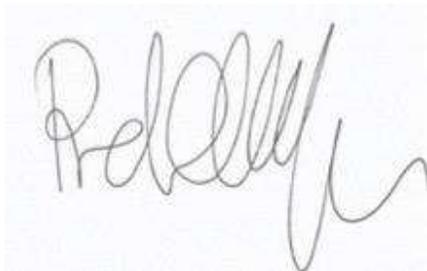
.....

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... 12 FEBBRAIO 2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ALESSIA

Cognome..... REALI

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza..... OSPEDALE MICHELE & PIETRO

FERRERO VERDUNO

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.

febbraio 2020 "approccio nel co. Sorcellulari loc. avanzato"
luglio 2021 "Tiura quota ridotta per co. Sorcellulari"
dicembre 2021 "toploton approccio multidisciplinare del paz
offerto da Soc. localmente autorizzato"

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. Alvino Data 31/3/2022.....
Alvino



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Iris

Cognome Zalaudek

Qualifica Direttrice

Ente di appartenenza Dipartimento di Dermatologia e Venereologia, Università di Trieste, Italia

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

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: MSD, Novartis, Sunpharma, Sanofi Genzyme, Philogen

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 7.2.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ROBERTO IVO

Cognome PATUZZO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS - ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

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

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

NESSUNA

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

NESSUNA

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:

Tipo di azione

Numero di azioni

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

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

NESSUNO

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

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

In fede..........

Data...14/02/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ELISABETTA
Cognome..... PENNACCIOLI
Qualifica..... CHIRURGO
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

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.

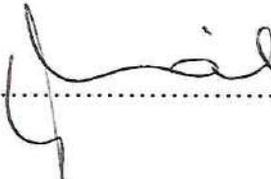
.....
.....
.....
.....

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. 25/3/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GIUSEPPE.....

Cognome.....PALMIERI.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO DI ONCOLOGIA MEDICA.....

Ente di appartenenza.....UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI.....

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

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

.....NESSUNA.....

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

..... NESSUNA.....

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

.....ADVISORY ROLE FOR BMS, MSD, NOVARTIS, PIERRE FABRE.....

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.

..... 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..... Data...08.02.2022.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....IGNAZIO.....

Cognome.....STANGANELLI.....

Qualifica.....MEDICO E PROFESSORE ASSOCIATO UNIVERSITA' DI PARMA E
DIRETTORE SKIN CANCER UNIT IRCCS IRST ISTITUTO TUMORI ROMAGNA

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

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

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Relatore a congressi o eventi Sanofi – BMS - 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..... **16 06 2022**.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome PAOLO ANTONIO

Cognome ASCIERTO

Qualifica DIRETTORE DIPARTIMENTO CORP-S di Ricerca ed Assistenziale Cute, Melanoma Immunologia Oncologica Sperimentale e Terapie Innovative

Ente di appartenenza I.N.T. FONDAZIONE G.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);

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

- 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.

Incarico di consulente per conto di: Bristol Myers Squibb, Roche-Genentech, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Array, Merck Serono, Pierre-Fabre, Incyte, Medimmune, AstraZeneca, Syndax, Sun Pharma, Sanofi, Idera, Ultimovacs, Sandoz, Immunocore, 4SC, Alkermes, Italfarmaco, Nektar, Boehringer-Ingelheim, Eisai, Regeneron, Daiichi Sankyo, Pfizer, Oncosec, Nouscom, Takis, Lunaphore, Seagen

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.

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

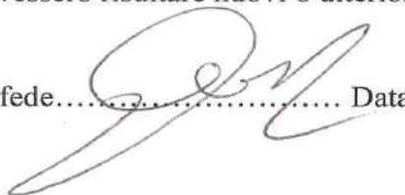
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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.....

 22-12-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome STEFANO

Cognome PERGOLIZZI

Qualifica Direttore UOC di Radioterapia - Professore Ordinario di Radioterapia

Ente di appartenenza Università di Messina- Az Ospedaliera Univ. Messina

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 Prof Stefano Pergolizzi



Data 20/06/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Lisa**

Cognome **Licitra**

Qualifica **Direttore di Struttura Complessa**

Ente di appartenenza **Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori**

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);

N/A

- 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.

N/A

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

N/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
N/A
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

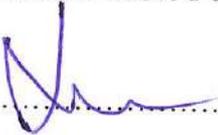
Fondi per la ricerca devoluti direttamente all'Istituto per studi clinici ai quali ho partecipato da: Astrazeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene International, Eisai, Exelixis, Debiopharm International SA, Hoffmann-La Roche Ltd, IRX Therapeutics, Medpace, Merck-Serono, Merck Healthcare KGaA, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Buran.

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:

Compensi occasionali per la partecipazione in qualità relatore a convegni/congressi o come consulente scientifico per advisory boards da: Astrazeneca, Bayer, BMS, Eisai, MSD, Merck-Serono, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-La Roche Ltd, Novartis, Roche, Debiopharm International SA, Sobi, Incyte Biosciences Italy srl, Doxa Pharma srl, Amgen, Nanobiotics e GSK.

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..... 15/2/2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... AAPIRE SA
Cognome..... ROSSI
Qualifica..... R. I. S. / DIRETTORE GENERALE
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' degli STUDI di ANCONA - FARMACIA

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);

NN
.....
.....
.....

- 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.

NN
.....
.....
.....

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

SA
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....

Numero di azioni:.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

NO

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

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

In fede Daniela Russo Data 10/08/2012



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ARMANDO
Cognome... SANTARO
Qualifica... RESP. ONCOLOGIA / EMATOLOGIA - DIRETTORE CANCER CENTER
Ente di appartenenza... ISTITUTO CLINICO HUMANITAS - ROZZANO (MI)

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.

.....
VEDERE ELEMENTO ALLEGATO
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Prof. Armando Santoro's Conflict of Interest Disclosure

Advisory Board:

BMS (BRISTOL-MYERS-SQUIBB) / SERVIER / GILEAD / PFIZER / EISAI / BAYER / MSD (MERCK SHARP & DOHME)

Consultancy:

ARQULE / SANOFI/ INCYTE

Speaker's Bureau:

TAKEDA / BMS / ROCHE / ABB-VIE / AMGEN / CELGENE / SERVIER / GILEAD / ASTRAZENECA / PFIZER / ARQULE / LILLY / SANDOZ / EISAI / NOVARTIS / BAYER / MSD

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

.....
BORSA DI STUDIO BMS
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
SUPPORTO A CANCER-FREE PROGRAM
.....
.....

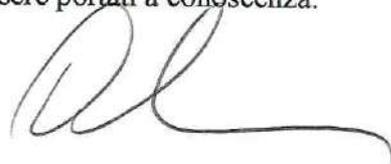
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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... Prof. Armando Santoro Data... 21/06/2022





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome <salvatore Vincenzo Maria

Cognome...Asero.....

Qualifica Dirigente Medico con INcarico di Altissima Professionalità a Valenza Dipartimentale U.O.C

Chirurgia Oncologica – Dipartimento di Oncologia.....

Ente di appartenenza Azienda di Rilievo Nazionale e di AQLta Specializzazione Garibaldi Catania

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

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

No.....
.....
.....

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

No.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Novartis, Sanofi, PharmaMar, Sun Pharma, MSD, Bristol – Meyer Squibb

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....

Numero di azioni:.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no.....

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

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 24 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 MARIA CONCETTA

Cognome FARGNOLI

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO MED/35 - MALATTIE CUTANEE E VENEREE

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'AQUILA

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.

MC Fargnoli has served on advisory boards, received honoraria for lectures and research grants from AMGEN, Almirall, Abbvie, BMS, Galderma, Kyowa Kyrin, Leo Pharma, Pierre Fabre, UCB, Lilly, Pfizer, Janssen, MSD, Novartis, Sanofi-Genzyme, Sunpharma

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

NO

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

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

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. F. G.', written in a cursive style.

In fede

Data 15/02/2022

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome DANIELA

Cognome BERRITTO

Qualifica Medico Specialista Radiologo, Ricercatore tipo B a tempo determinato

Ente di appartenenza Università Degli Studi di Foggia

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.

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

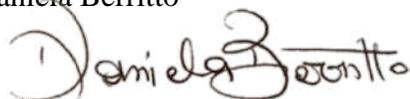
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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
Daniela Berritto



Data 18/10/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Federica.....

Cognome...Piatti.....

Qualifica.....

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:.....
.....
.....

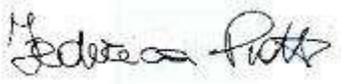
Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- 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.....  Data.....15/02/2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

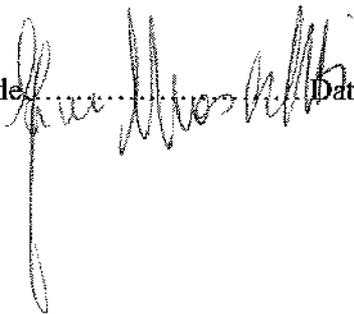
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

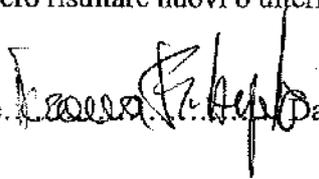
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.  Data...07/01/2020..

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM