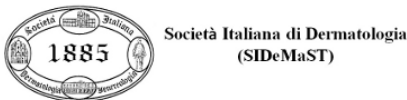




Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma squamocellulare cutaneo

Edizione 2021

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 22 settembre 2021**

Coordinatore	Paola Queirolo		Oncologo Medico, Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano
Segretario	Francesco Spagnolo		Chirurgo Plastico, Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Estensori	Giuseppe Argenziano		Dermatologo, Clinica Dermatologica, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli
	Franco Bassetto		Chirurgo Plastico, Clinica Chirurgia Plastica Azienda Ospedaliera Università Padova
	Paolo Bossi		Oncologo Medico, Università degli Studi di Brescia
	Michele Del Vecchio		Oncologo Medico, Oncologia Medica, Fondazione IRCCS - INT, Milano
	Claudio Clemente		Anatomo Patologo, SMeL 2 - Anatomia Patologica e Citodiagnostica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milano
	Vincenzo de Giorgi		Dermatologo, Dermatologia, AOU Careggi, 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, Torino
	Alessia Reali		Radioterapista, Radioterapia, AO S. Croce e Carle, Cuneo
	Iris Zalaudek		Dermatologo, Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Maggiore di Trieste
	Roberto Patuzzo		Chirurgo Generale, S.C. Chirurgia Generale indirizzo oncologico 4, Fondazione IRCCS - INT, Milano
	Elisabetta Pennacchioli		Divisione di Chirurgia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano
Revisori	Giuseppe Palmieri	IMI	Unità di Genetica dei Tumori, CNR, Sassari
	Ignazio Stanganelli	IMI	Skin Cancer Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST), IRCCS, Meldola
	Paolo Ascierto	AIOM	Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale", Napoli
	Stefano Pergolizzi	AIRO	Radioterapia, BIOMORF Department, Università of 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, Milano
	Corrado Caracò	SICO	SC Chirurgia Oncologica Melanoma, Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli (NA)
	Maria Concetta Fargnoli	SIDEMAST	Dermatologia, Dipartimento di Scienze Biotechnologiche Cliniche ed Applicate, Università degli Studi dell'Aquila
	Daniela Berritto	SIRM	Dipartimento di Radiologia, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli
	Federica Piatti		Associazione pazienti MELA-VIVO

**Gruppo
Metodologico**

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi della letteratura
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

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 (v. 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 evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
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 evidenze: 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) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
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)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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: 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:

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
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 certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

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 preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il panel esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM del Carcinoma Cutaneo a Cellule Squamose hanno 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 (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

INDICE

1. Epidemiologia	8
2. Fattori di rischio	9
3. Anatomia patologica	12
4. Diagnosi dermoscopia	27
QUESITO 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?	28
QUESITO 2: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma squamocellulare della cute?	29
QUESITO 3: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?	
QUESITO 4a: In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?	
QUESITO 4b: In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?	
5. Terapia chirurgica e tecniche alternative alla chirurgia	33
QUESITO 5a: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 4 mm rispetto < 4 mm?	34
QUESITO 5b: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 6 mm rispetto < 6 mm?	35
QUESITO 6: Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?	36
QUESITO 7a: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?	38
QUESITO 7b: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?	40
QUESITO 7c: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla crioterapia?	41
QUESITO 8: In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato è raccomandabile l'uso della radioterapia adiuvante rispetto a nessun trattamento?	42
QUESITO 9: La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?	43
QUESITO 10: 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	44
QUESITO 11: 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?	46
QUESITO 12: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?	47
QUESITO 13: 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?	48
QUESITO 14: 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?	49
QUESITO 15: 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?	50
QUESITO 16: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile l'uso di cemiplimab rispetto alla chemioterapia?	51
QUESITO 17: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	51

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

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 una 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 SCC. 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 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 and AIRTUM working group. I numeri del cancro in Italia. Available from: 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 dalla esposizione ai raggi UV, sia naturali che artificiali, età avanzata e fototipo chiaro. L'esposizione correlata a maggior rischio di cSCC è rappresentata dalla esposizione cumulativa cronica alle radiazioni UV e rappresenta 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 nello sviluppo 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 alla consapevolezza delle conseguenze di 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 foto-indotto [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 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). Una aumentata incidenza di CSS è stata anche riportata in pazienti affetti da genodermatosi (quali l'albinismo muco-cutaneo, lo xeroderma pigmentoso e l'epidermodisplasia verruciforme). Infine, i processi infiammatori cronici di lunga durata come quelli presenti in alcune malattie genetiche (e.g. 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 dalla 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 immuno-mediate 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 differenti 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 (CB) 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 CB, 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 CS 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 le 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 ed 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. cSCC si definiscono come G_x se il grado di differenziazione non valutabile, G1: ben differenziato, G2: moderatamente differenziato, G3: scarsamente differenziato, G4: indifferenziato. Nel grado G1 il 75-100% delle cellule squamose tumorali sono ben differenziate; 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 intercitoplasmatici, numerose mitosi a disposizione irregolare [4].

Oltre al sistema di Broders, 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 CSc su cheratosi attinica, associati a HPV, CSc tricholemmali e 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 CSc 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, le varianti follicolare, papillare e a cellule chiare.

Nel 2000, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha diviso 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 1 vengono riportate le principali varianti del cSCC e riassunte le caratteristiche istopatologiche e prognostiche più rilevanti.

Tabella 1: Varianti istologiche del carcinoma spinocellulare

(da Motaparathi K et al Adv Anat Pathol 2017; 24:171-194, modificata)

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-crurale, piedi	Ben differenziato, papille acantosisiche, cheratina tra le papille	NA	Lichen scleroso, VIN, PeIN, AIN	Eccellente (pura), varianti ibride correlata 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 perineurale frequente	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 superficiali, aggressiva se profonda e genitale
Mixoide	Testa collo; aree esposte	Stroma mucinoso prominente	Positiva: ferro colloidale (stroma)	CA	Solitamente buona se superficiali, 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 basaloidi; cheratinizzazione centrale o comedonecrosi	Positiva: CK, p63, p40	Malattia di Bowen (CS in situ con aspetti basaloidi/bowenoidi)	Da intermedia ad aggressiva

Basaloide	Solitament e su mucose (anche cute genitale e perianale)	Nidi di cellule basaloide; comedo-necrosi; invasione vascolare prominente	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio Negativa: BER-ep4, ck20	CS in situ basaloide/verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Aggressiva
Carcinoma verrucoso	Solitament e mucose (anche cute genitale e perianale)	Superficie papillare e base frastagliata; coilocitosi a tutto spessore	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio	CS 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); CS (carcinoma spinocellulare); VIN (neoplasia intraepiteliale vulvare)

Precursori

Cheratosi attinica (CA)

Molti autori considerano la CA una lesione precancerosa, 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 ed 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 CSc. Fondamentale è il ruolo del foto-danneggiamento. In tutte le CA si possono trovare alterazioni morfologiche coerenti a 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 iper-ortocheratosi. 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

1. **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 ano-genitale: tumore di Buschke-Lowenstein; cavità orale: tumore di Ackerman o papillomatosi orale florida; pianta dei piedi: epiteloma cuniculatum). Può essere associato ad alcuni sottotipi di HPV (HPV 6 e 11 nell'epiteloma cuniculatum, 16 e 18 nella papillomatosi orale florida e nel CVe anogenitale).
2. **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.
3. **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 CSin situ e nelle localizzazioni vulvari a VIN. Ha un comportamento aggressivo con possibilità di recidive e metastasi.
4. **Carcinoma spinocellulare papillare (CSP)**. Proliferazione esofitica papillare con un asse fibrovascolare senza evidenza di invasione dermica profonda.
5. **Carcinoma spinocellulare cheratinizzante (CSK)**. Proliferazione epidermoide ben o moderatamente differenziata spesso associata a VIN e PIN e a dermatosi croniche tipo lichen scleroso.
6. **Carcinoma spinocellulare tipo cheratoacantoma (CSKA)**. Simula un cheratoacantoma ma presenta caratteri istologici più aggressivi con infiltrazione più estesa, anaplasia, pleomorfismo e numerose mitosi.

-
7. **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 immunohistochimica 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 concordatamente accettata e spesso solo attribuita ai CSSa che insorgono in aree di trattamenti radioterapici.
- Il decorso del CCSa a cellule fusate di solito non è aggressivo, sebbene il suo verificarsi nel contesto di una radiodermite possa portare a una prognosi sfavorevole.
8. **Carcinoma spinocellulare adenoide (CSA)** con aspetti acantolitici, pseudoghiandolari e pseudovascolari. Caratterizzato da una maggiore aggressività, recidività e possibilità di metastasi.
9. **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 CCS acantolitico ha trovato metastasi nel 19% dei casi. Il CSAS è caratterizzato dalla presenza di cheratinociti neoplastici che esprimono CK7 e strutture tubulari mucosecipienti con contenuto positivo per mucicarmina e blu alcian. Cellule epiteliali atipiche che esprimono l'antigene carcinoembrionario (CEA) demarcano queste strutture tubulari.
10. **Carcinoma spinocellulare desmoplastico (CSD).** CSD presenta desmoplasia stromale in almeno il 30% della neoplasia. La differenziazione squamosa può essere focale e spesso è presente invasione perineurale e perivascolare. La neoplasia può simulare una cicatrice o un dermatofibroma. Il comportamento è aggressivo con recidive e metastasi.
-

11. **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.
12. **Carcinoma spinocellulare a cellule ad anello con castone (CSaAC).** Le cellule del carcinoma simulano cellule ad anello con castone con vacuoli intracitoplasmatici.
13. **Carcinoma spinocellulare pigmentato (CSP).** La componente epidermode presenta cellule dendritiche melanocitiche S-100 e HMB45 positive alle colorazioni immuocitochimiche 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.
14. **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 anche 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.
15. **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 cSCCè accertata istologicamente attraverso una 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 CB 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, inoltre la CA, il 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, regioni precedentemente irradiate, vecchie ustioni, cicatrici, e sulle labbra e sui genitali.

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.

^bArea H: mask areas of face, which are at High risk for recurrence (central face, eyelids, eyebrows, periorbital area, nose, lips [both cutaneous and vermilion], 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 visto che i pazienti con cSCC hanno un rischio maggiore di sviluppare altre lesioni precancerose o neoplasie concomitanti. Negli ultimi due decenni, la dermoscopia ha significativamente migliorato l'accuratezza diagnostica della cSCC, e porta 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 dermoscopia può essere utile nella gestione del trattamento della cSCC, nella valutazione preoperatoria, nel monitoraggio dei risultati terapeutici e nel follow-up post-trattamento ed infine ad un 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 talora può essere eseguita una biopsia incisionale o una biopsia escissionale limitata dell'intera lesione. Il diametro massimo della lesione deve essere sempre annotato nella cartella clinica preoperatoria come accurata deve anche essere la descrizione macroscopica del campione operatorio asportato con indicazioni topografiche, orientamento e distanze dai margini.

Tabella 2: Caratteri istopatologici da includere nel referto istopatologico di un cSCC

Escissione complete	<input type="checkbox"/> si <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 perineurale	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no
Invasione linfatica /vascolare	<input type="checkbox"/> si <input type="checkbox"/> no

Da: Peris K, Alaibac M, Argenziano G, Di Stefani A, Fargnoli MC, Frascione P, *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

L'ultima versione del sistema TNM fatta da UICC [International Union Against Cancer, 2017] e AJCC [American Joint Committee on Cancer, 2018] sono utilizzate per la classificazione e la stadiazione CSc. Questi sistemi di stadiazione non sono ottimali perché raggruppano insieme CSc con diversi gradi di aggressività.

TNM classification for CCS based on American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition - 2018 (excluding CS of 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 David E. Elder, Daniela Massi, Richard A Scolyer, Rein Willemze. 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 dermoscopia

La diagnosi dermoscopia 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 dermoscopico 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 nascondono e modificano i caratteri dermoscopici della neoformazione, complicando di conseguenza la diagnosi. La variante pigmentata della cheratosi attinica presenta molte caratteristiche a comune con la lentigo maligna, poiché 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 dermoscopia 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.* 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.

<p>GRADE Quesito 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?</p>
<p>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.</p>
<p>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</p>
<p>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Nella review e metanalisi di Sanchez 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 basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto. Un totale di 1383 persone erano assegnate 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, riscontravano 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 (95% CI 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 (CI 0,50-1,54), il rischio di sviluppare cSCC confermati clinicamente p 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 stata di 0,95 (0,75-1,20). Invece per quanto riguarda il numero di cSCC, è stata ottenuta una RR di 0,61 (95% CI 0,46 – 0,81) con valore assoluto di 184 per 100 nel gruppo senza fotoprotezione e 100 per 100 nel gruppo con fotoprotezione. E' stato valutato che il quesito rappresenta un problema, che le evidenze disponibili sono basse, è stato valutato 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 sulla 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.</p>
<p>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.</p>
<p>Qualità delle Prove La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - elevato rischio di attrition bias e di indirectness, dato che il lavoro considerato presenta una 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.
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: Nessun conflitto dichiarato</p>

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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.

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

RACCOMANDAZIONE: In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermoscopia 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 dermoscopia o altre metodiche di diagnostica non invasiva, come la microscopia confocale, specificatamente per la diagnosi del carcinoma cutaneo a cellule squamose. Tuttavia, studi sulla efficacia della dermoscopia 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, è stato valutato che non vi sia rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sulla equità, 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 dermoscopica 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 alla raccomandazione vedi Appendice I

GRADE Quesito 3: 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 2007 [1]. Tali studi hanno valutato inoltre differenti farmaci, in particolare uno la nicotinamide Chen 2015 [2]; 4 i retinoidi: acitretina vs placebo Bouwes Bavinck 1995 [3], retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo Levine 1997 [4]; isotretinoina orale vs placebo Tangrea 1992 [5]; acitretina vs placebo Kadakia 2012 [6]; 3 sostanze anti-ossidanti: 2 studi selenio orale vs placebo Clark 1996 [7], 1 Beta carotene vs placebo Greenberg 1990 [8]; infine 1 più recente i FANS, in particolare celecoxib Elmets 2010 [9].

L'end-point di beneficio considerato è costituito da 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).

<p>Globalmente, quindi, la valutazione degli studi randomizzati che hanno considerato una strategia di chemoprevenzione rispetto a nessun trattamento hanno 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 (CI a cavallo dello 0) mentre per quanto riguarda celecoxib e retinoidi il beneficio è confermato (CI inferiori a 0), in particolare per i retinoidi che presentano una valutazione su 4 studi mentre 1 solo studio è disponibile per celecoxib.</p> <p>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 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).</p> <p>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.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: dovranno essere condotti ulteriori studi randomizzati preferibilmente multicentrici per testare le possibilità di chemoprevenzione 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.</p>
<p>Qualità delle Prove: BASSA</p> <p>La qualità delle evidenze a supporto di una strategia di chemoprevenzione nel carcinoma cutaneo a cellule squamose è stata ritenuta bassa in considerazione della imprecisione nelle stime. Inoltre, alcuni degli studi inclusi presentavano bias significative: lo studio di Elmets 2010 sul celecoxib presenta bias di selezione, nello studio di Bouwes Bavink 1995 l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che hanno completato lo studio.</p>
<p>Qualità globale delle prove: BASSA</p>
<p>COI: Nessun conflitto dichiarato</p>

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

1. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005414.
2. Andrew C. Chen et al. A Phase 3 Randomized Trial of Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention. *N Engl J Med* 2015; 373:1618-1626.
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 of Clin Oncol.* 1995;13:1933-8.
4. Levine N, Moon TE, Cartmel B, Bangert JL, 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, Hartmen AM, 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. Kunal C Kadakia 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. Apr 15;118(8):2128-37

7. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW, Slate EH 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. Craig A Elmetts et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2010. Dec 15;102(24):1835-44.

GRADE Quesito 4a: In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?
RACCOMANDAZIONE 1: un follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico può esser 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 esser preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi <u>sottoposti a trapianto d'organo solido (SOTR)</u>
Forza della raccomandazione 2: POSITIVA FORTE*
*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).
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, sono 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 e equità di tale approccio, e dovrebbe essere accettato dai principali stakeholders. 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

GRADE Quesito 4b: 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 esser preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
<p>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 sono 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 trattamento ricevuto). Un follow-up clinico-radiologico in questa popolazione di pazienti immunodepressi non rappresenta un ostacolo maggiore nella fattibilità e 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.</p> <p>Non esiste probabilmente molta incertezza o variabilità nella modalità in cui i soggetti possano valutare questo approccio e nella accettabilità, proprio a fronte dell'incrementato rischio di recidiva cutanea o nuova neoplasia cutanea o extra-cutanea che tale popolazione può presentare in virtù della immunodepressione sostenuta.</p>
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 alla raccomandazione vedi Appendice I

5. Terapia chirurgica e tecniche alternative alla chirurgia

Il trattamento del carcinoma squamocellulare cutaneo 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 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 una 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 consente 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.

GRADE Quesito 5a: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata una 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 una escissione con margini < 4 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 della 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 in base ai risultati di uno studio prospettico americano Brodland 1992 [1]. I dati riportati evidenziano come per carcinomi spinocellulari low-risk ben circoscritti e di diametro inferiore a 2 cm, una 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 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, e che non vi sia rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sulla equità, 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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. Alexander J Stratigos, Claus Garbe, Clio Dessinioti, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020 Mar;128:83-102.

GRADE Quesito 5b: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata una 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 preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto ad una 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 della 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 in base ai risultati di uno studio prospettico americano Brodland 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 indica 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 perineurale, 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 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 perineurale, tumori ricorrenti) e per tumori con spessore istologico verticale > 6 mm, un margine libero di 6-10 mm (Stratigos 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, e che non vi sia rilevante incertezza o variabilità riguardo alla valutazione dell'outcome principale, che il bilancio favorisce l'intervento, che non vi è impatto sulla equità, 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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. Alexander J Stratigos, Claus Garbe, Clio Dessinioti, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. Eur J Cancer. 2020 Mar;128:83-102.

GRADE Quesito 6: 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 [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 [2] ha preso in analisi 200 casi di SCC trattati con MMS dal 1988 al 1998, con un follow up tra 6 mesi e 10 anni. Lo studio di Pugliano-Mauro 2010 [3] comprendeva 260 high risk SCCs 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 perineurale 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 2001[4] riporta l'esperienza di un singolo chirurgo su 56 SCCs 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 2005 [5] ha studiato 144 SCCs in 117 pazienti con localizzazione all'orecchio trattati con MOHS, 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 MOHS (MMS) ed escissione standard nel trattamento del carcinoma squamocellulare in popolazione ad alto rischio o con carcinoma squamocellulare recidivanti, ci siamo basati sull'analisi di multipli outcomes di beneficio (essenziali: percentuale di recidiva locale, numero di re-interventi, percentuale di metastasi) e di danno (essenziali: outcomes cicatriziali; importanti: infezioni, sanguinamento).

Il confronto tra chirurgia tradizionale e MOHS (MMS) risulta probabilmente una priorità, considerata l'incidenza di 356 casi su 100000 uomini caucasici [1]. Gli outcomes 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 outcomes desiderabili di re-escissione e quelli non desiderabili (risultati cicatriziali, infezioni e sanguinamento).

A riguardo della percezione della popolazione dell'importanza degli outcomes non c'è importante incertezza o variabilità, non è presente un'analisi di questo aspetto negli studi presi in analisi; inoltre non risulta valutabile se il bilancio tra risultati desiderabili e non desiderabili favorisca 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 perchè, nonostante l'assenza di studi di farmacoeconomia che confrontino le due tecniche, la tecnica di MOHS 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 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 l'eventuale superiorità della tecnica MMS, ancora da dimostrare. La tecnica 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 MOHS (MMS), 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 potere ricavare una casistica di confronto con la chirurgia standard.

Qualità delle Prove

La qualità delle evidenze 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 et al. 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 alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

1. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch 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.

GRADE Quesito 7a: 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 risultato pari a 3,5%; le complicanze chirurgiche invece risultavano del 8,7% (41/469 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 stakeholders.

Nota: In uno studio osservazionale di radioterapia Barysch 2012 [4] su un totale di 180 pazienti con carcinoma spinocellulare high risk, invece la percentuale di relapse-free survival a 10 anni è risultata del 80,6% (35 recidive/180). La percentuale di recidive dopo un follow-up medio di 4,9 anni è stata valutata in due studi osservazionali pari a 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 evidenze 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- sia spino-cellulari (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 outcomes e inoltre uno dei due riportava dati sia su SCC sia su BCC. Inoltre, rischi di indirectness e imprecision sono stati giudicati analogamente come seri / molto seri per il basso numero di eventi, l'assenza di gruppo di confronto, per l'analisi associata di BCC e SCC. Inoltre, gli outcome di danno chirurgici suggeriti dal panel (infezioni, sanguinamento, esiti cicatriziali) non erano riportati dai lavori che invece riportavano ectropion, trichiasis, lagophthalmus, 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 outcomes. 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 spino-cellulari.

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 Abbattucci

et al. I pazienti non erano inseriti consecutivamente e gli outcome non stratificati; per il lavoro di Barysch 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 razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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 Ophthalmol.* 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.

GRADE Quesito 7b: 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 [1] che confronta l'asportazione chirurgica rispetto al curettage e 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 da un lato 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 0/20 (0.0%) per i pazienti trattati con chirurgia e di 2/56 (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 via siano incertezze rispetto alla sua valutazione, non sono necessari particolari costi aggiuntivi né vi siano problemi riguardo alla 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 evidenze 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. e

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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.

GRADE QUESITO 7c: 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 da un lato 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 2002 [1] riporta i dati sul trattamento mediante curettage e successiva criochirurgia di 100 casi di non melanoma skin cancer localizzati a livello del padiglione auricolare, in maggior parte carcinomi basocellulari, solo 13 squamocellulare 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 squamocellulare in situ e sei invasivi trattati con la medesima metodica (curettage+ criochirurgia), 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 sono necessari particolari costi aggiuntivi né vi siano problemi riguardo alla 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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.

GRADE Quesito 8: 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 dell'ASTRO (in allegato) [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.

GRADE Quesito 9: 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 può 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 Beneficio/Danno: Nello studio di Maruyama 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), nello stesso periodo 49 pazienti sono stati invece sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella. 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 del 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 outcomes 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 postoperatoria, 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 outcomes 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 evidenze 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; in tabella 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

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

GRADE Quesito 10: 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 questa che rispondono a questa tematica, il panel ha quindi proceduto a formulare una raccomandazione basata sulla propria esperienza clinica. Si è concluso che non sia 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 alla raccomandazione vedi Appendice I

6. Terapia medica, stadiazione e follow-up

La prognosi dei pazienti con cSCC è generalmente buona, con una percentuale di guarigione a cinque 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% 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 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 loco-regionali, mentre le metastasi a distanza si localizzano più frequentemente nei 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 perineurale. 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 perineurale, tumori ricorrenti e localizzazione sul labbro o sull'orecchio) deve essere effettuata una 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 loco-regionale 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 extracapsulare 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 postoperatorio.

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 la 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 platinate o il trattamento con anticorpo antiEGFR 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 complicanze 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 al best supportive care già in atto. La letteratura in tal riguardo è relativamente scarsa. Una possibile alternativa al trattamento sistemico chemioterapico, che spesso può risultare difficile per comorbidità o fragilità del paziente, potrà essere rappresentato 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.

GRADE Quesito 11: 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 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: CODIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive extracutanee, la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival; gli outcome di danno le complicanze legate alle procedure radiologiche.

Lo studio osservazionale di Ruiz 2017 [1] ha analizzato una coorte di pazienti stadio T2B o T3, 45 di questi avevano effettuato procedure di stadiazione (per 48 carcinomi squamocellulari) in associazione alla prima diagnosi e 53 pazienti invece non aveva 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 outcomes 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 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: 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 evidenze 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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.

GRADE Quesito 12: 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 extracutanee, la sopravvivenza libera da malattia e la overall survival. Gli outcome di danno le complicanze legate alle procedure radiologiche.

Lo studio osservazionale di Ruiz 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 19/45 pazienti morti nel gruppo con stadiazione strumentale (42.2%) e 32/53 (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 la identificazione di lesioni linfonodali. Il panel ha valutato come il problema risulti una priorità in ambito clinico, e che non presenti impatto sulla 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 la 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 evidenze 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

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.

GRADE Quesito 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?

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 le tossicità incrementalmente 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 [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 (95% CI 0.55-1.29)) e overall survival (HR 0.95 (95% CI 0.58-1.57)) e nella qualità di vita. La FFLRR a 2 e 5 anni è stata dell'88% (95% CI, 83%-93%) e dell'83% (95% CI, 77%- 90%) nel gruppo di sola RT, mentre dell'89% (95% CI, 84%-94%) e 87% (95% CI, 81%-93%; HR, 0.84; 95% CI, 0.46 to 1.55; P = .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, nella fase acuta. 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 della immunoterapia nella malattia avanzata, l'utilizzo più precoce di questo trattamento, in setting adiuvante o concomitante, è da valutare nel contesto di trials clinici, alcuni già in corso.

Qualità delle Prove

La qualità delle evidenze 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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

- 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.

GRADE Quesito 14: 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 due studi che hanno valutato l'impatto di 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 nella 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 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 evidenze 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, non vi è alcun esplicito rimando alla consecutività dei pazienti arruolati e gli autori non hanno effettuato analisi prendendo in considerazione i possibili fattori confondenti. La popolazione in studio era affetta da SCC esclusivamente del distretto testa-collo e in Lu et al. 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

- Lu SM et al. Concurrent Radiotherapy With Cetuximab or Platinum-based Chemotherapy for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *American Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, n. 1. January 2018.
- Samstein RM, Ho A, Lee NY. Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy. *J Skin Cancer* 2014. 2014:284582.

GRADE Quesito 15: 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 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, pubblicato nel 1990 [1], ha valutato pazienti con istologia mista (BCC e SCC), 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 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 antiEGFR. 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 (antiEGFR), 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 analogica di combinazioni immunoterapia – chemioterapia o terapia targeted; valutazione 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 evidenze 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 evidenze 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 alla raccomandazione vedi Appendice I

Bibliografia

1. Guthrie Jr TH, 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 (csc): the roswell park experience and a review of the literature. *A 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.

GRADE Quesito 16: 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 dopo aver condotto una revisione sistematica della letteratura, il gruppo di lavoro è arrivato alla conclusione che la raccomandazione proposta nelle linee guida del NICE (in allegato) risponde al quesito di interesse ed 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, che si riporta in allegato.

*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

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

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 evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
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 rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



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 si <input checked="" type="radio"/> Si <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)	№ participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
		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	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)	No participants of (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>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
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>	
<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"> <input type="radio"/> E' in favore del confronto <input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto <input checked="" type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto <input 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 non favorire né l'intervento né il confronto.</p>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
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 type="radio"/> Risparmi moderati <input type="radio"/> Grandi risparmi <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> 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>		

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>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	<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>
<p>Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<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 	<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	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

EQUITA'	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

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:	soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei SCC
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 si <input checked="" type="radio"/> Si <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"> ○ Irrilevanti ● Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Studi inclusi:</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadokia 2012).</p> <p>(3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione</th> <th>Risk with trattamento di chemioprevenzione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0</td> <td>SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)</td> <td>-</td> <td>626 (8 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0</td> <td>SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)</td> <td>-</td> <td>386 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^a</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					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		
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																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Studi inclusi:</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavink 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadakia 2012).</p> <p>(3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione</th> <th>Risk with trattamento di chemioprevenzione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0</td> <td>SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)</td> <td>-</td> <td>626 (8 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	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}		
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)				

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="456 256 669 347">Nefrotossicità - Nicotinamide</td> <td colspan="2" data-bbox="669 256 1207 347">Study population</td> <td data-bbox="1207 256 1317 347">OR 0.33 (0.01 to 8.19)</td> <td data-bbox="1317 256 1458 347">386 (1 RCT)^d</td> <td data-bbox="1458 256 1597 347">⊕⊕○○ LOW^a</td> <td data-bbox="1597 256 1711 347"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="669 347 956 459">5 per 1.000</td> <td data-bbox="956 347 1207 459">2 per 1.000 (0 to 41)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	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)					
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>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"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	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?</p>																
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>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili 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"> ○ 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>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>		<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ● Non so 	<p>RICERCA DELLE PROVE</p> <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> <ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 	<p>RICERCA DELLE PROVE</p> <p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		

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>	
<h2>Equità</h2>		
<p>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>

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 si <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 si <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 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
EQUITA'	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

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<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 	<p>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.</p>	
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 	<p>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.</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>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
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 importanti 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.</p> <p>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>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <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>	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<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>		
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>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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</p> <p>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>

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 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
EQUITA'	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 <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
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	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"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ● Non lo so 	<p>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.</p>	
<p>Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so 	<p>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.</p>	
<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 		
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 l'intervento rispetto al confronto.</p>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
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>		

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>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	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 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 stakeholders.</p>
<p>Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<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
EQUITA'	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

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
o No		

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 																																																																																											
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																																																																											
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	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 <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <th colspan="7">Certainty assessment</th> <th colspan="2">No of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> <th rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <th>No of studies</th> <th>Study design</th> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>Other considerations</th> <th>Mohs Surgery</th> <th>standard excision</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Local recurrence</td> </tr> <tr> <td>4^a</td> <td>observational studies</td> <td>serious^b</td> <td>not serious</td> <td>very serious^c</td> <td>serious^d</td> <td>none</td> <td>28/1045 (2.7%)</td> <td>not pooled</td> <td>not pooled</td> <td>not pooled</td> <td>⊕○○○ ○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Re-excision - not reported</td> </tr> <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> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Distant metastases</td> </tr> </tbody> </table>	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													
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
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 were 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.												
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 	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														

	<p>b. The quality of studies were 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</p> <p>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</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al.</p>	
<p>Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</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>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>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

<p>o Possibile importante incertezza o variabilità</p> <p>● Probabilment e non importante incertezza o variabilità</p> <p>o Nessuna importante incertezza o variabilità</p>		
<p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>o E' in favore del confronto</p> <p>o Probabilment e è in favore del confronto</p> <p>o Non è in favore né dell'intervento né del confronto</p> <p>o Probabilmente è in favore dell'intervento</p> <p>o E' in favore dell'intervento</p>		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varia ● Non lo so 		
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● Costi molto elevati ○ Costi moderati ○ Costi e risparmi irrilevanti ○ Risparmi moderati ○ Grandi risparmi ○ Varia ○ Non so 		
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		

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>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

dell'intervento o Varia • Nessuno studio incluso		
<p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
o Riduce l'equità • Probabilmente riduce l'equità o Probabilment e nessun impatto o Probabilment e aumenta l'equità o Aumenta l'equità o Varia o Non lo so	Nessuna evidenza trovata	L'intervento non è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.

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	L'intervento potrebbe non essere accettato da tutti gli stakeholder per via degli alti costi e dell'impatto sull'organizzazione e delle strutture ospedaliere.
Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì	Nessuna evidenza trovata	L'intervento non è probabilmente di facile implementazione nella maggior parte delle

○ Varia ○ Non lo so		strutture ospedaliere.
------------------------	--	------------------------

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
EQUITA'	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/lombi); 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		

o Non so																																																																																																																																												
Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																																																																																																																												
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE											CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																																																																																
o Irrilevanti o Piccoli ● Moderati o Grandi o Varia o Non lo so	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <th colspan="7">Certainty assessment</th> <th colspan="2">No of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> <th rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <th>No of studies</th> <th>Study design</th> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>Other considerations</th> <th>Surgery</th> <th>radiotherapy</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Relapse free survival - not reported</td> </tr> <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> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Recurrence rate</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>observational studies</td> <td>serious^a</td> <td>not serious</td> <td>serious^b</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>14/395 (3.5%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>⊕○○ ○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>observational studies</td> <td>very serious^{a,d}</td> <td>not serious</td> <td>very serious^{b,e}</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>41/469 (8.7%)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>⊕○○ ○ VERY LOW</td> <td>IMPORTANT</td> </tr> <tr style="background-color: #D3D3D3;"> <td colspan="13">Radiodermatitis - not reported</td> </tr> <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>IMPORTANT</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Confidence interval Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed</p>											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	
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																																																																																																																																

- 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							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ 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												

	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
<p>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 Abbattucci 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</p>														
Effetti indesiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE												CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ● Non lo so	<u>Case series Surgery:</u>													
	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, lagophtalmus, 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
<p>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</p>												
<u>Case series radiotherapy:</u>												
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

<p>Infections - 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>IMPORTANT</td> </tr> </table> <p>Bleeding - 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>IMPORTANT</td> </tr> </table> <p>Radiodermatitis - 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>IMPORTANT</td> </tr> </table> <p>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</p>												-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT																																						
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT																																						
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT																																						
<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>Case series chirurgia: Gli studi sono stati valutati utilizzando la checklist NICE. Erano studi retrospettivi, non sono state effettuate procedure di stratificazione. Abbiamo deciso di abbassare la qualità delle evidenze di un livello per l'assenza di un confronto. Le complicanze chirurgiche riportate negli studi erano diversi rispetto a quelli definiti dal panel. I dati riguardanti le complicanze includevano sia pazienti con BCC sia pazienti con SCC.</p> <p>Case series radioterapia: La qualità dello studio di Abbatucci et al. è stata valutata secondo la checklist NICE. E' stato ottenuto uno score di 3/8. Era uno studio retrospettivo, monocentrico. I pazienti non erano reclutati consecutivamente e gli outcomes non erano stratificati. La qualità dello studio di Barysch et al. è stata valutata secondo la checklist NICE. E' stato ottenuto uno score di 3/8. Era uno studio retrospettivo, monocentrico. I criteri di eleggibilità non erano riportati chiaramente e non c'era un riferimento esplicito riguardo l'arruolamento consecutivo dei pazienti.</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 		
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<p> <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>	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<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>		
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 <input checked="" type="radio"/> 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 e nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente e 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 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 e no <input type="radio"/> Probabilmente e sì <input checked="" type="radio"/> Sì <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 stakeholders.</p>

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 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
EQUITA'	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
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ○ Probabilmente si ● Si ○ Varia ○ 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 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7" data-bbox="327 884 1205 927">Certainty assessment</th> <th colspan="2" data-bbox="1205 884 1420 927">No of patients</th> <th colspan="2" data-bbox="1420 884 1615 927">Effect</th> <th data-bbox="1615 884 1722 1050" rowspan="2">Certainty</th> <th data-bbox="1722 884 1865 1050" rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr> <th data-bbox="327 927 412 1050">No of studies</th> <th data-bbox="412 927 557 1050">Study design</th> <th data-bbox="557 927 642 1050">Risk of bias</th> <th data-bbox="642 927 788 1050">Inconsistency</th> <th data-bbox="788 927 934 1050">Indirectness</th> <th data-bbox="934 927 1057 1050">Imprecision</th> <th data-bbox="1057 927 1205 1050">Other considerations</th> <th data-bbox="1205 927 1290 1050">surgery</th> <th data-bbox="1290 927 1420 1050">curettage and desiccation</th> <th data-bbox="1420 927 1505 1050">Relative (95% CI)</th> <th data-bbox="1505 927 1615 1050">Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="13" data-bbox="327 1050 1865 1093">Recurrence rate - surgical excision</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1093 412 1270">1</td> <td data-bbox="412 1093 557 1270">observational studies</td> <td data-bbox="557 1093 642 1270">very serious^{a,b}</td> <td data-bbox="642 1093 788 1270">not serious</td> <td data-bbox="788 1093 934 1270">not serious^c</td> <td data-bbox="934 1093 1057 1270">serious^d</td> <td data-bbox="1057 1093 1205 1270">none</td> <td data-bbox="1205 1093 1290 1270">0/20 (0.0%)^e</td> <td data-bbox="1290 1093 1420 1270">2/56 (3.6%)^e</td> <td data-bbox="1420 1093 1505 1270">RR 0.56 (0.03 to 11.20)</td> <td data-bbox="1505 1093 1615 1270">2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)</td> <td data-bbox="1615 1093 1722 1270">⊕○○ ○ VERY LOW</td> <td data-bbox="1722 1093 1865 1270">CRITICAL</td> </tr> <tr> <td colspan="13" data-bbox="327 1270 1865 1313">Relapse free survival - not reported</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1313 412 1369">-</td> <td data-bbox="412 1313 557 1369">-</td> <td data-bbox="557 1313 642 1369">-</td> <td data-bbox="642 1313 788 1369">-</td> <td data-bbox="788 1313 934 1369">-</td> <td data-bbox="934 1313 1057 1369">-</td> <td data-bbox="1057 1313 1205 1369">-</td> <td data-bbox="1205 1313 1290 1369">-</td> <td data-bbox="1290 1313 1420 1369">-</td> <td data-bbox="1420 1313 1505 1369">-</td> <td data-bbox="1505 1313 1615 1369">-</td> <td data-bbox="1615 1313 1722 1369">-</td> <td data-bbox="1722 1313 1865 1369">CRITICAL</td> </tr> </tbody> </table>											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	
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													IMPOR TANT
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Infections - not reported													IMPOR TANT
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bleeding - not reported													IMPOR TANT
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
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
○ 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	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												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTAN T
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTAN T
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTAN T
<p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio</p> <p>Explanations</p> <p>a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed</p> <p>b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up</p> <p>c. The study intervention was curettage and desiccation</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. number of tumors and not number of patients</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 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.</p>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<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>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 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>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
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>		
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 <input checked="" type="radio"/> 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 	<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"> <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 	<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 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 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
EQUITA'	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 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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					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 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 lymphorrhea 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>							

- d. Low number of events
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.

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">№ participants of (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with only follow-up</th> <th>Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Relapse free survival (regional lymph node metastasis)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.55 (0.16 to 1.85)</td> <td rowspan="2">156 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c,d}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td>6 per 100 (2 to 21)</td> </tr> <tr> <td>Overall survival (disease specific survival)</td> <td colspan="2">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</td> <td>-</td> <td>(1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,c,e}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Surgical complications</td> <td colspan="2">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"</td> <td>-</td> <td>(1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,c}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <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>	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}		
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>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>	
<p>Qualità delle prove</p> <p>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>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 sviluppavano 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>	
<p>Valori</p> <p>C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● 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 il confronto rispetto all'intervento.	
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>		
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>	
<p>Costo efficacia L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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</p> <p>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>

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 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
EQUITA'	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 si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 																																																			
Effetti desiderabili																																																			
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																																																			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																												
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="465 754 618 866" rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="3" data-bbox="627 754 1066 786">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="1075 754 1196 866" rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1205 754 1393 866" rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th data-bbox="1402 754 1585 866" rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1594 754 1709 866" rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th data-bbox="627 793 797 866">Risk with no stadiation</th> <th data-bbox="806 793 1066 866">Risk with (Q9) instrumental stadiation</th> <th data-bbox="1075 793 1196 866"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="465 873 618 984" rowspan="2">Nodal metastasis</td> <td colspan="3" data-bbox="627 873 1066 904">Study population</td> <td data-bbox="1075 873 1196 984" rowspan="2">RR 0.54 (0.23 to 1.31)</td> <td data-bbox="1205 873 1393 984" rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1402 873 1585 984" rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td data-bbox="1594 873 1709 984"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="627 911 797 984">30 per 100</td> <td data-bbox="806 911 1066 984">16 per 100 (7 to 40)</td> <td data-bbox="1075 911 1196 984"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 991 618 1102" rowspan="2">Distant metastasis</td> <td colspan="3" data-bbox="627 991 1066 1023">Study population</td> <td data-bbox="1075 991 1196 1102" rowspan="2">RR 0.59 (0.06 to 6.28)</td> <td data-bbox="1205 991 1393 1102" rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1402 991 1585 1102" rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td data-bbox="1594 991 1709 1102"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="627 1029 797 1102">4 per 100</td> <td data-bbox="806 1029 1066 1102">2 per 100 (0 to 24)</td> <td data-bbox="1075 1029 1196 1102"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="465 1109 618 1220" rowspan="2">Mortality</td> <td colspan="3" data-bbox="627 1109 1066 1141">Study population</td> <td data-bbox="1075 1109 1196 1220" rowspan="2">RR 0.70 (0.47 to 1.05)</td> <td data-bbox="1205 1109 1393 1220" rowspan="2">98 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1402 1109 1585 1220" rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> <td data-bbox="1594 1109 1709 1220"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="627 1147 797 1220">60 per 100</td> <td data-bbox="806 1147 1066 1220">42 per 100 (28 to 63)</td> <td data-bbox="1075 1147 1196 1220"></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="504 1227 1709 1297"> a. Low number of events 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>						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)																																																	

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)	
		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)					
	a. Low number of events 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)						
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>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
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>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 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>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
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>		

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>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	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 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 stakeholders.</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
EQUITA'	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

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 dall'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
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Effetti desiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					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 (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)					
	Study population						

Infections G3-4 ^g	0 per 100	0 (0 to 0)	per 100	not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}
<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 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No 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 (0 to 0) ^d	-. ^d	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
	Study population						

<p>Acute dermatitis grade 3-4</p> <p>Acute mucositis grade 3-4</p> <p>Dysphagia G3-4</p> <p>Infections G3-4^g</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>	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}		
	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					
	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					
	Study population			not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}		
	0 per 100	0 (0 to 0)	per 100					
	<p>Qualità delle prove</p> <p>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>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.</p> <p>La popolazione di studio aveva CSCC esclusivamente del distretto cervico-facciale.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>I risultati dello studi sono stati considerati imprecisi a causa del basso numero di eventi.</p>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
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>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 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>	
<p>Risorse necessarie Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?</p>		
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>		

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>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	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 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 stakeholders.</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 type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è 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
EQUITA'	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 non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con carcinoma squamocellulare della cute operato, ad alto rischio.

DOMANDA 14

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ 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 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th colspan="7">Certainty assessment</th> <th colspan="2">No of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> <th rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th>No of studies</th> <th>Study design</th> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>Other considerations</th> <th>concomitant chemotherapy and radiotherapy</th> <th>radiotherapy alone</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="13">Disease free survival</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>randomised trials</td> <td>serious^a</td> <td>not serious</td> <td>very serious^b</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>39/153 (25.5%)</td> <td>46/157 (29.3%)</td> <td>HR 0.85 (0.55 to 1.29)</td> <td>4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="13">Overall survival</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>randomised trials</td> <td>not serious</td> <td>not serious</td> <td>very serious^b</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>30/153 (19.6%)</td> <td>32/157 (20.4%)</td> <td>HR 0.95 (0.58 to 1.57)</td> <td>1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> </tbody> </table>											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	
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

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio
 Explanations
 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"> ○ Grandi ○ Moderati ● Piccoli ○ Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7">Certainty assessment</th> <th colspan="2">№ of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> <th rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr> <th>№ of studies</th> <th>Study design</th> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>Other considerations</th> <th>concomitant chemotherapy and radiotherapy</th> <th>radiotherapy alone</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="13">Disease free survival</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>randomised trials</td> <td>serious^a</td> <td>not serious</td> <td>very serious^b</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>39/153 (25.5%)</td> <td>46/157 (29.3%)</td> <td>HR 0.85 (0.55 to 1.29)</td> <td>4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> <tr> <td colspan="13">Overall survival</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>randomised trials</td> <td>not serious</td> <td>not serious</td> <td>very serious^b</td> <td>serious^c</td> <td>none</td> <td>30/153 (19.6%)</td> <td>32/157 (20.4%)</td> <td>HR 0.95 (0.58 to 1.57)</td> <td>1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW</td> <td>CRITICAL</td> </tr> </tbody> </table>	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance	№ 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	
	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty			Importance																																																															
	№ 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:</p> <p>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	
○ Importante incertezza o												

<p>variabilità ● Possibile importante incertezza o variabilità ○ Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante importante incertezza o variabilità</p>		
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ 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</p>	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata favorire probabilmente l'intervento rispetto al confronto.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 	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 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Costo efficacia</p> <p>L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
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 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno studio incluso 		
<p>Equità</p> <p>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<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</p> <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 <input type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <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 si <input checked="" type="radio"/> Si <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
EQUITA'	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 15

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?

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 checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia		

<p>o Non so</p>														
<p>Effetti desiderabili Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?</p>														
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>												<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>	
<p>o Irrilevanti o Piccoli ● Moderati o Grandi o Varia o Non lo so</p>	<p>Certainty assessment</p>							<p>№ of patients</p>		<p>Effect</p>		<p>Certainty</p>	<p>Importance</p>	
	<p>№ of studies</p>	<p>Study design</p>	<p>Risk of bias</p>	<p>Inconsistency</p>	<p>Indirectness</p>	<p>Imprecision</p>	<p>Other considerations</p>	<p>Platinum-based chemotherapy</p>	<p>palliative care/best supportive care</p>	<p>Relative (95% CI)</p>	<p>Absolute (95% CI)</p>			
	<p>Disease control rate</p>													
	<p>2</p>	<p>observational studies</p>	<p>not serious^a</p>	<p>not serious</p>	<p>serious^b</p>	<p>serious^c</p>	<p>none</p>	<p>29/37 (78.4%)^d</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>⊕○○ ○ VERY LOW</p>	<p>CRITICAL</p>	
	<p>Objective response rate</p>													
<p>2</p>	<p>observational studies</p>	<p>not serious^a</p>	<p>not serious</p>	<p>serious^b</p>	<p>serious^c</p>	<p>none</p>	<p>17/37 (45.9%)^e</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>⊕○○ ○ VERY LOW</p>	<p>CRITICAL</p>		
<p>Progression free survival</p>														

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>									
<p>Effetti indesiderabili</p> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>									

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	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>									
<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: 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. Basso numero di eventi e di pazienti. 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 prospettico, e in entrambi gli studi non era presente stratificazione degli outcome. Nello studio di Jarkowski et al., gli autori hanno riportato i dati solo di PR.</p>	
<p>Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?</p>		
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"> <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 favorevole 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>	
<p>Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie Qual è la qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie (costi)?</p>		
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 <input checked="" type="radio"/> 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 e nessun impatto <input type="radio"/> Probabilmente e 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 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 e no <input type="radio"/> Probabilmente e sì <input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</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

	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
EQUITA'	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 nelle 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 paziente 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 of participants (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</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></td> <td>^{-a}</td> <td>1190 (6 RCTs)^b</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a		^{-a}	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}					
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments													
	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care																					
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a		^{-a}	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}																		



Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	^{-a}	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}	
Overall Survival (OS)	Study population		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}	
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)				
Chemotherapy in the last week - not reported	-	-	-	-	-	
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-	

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>	

	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?</p>		
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>		
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 ○ 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.</p> <p>LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2. TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED 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>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.</p> <p>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.</p> <p>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 HOSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA.</p> <p>NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<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>	
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention 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 ○ 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>	
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies 	<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 LE 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.</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Don't know 	<p>L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<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 QUESRTO TIPO DI SERVIZIO. L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI. LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE. E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' 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>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<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 . 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. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' 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

Judgement							
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 CONFIRMI IL VANTAGGIO PER TUTTI I TIPI DI TUMORE.

Subgroup considerations

E' NECESSARIO PROMUOVERE LA DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ED I CONSEGUENTI PERCORSI E AMBULATORI CONDVISI, AL FINE DI GARANTIRE A TUTTI I PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE METASTATICA, SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE LA MIGLIORE QUALITA' 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 INTENSITA' DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETA' 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 PROGnosi; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (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 GIA' ACCREDITATI.

L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRA' 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 basocellulari?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2017)

(((((((((("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)))))))))

Records: 657

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2017)

#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

Records: 680

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2017)

(((((((((("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: 708

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2017)

#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:de,ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 378

selezionati 0 record (opinione espressa dal panel)

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) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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])

Records: 2032

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 1275

selezionati 1 records

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) (1966 a dicembre 2017)

((("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]))

Records: 2400

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

('skin neoplasm*' OR 'skin cancer' OR cutaneous OR skin OR epiderm* OR 'non melanoma skin cancer')
NEAR/4 'follow up'

Records: 1696

selezionati 0 record (opinione espressa dal panel)

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) (1966 a dicembre 2019)

((((((("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])))))

Records: 1009

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 840

selezionati 5 records (opinione espressa dal panel)

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2017)

((((((("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: 1173

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2017)

#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 surger
#5 'mohs surgery' OR 'micrographic mohs surgery' OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
Records: 937

selezionati 5 records

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) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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]))))))))

Records: 1009

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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
Records: 840

selezionati 9 records (Q7a:4;Q7b:1;Q7c:3(Opinione espressa dal panel))

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a agosto 2020)

((((((((((((((("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])))

Records: 1180

Embase (Embase.com) (1974 a agosto 2020)

#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

Records: 5450

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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: 840

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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: 734

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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])

Records: 3212

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

('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)

Records: 290

selezionati 0 record (opinione espressa dal panel)

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) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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: 538

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 2193

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((("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: 186

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 489

selezionati 1 record

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?

Q14: 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) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((((((("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: 1183

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 5492

selezionati 2 records

Q15: 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) (1966 a dicembre 2019)

((((((((((((((("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: 1218

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

Records: 1753

selezionati 1 record

Q16: 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) (1966 a maggio 2020)

((((((((((((((("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: 727

Embase (Embase.com) (1974 a dicembre 2019)

#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

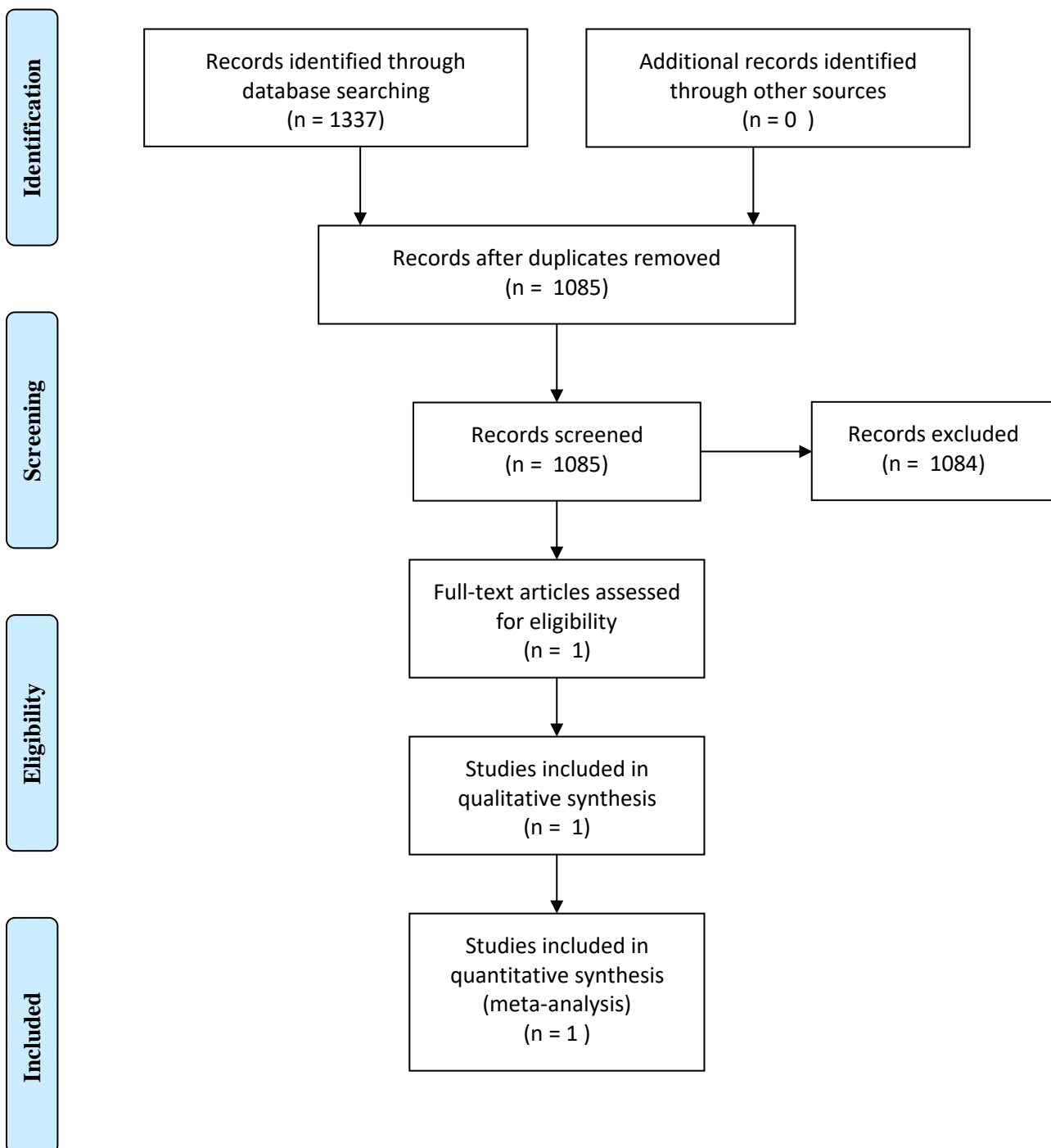
#15 #7 AND #14

#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: 820

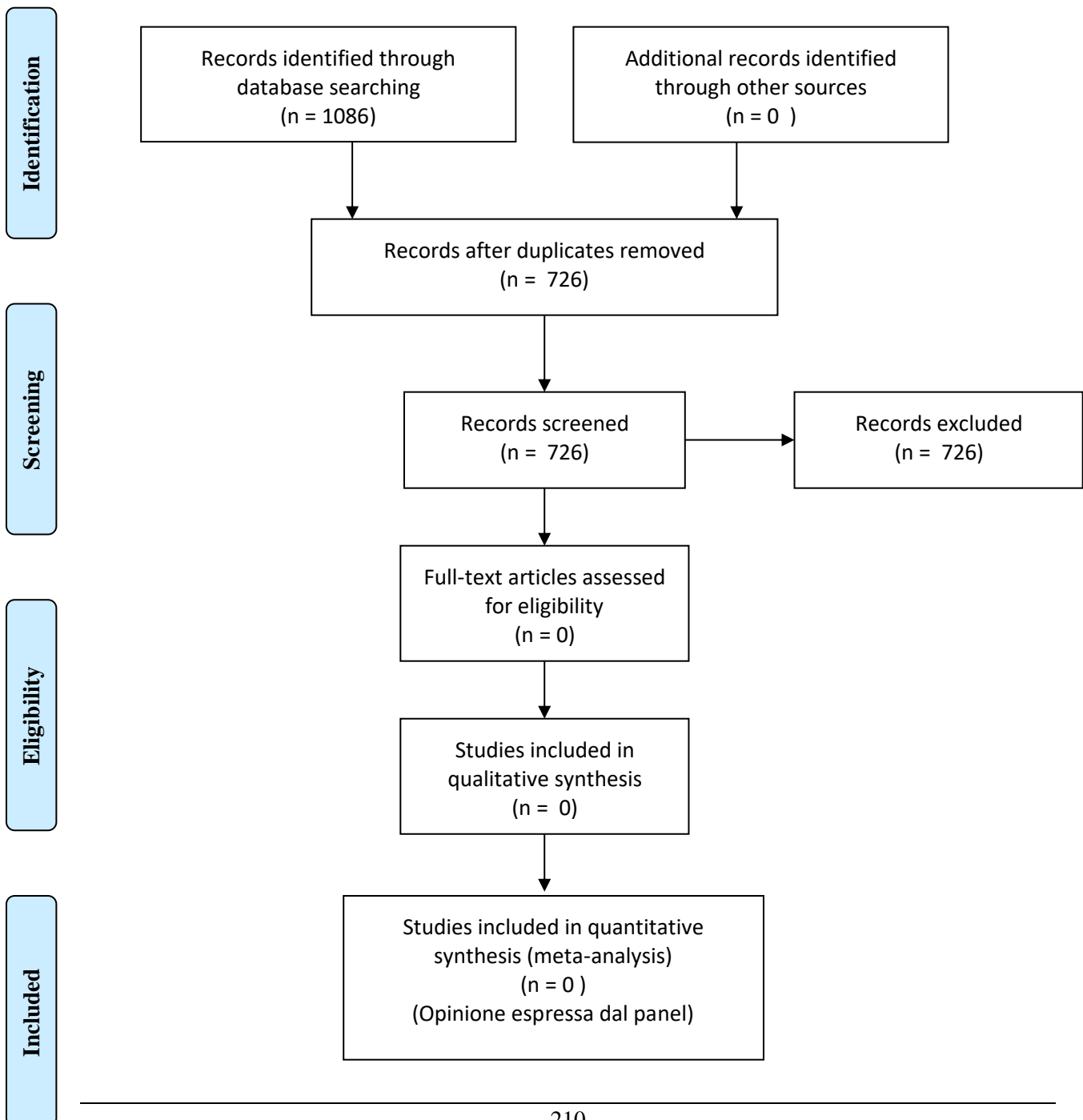
selezionati 1 record

PRISMA 2009 Flow Diagram: 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 basocellulari?



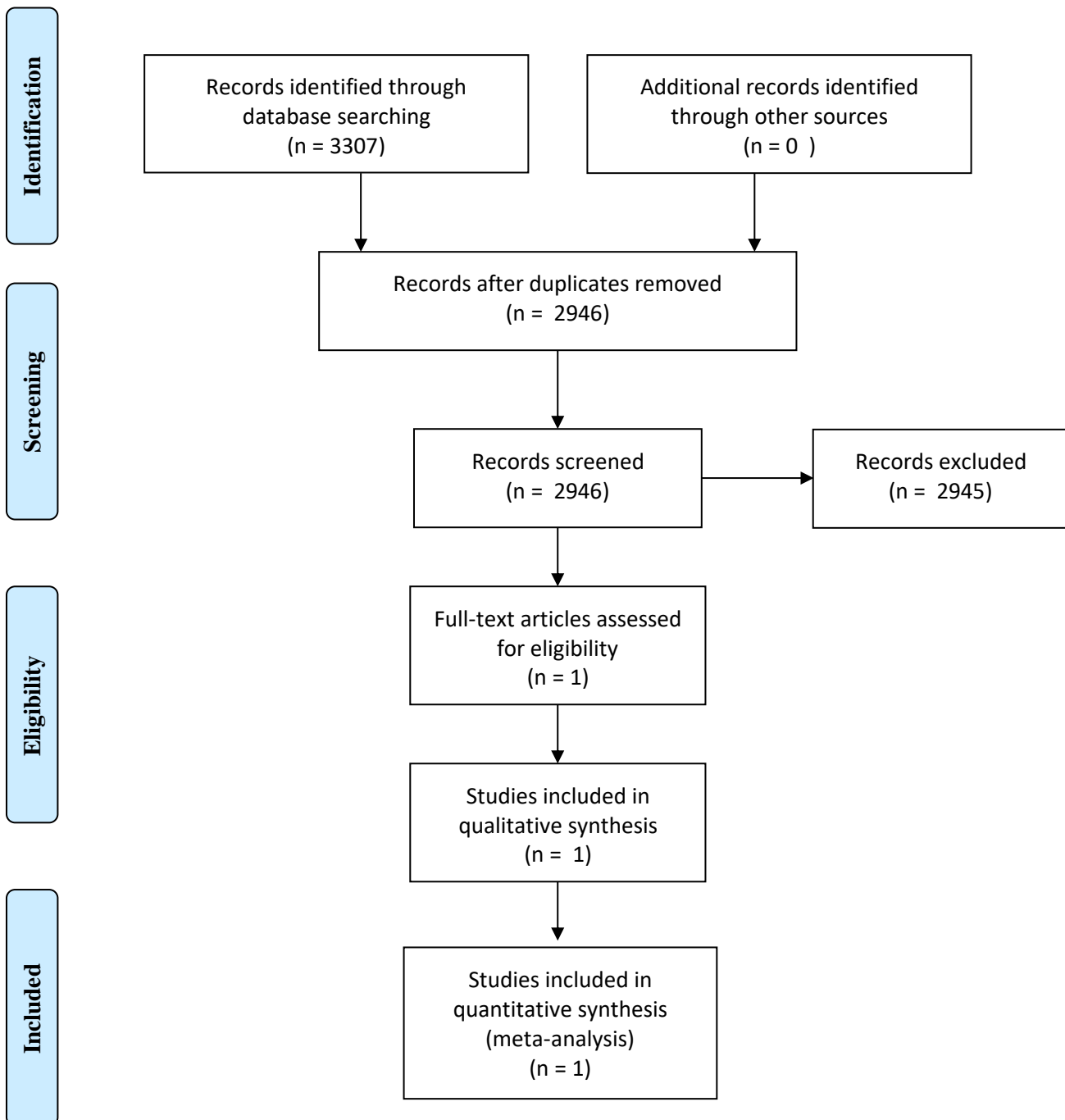


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma basocellulare della cute?



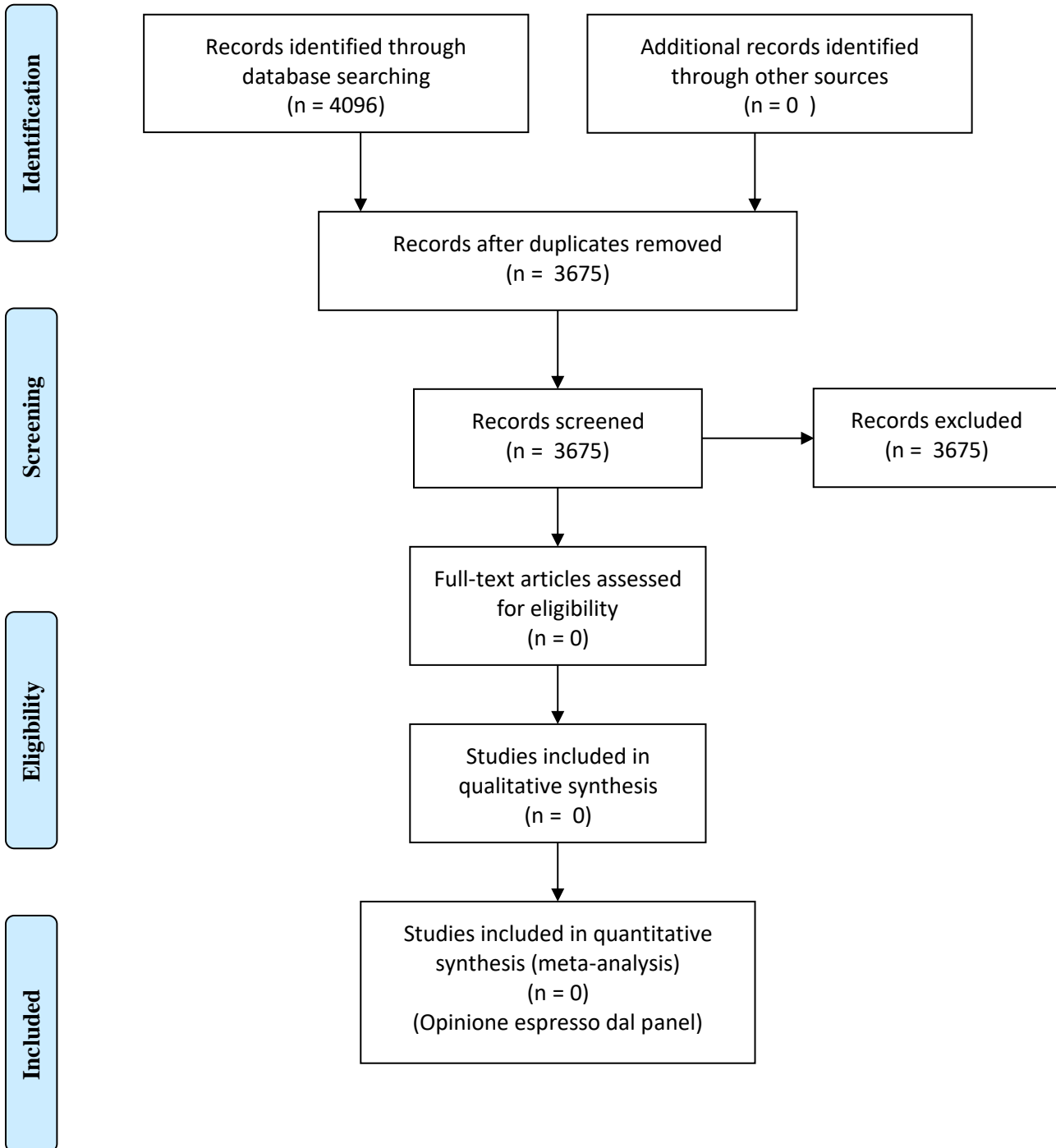


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?



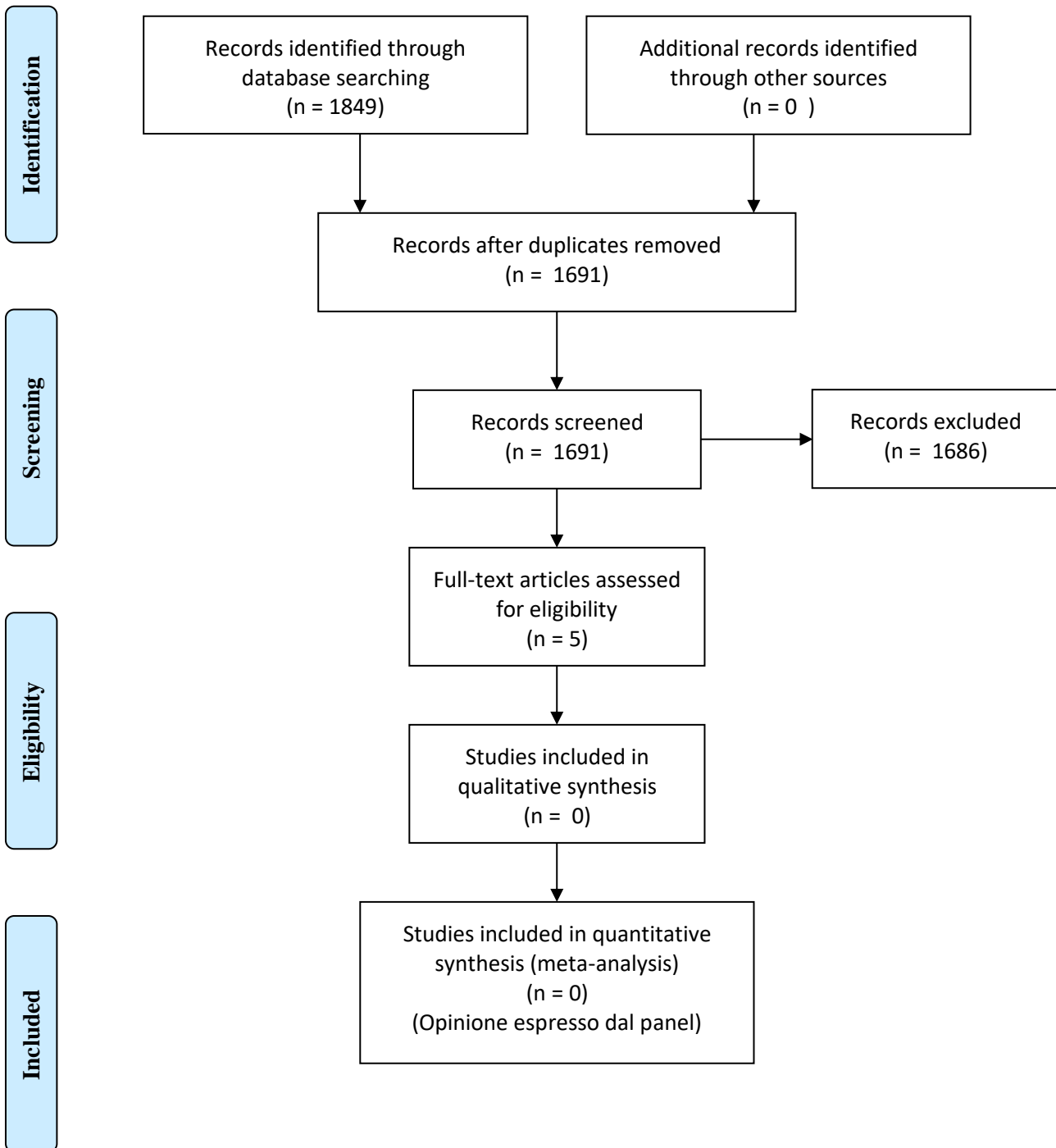


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4a & Q4b



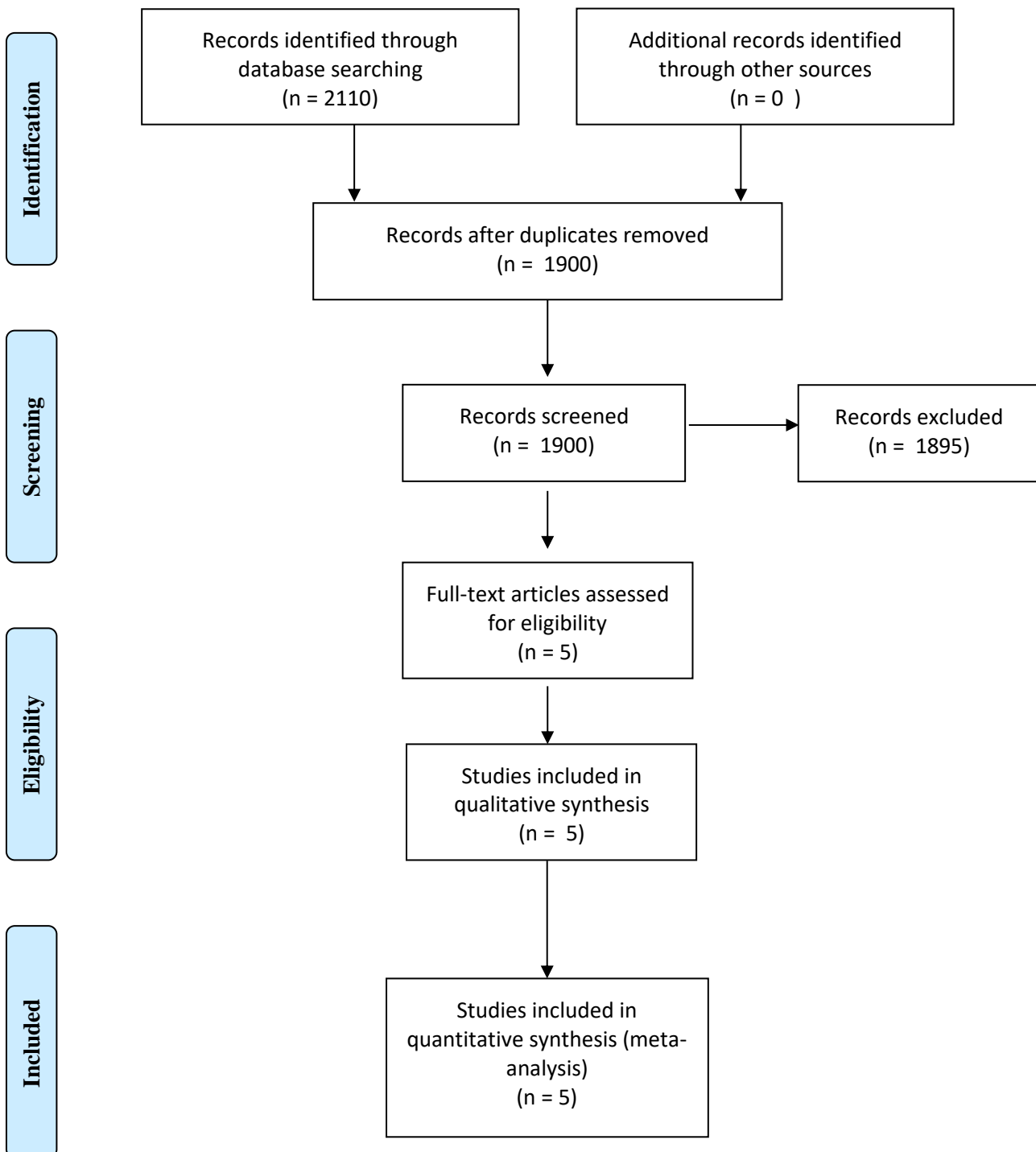


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5a & Q5b



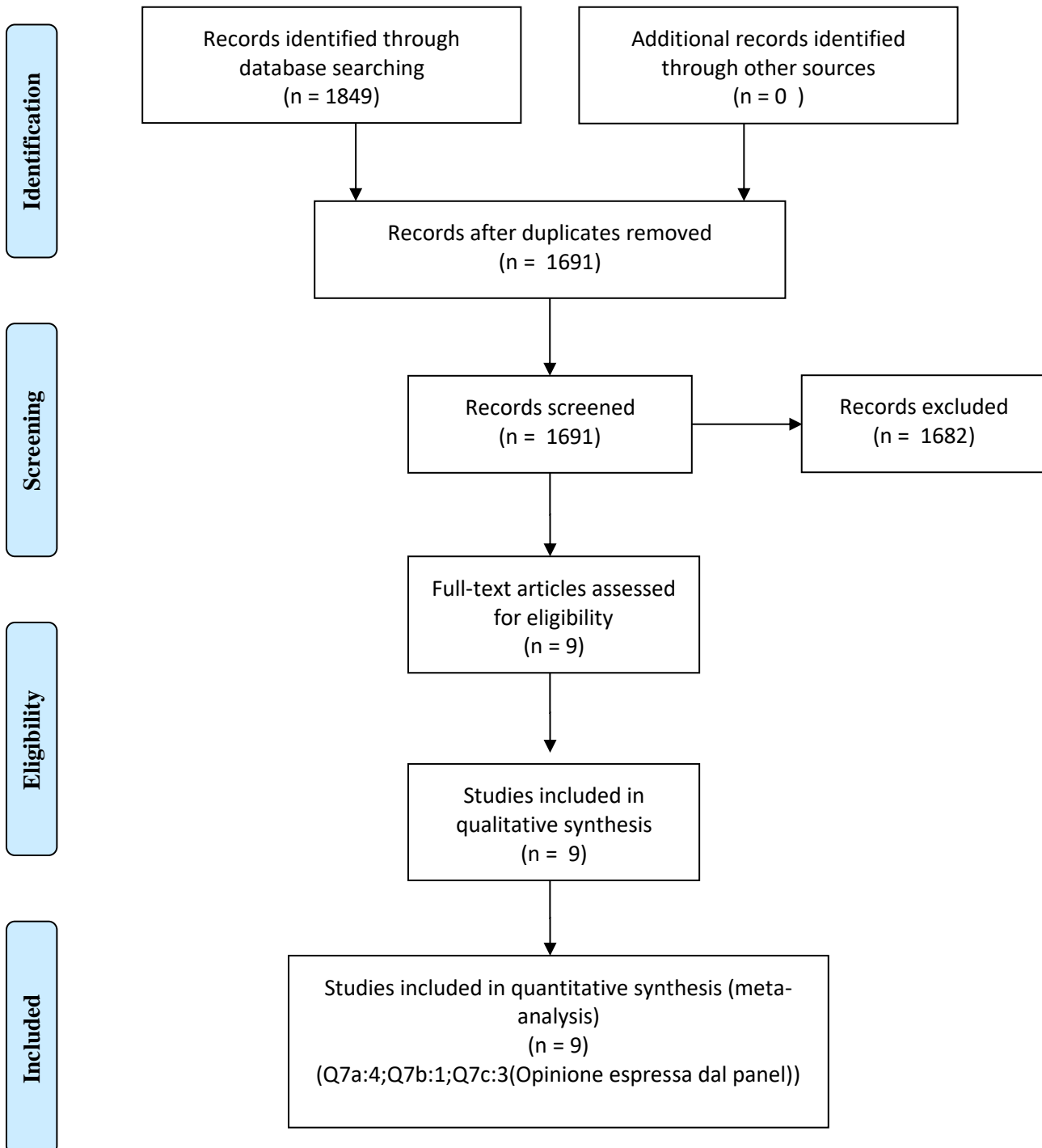


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?



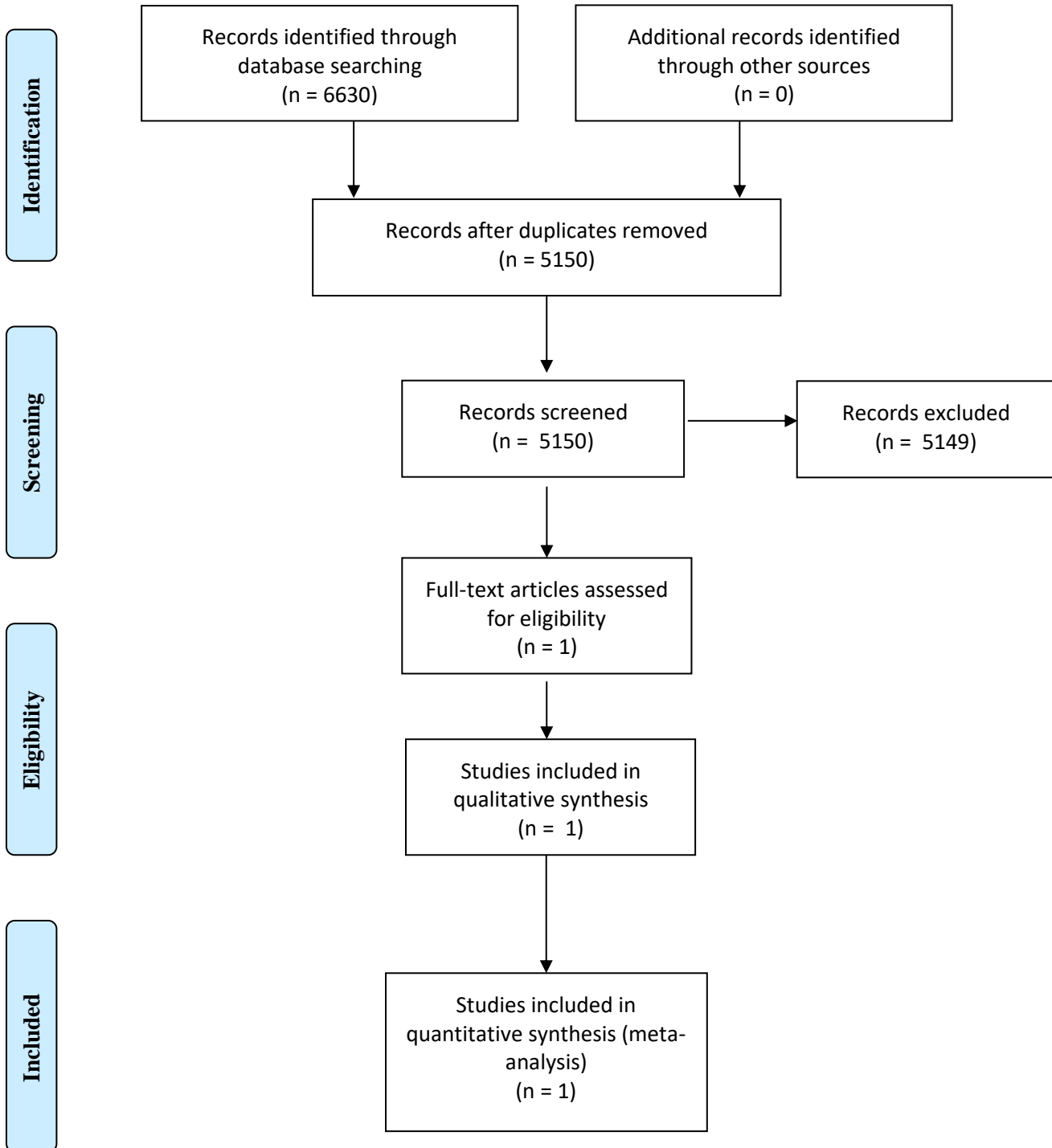


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7a & Q7b & Q7c



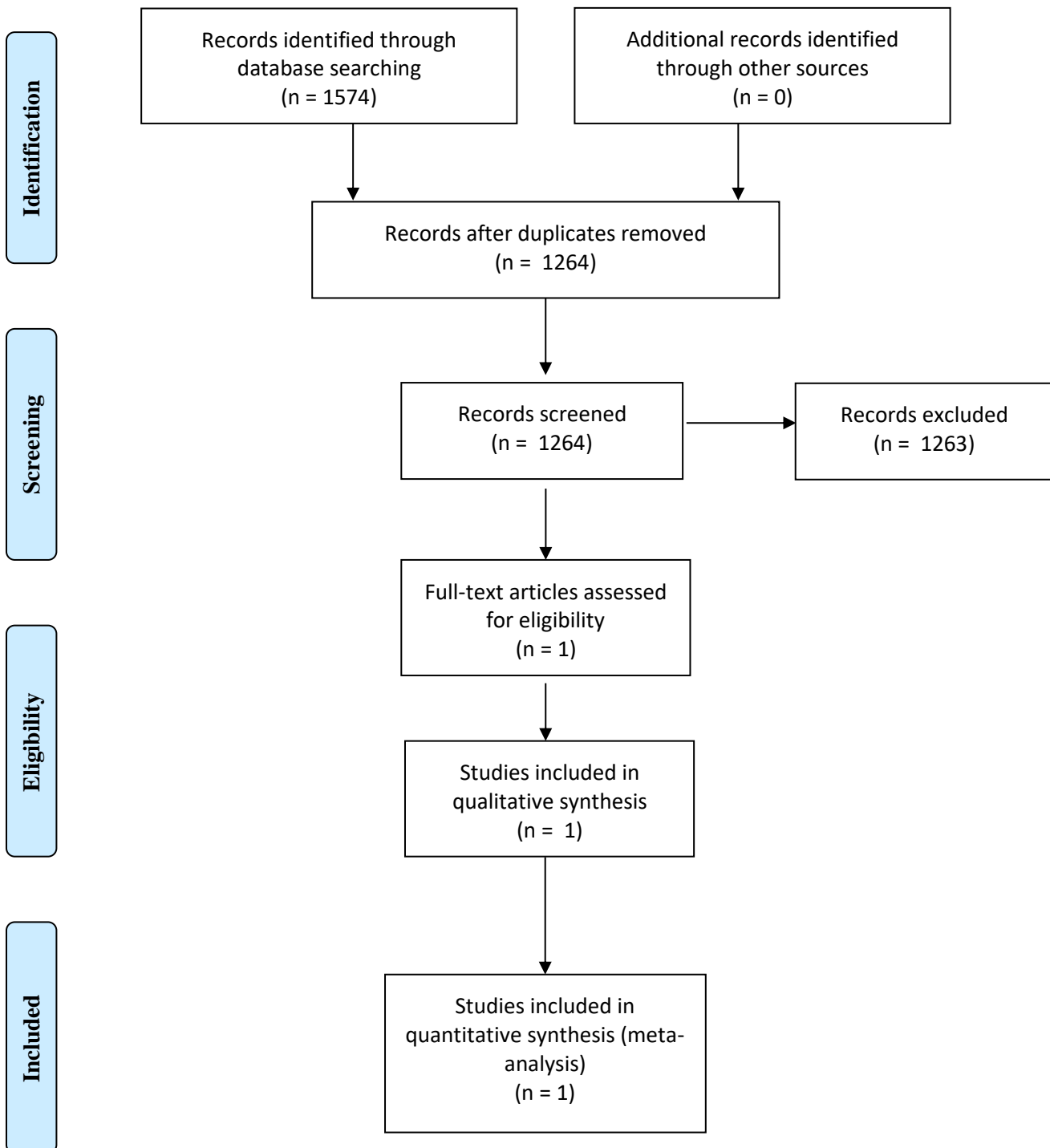


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: In pazienti con SCC cutaneo ad alto rischio operato è raccomandabile l'uso della radioterapia adiuvante rispetto a nessun trattamento?



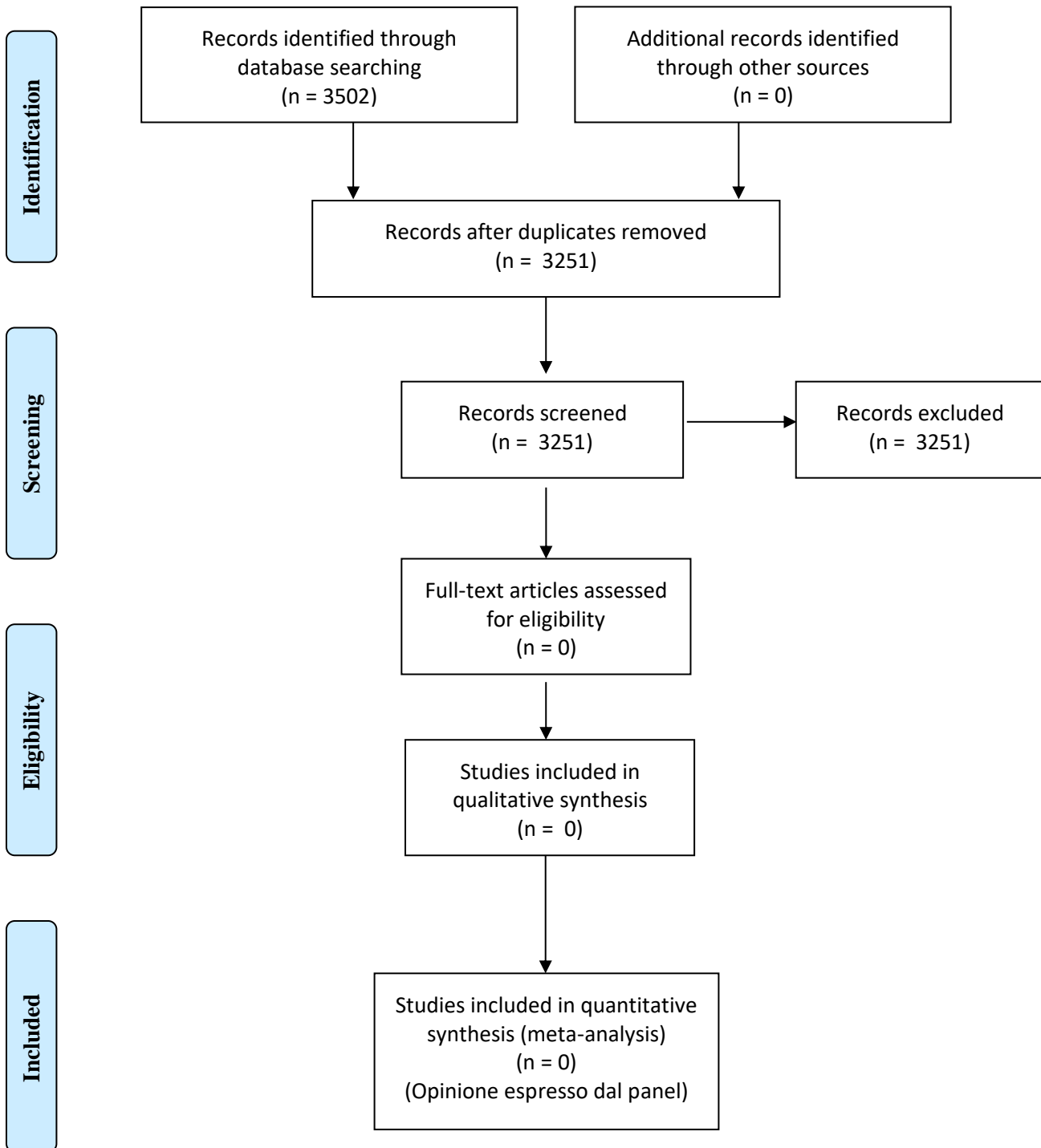


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?



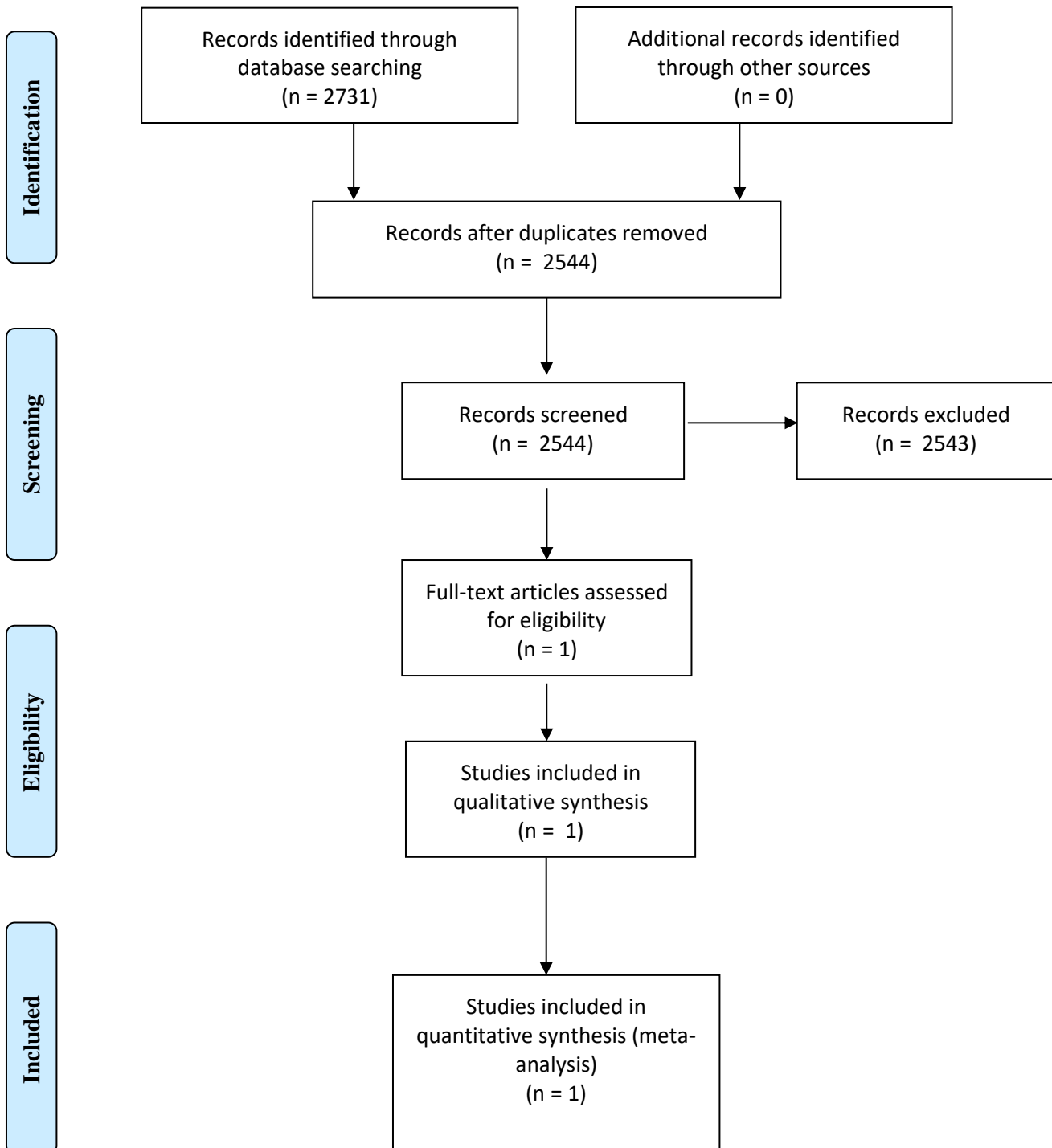


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?



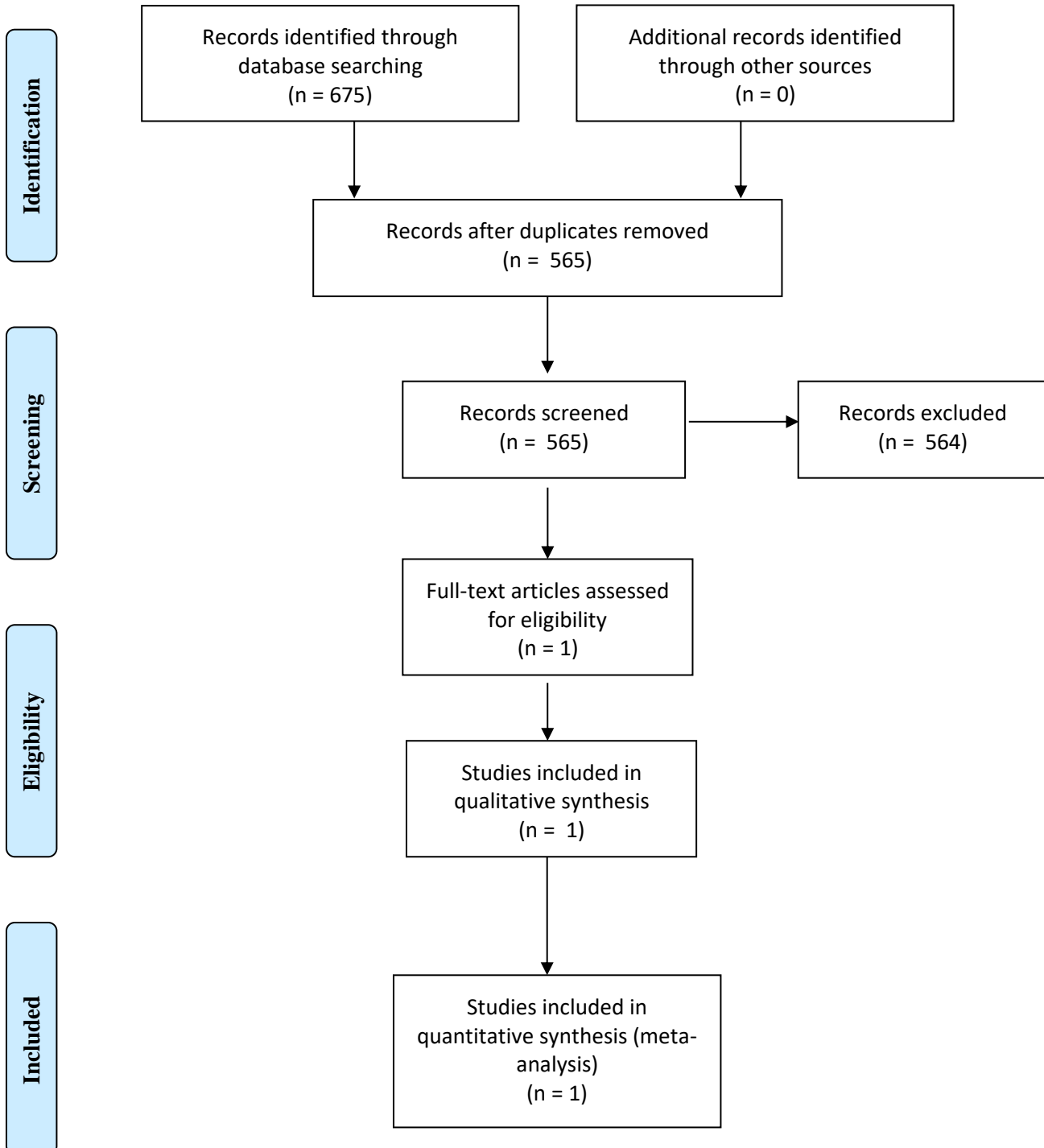


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia?



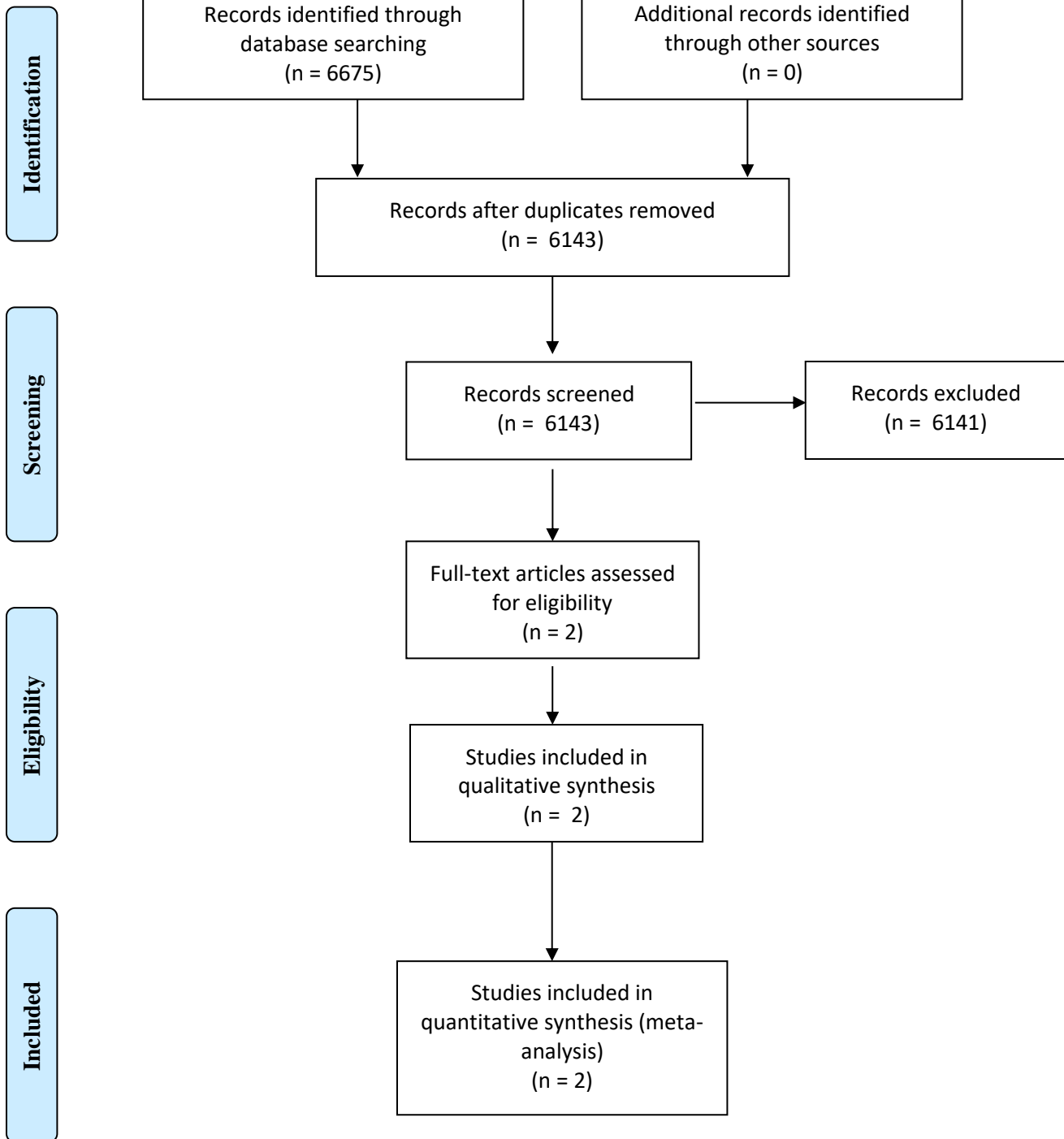


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?



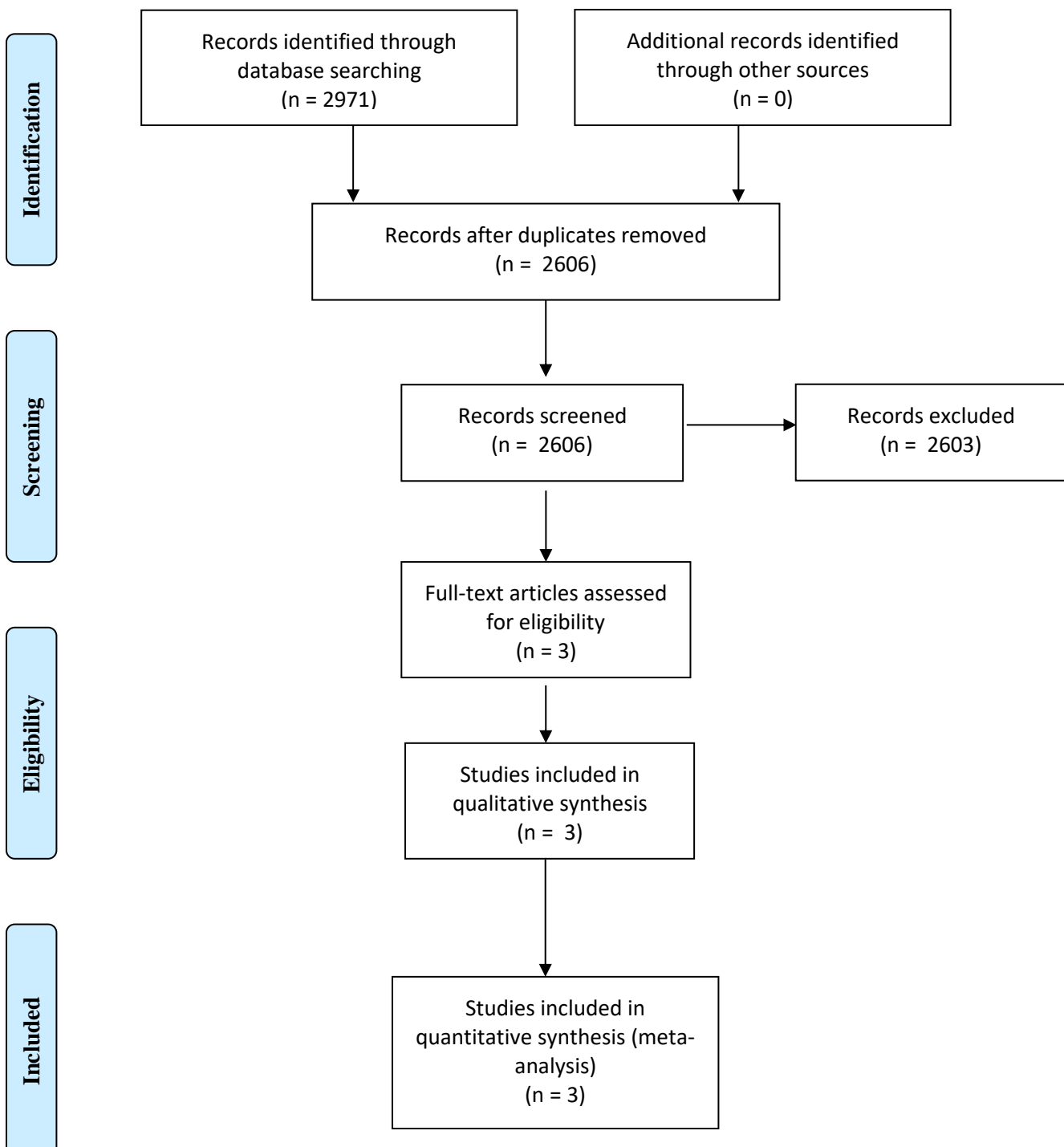


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 & Q14



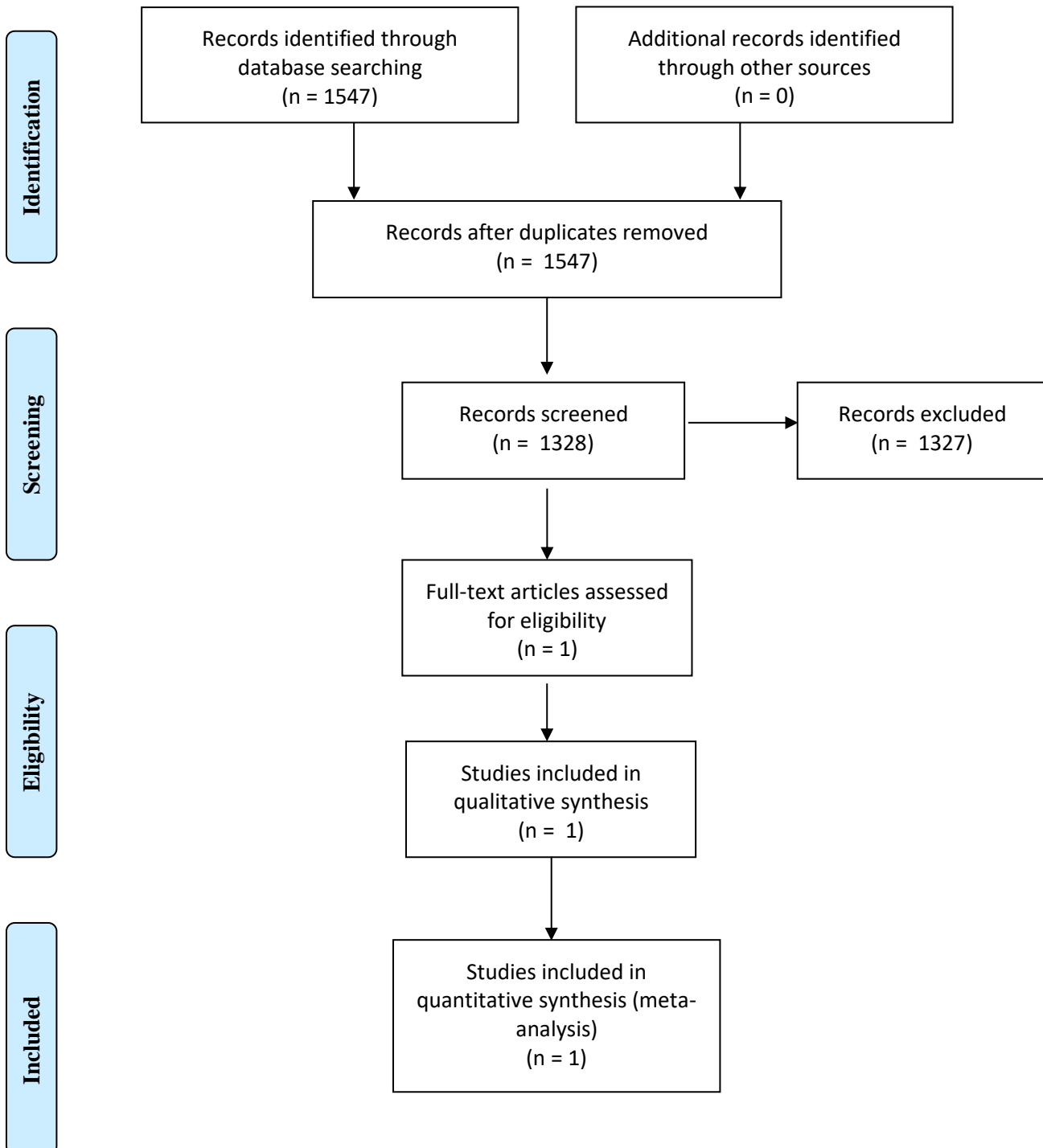


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatica non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile l'uso di cemiplimab rispetto alla chemioterapia?





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	227
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET.....	227
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	227
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA.....	227
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG.....	227
C. METODOLOGIA.....	228
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	232
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE.....	232
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	232
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM.....	232
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	232
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.....	233
4. BIBLIOGRAFIA.....	235
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	236
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	236
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	236
2.1. Formulazione del Quesito Clinico.....	236
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	237
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche.....	238
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	238
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	238
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	240
Qualità dell'evidenza (GRADE).....	241
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni.....	243
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	244
3. Raccomandazioni cliniche.....	244
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	245
3.2. GRADE-Adolopment.....	248
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	248
5. CRITICAL APPRAISAL.....	248
6. Voci bibliografiche.....	251

● LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

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

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

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

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

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

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

C. METODOLOGIA

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

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

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

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

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

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

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

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

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

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

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

- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
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)
------------------------	---	---

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

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 in Tabella 3.

Tabella . 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.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. 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 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	V		Espresso nel manuale metodologico

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

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

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

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA

3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) 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

7. BIBLIOGRAFIA

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

● METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

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

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 in **Tab.1**.

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)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, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

popolazione target della raccomandazione.

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

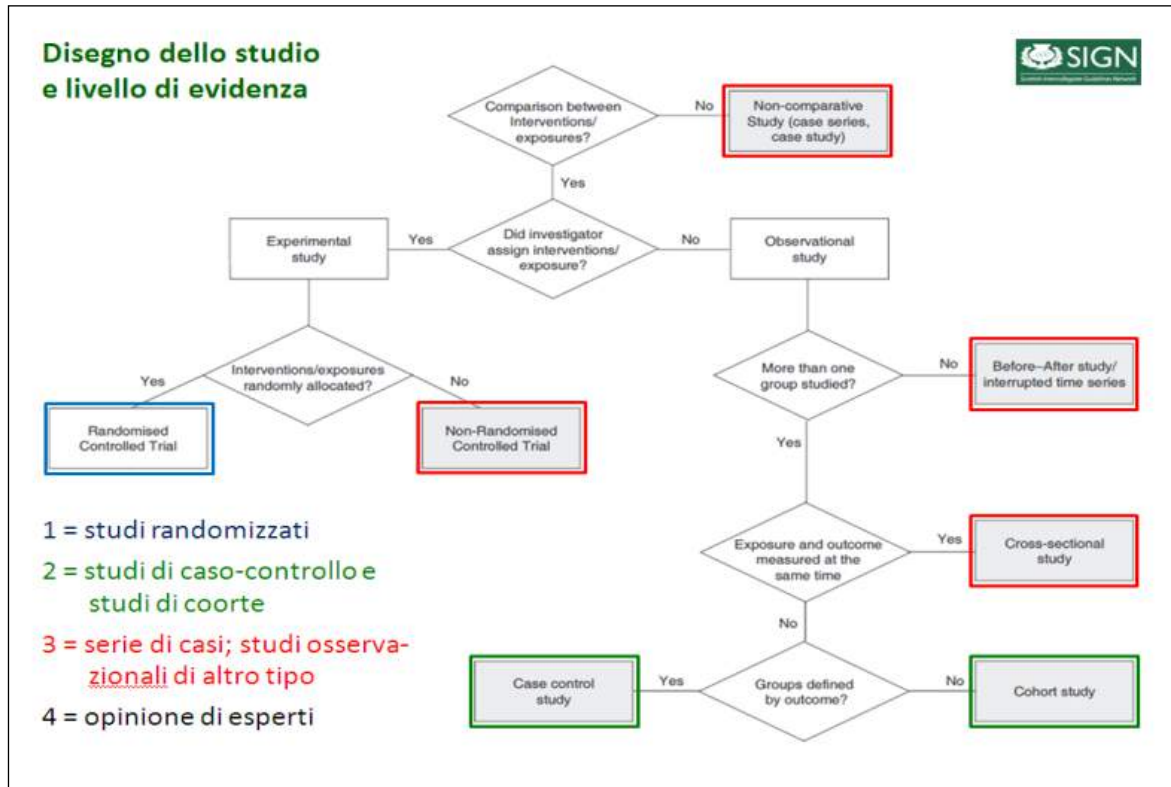


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

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

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

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

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

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

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta Studio osservazionale = bassa Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
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, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

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

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

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

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

- ✓ favorevole

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni 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 "	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione"

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

	deve essere preso in considerazione	(evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)
--	--	--

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

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - 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: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove

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

La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:

Certezza globale delle prove:

COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-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 in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

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

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
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	

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

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

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguatezza 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 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..... DIRETTORE SC
Ente di appartenenza..... IEO 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

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.

ADVISORY BOARD • ROCHE, NOVARTIS, PIERRE FABRE)
BMS, MSD, MERCK, J. ANOFFI, SUN PHARMA

.....

.....

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 4/8/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FRANCESCO
Cognome..... SCABUCCI
Qualifica..... DIRETTORE MEDICO
Ente di appartenenza..... IRCCS OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO

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.

.....
Settore farmaceutico: BMS, MSD, NOVARTIS, MERCK, SUN PHARMA, SANOFI,
PIERRE FABRE
.....

Advisory boards: MSD, NOVARTIS, PHILLOGEN, SUN PHARMA, MERCK 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.

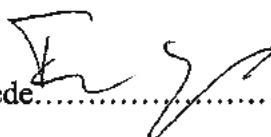
.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede  Data 31/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Giuseppe.....

Cognome..... Argenziano.....

Qualifica..... Professore Ordinario.....

Ente di appartenenza..... Università della Campania L. Vanvitelli, 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.

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

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

..... Borsa di studio erogata da Novartis al Dipartimento Universitario

..... Borsa di studio erogata da Sanofi al Dipartimento Universitario

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

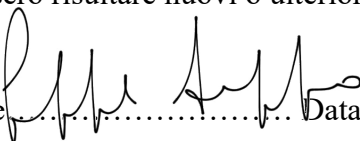
.....

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 Napoli 28-1-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome FRANCO
Cognome BASSETTO
Qualifica PROFESSORE ORDINARIO-DIRETTORE UOC CHIRURGIA PLASTICA
Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALE 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.
Ruolo di Advisor nelle seguenti ditte farmaceutiche:

- Klox Technologies
- Smith and Nephew
- Urgo Medical
- Acelity 3M

- Sofar
- Medtronic
- Mimedx

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. 19/09/2021

Data, Padova 01/09/2021


 REGIONE DEL VENETO
 AZIENDA OSPEDALIERA DI PADOVA
 U.O.C. Chirurgia Plastica
 Prof. Franco Bassetto



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..... PASSI
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO MEDICO ONCOLOGO
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.

Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Roche, Angelini
Kyowa Hakko Kirin, Sanofi, Sun Pharma, Merck & Danone
.....
.....

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 29/01/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... NICHOLÒ
Cognome..... D. N. VECCHI
Qualifica..... RESPONSABILE S.S. ONCOLOGIA MEDICA MOZANONI - DIPARTIMENTO ONCOLOGIA MEDICA OSP. STABILE
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);

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

- 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.....

 5/28/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... CLAUDIO
Cognome... CLEMENTE
Qualifica... DIRETTORE ANATOMIA PATOLOGICA
Ente di appartenenza... IRCCS POLICLINICO SANDONATO

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

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

... NO

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

... NO

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

... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

NO
.....
.....

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

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

In fede..... Data *28/1/2021*
[Signature]



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);

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.

-Principal Investigator studi Stevie e studio Mike su vismodegib (ROCHE)

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.

-Master course su tumori cutanei (sunpharma)

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

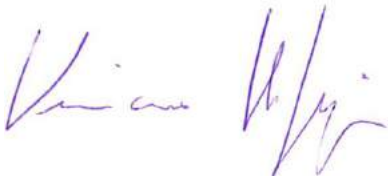
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

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.

Firenze, 24/08/2021

In fede

Vincenzo De Giorgi





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..... Prof. Ordinario
Ente di appartenenza..... Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica S. Cuore

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

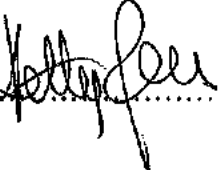
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.  Data. 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PIETRO
Cognome..... QUAGLIANO
Qualifica..... PROF. ASSOCIATO
Ente di appartenenza..... UNIV. N. 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);

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

- 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 30.1.21.....



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.....MEDICO SPECIALISTA RADIOTERAPIA.....

Ente di appartenenza.....OSPEDALE MICHELE E PIETRO FERRERO -
VERDUNO - ASL CN2

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.

→ € 800 per relazione ^{Time square} 24 maggio 2021
de scientif. organizing service per Sanofi pagamento 1/6/21

→ € 1000 per relazione ^{Approccio nel carcinoma} 21 febbraio 2020
de ^{sessantenni da abbinate} ~~non~~ ^{per} ~~stipendio~~ ^{pagamento} 24/2/20

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..... 30/8/2021.....

Aluisio Ricci



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 Dermatologa

Ente di appartenenza: ASUGI

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);
Sanofi Genzyme, Novartis Oncology, MSD, Sunpharma (aAdvisory Board)
- 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
- Philogen- Partecipazione in uno studio clinico
- 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 28/01/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome 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.

RAPPORTO DI CONSULENZA CON PHILOGEN SPA (SIENA)

RAPPORTO DI CONSULENZA CON 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:

NESSUNO

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

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

In fede.....  Data..... 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ELISABETA
Cognome..... PENNACCHIOLI
Qualifica..... ESTENSORE LG TUMORI CUTANEI NON MELANOMA
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. 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GIUSEPPE.....

Cognome...PALMIERI.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO DI ONCOLOGIA MEDICA.....

Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' 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, ROCHE, PIERRE-FABRE, NOVARTIS, INCYTE...

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di

azioni:.....

.....

.....NESSUNA.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....NESSUNA.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....NESSUNA.....

.....

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

.....

.....NESSUNO.....

.....

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

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

In fede...SASSARI..... Data...01/03/2021.....



PALMIERI
GIUSEPPE
01.03
.2021
12:16:21
UTC



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

Ente di appartenenza Direttore Skin Cancer Unit IRCCS IRST Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio dei Tumori e Professore Associato Università di Parma

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.
Eventi formativi Novartis – Sanofi – MSD - Roche

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 5 3 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..... PAOLO ANTONCO

Cognome..... ASCIERTO

Qualifica..... DIRETTORE V.C.

Ente di appartenenza..... I.N.T. Fondazione "G. PAFERLE"

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..... 02-03-2021





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 RADIOTERAPIA – ORDINARIO SSD MED/36
Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI MESSINA – AOU POLICLINICO 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.

ASTRA-ZENECA

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



4 Agosto 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...Lisa Francesca

Cognome... Licitra

Qualifica Direttore SC Oncologia Medica 3 Tumori testa e collo e Professore Associato.

Ente di appartenenza: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e Università degli Studi di 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: **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, GSK.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

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 04/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DANIELA

Cognome..... RUSSO

Qualifica..... RTDA

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' FEDERICO II NAPOLI

DIP. DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE
SEZ DI ANATOMIA PATOLOGICA

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

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

..... NO

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

..... NO

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

..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

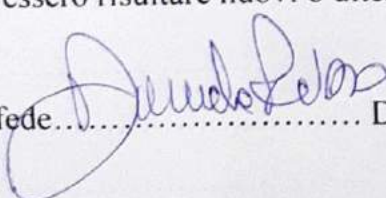
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

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

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

In fede.....



Data.....

4/8/2004



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... SANTURO

Qualifica... MEDICO ONCOLOGO-EMATOLOGO

Ente di appartenenza... ISTITUTO CLINICO HUMANITAS-IRCCS - 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.

CONSULENZE: ARQVLE
PARTICIPAZIONE ADVISORY BOARD: BMS - SERVIER - GILEAD - PFIZER - EISAI
BAYER - MSD
PARTICIPAZIONE CONFERENZE: TAKEDA - ROCHE - ABB-VIE - AMGEN - CELGENE - ASTRAZENECA
LILLY - SANDOZ - NOVARTIS - BMS - SERVIER - GILEAD
PFIZER - ARQVLE - EISAI

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. Amirando Santoro

Data..... Ro 22410 24/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Corrado

Cognome...Caracò.....

Qualifica.....Dirigente Medico...resp SC Chirurgia del Melanoma e dei tumori cutanei

Ente di appartenenza...Istituto Nazionale Tumori, Napoli

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

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

...NO.....

.....

.....

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

NO.....

.....

.....

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

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 28/01/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MARIA CONCETTA

Cognome FARGNOLI

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO MED35 – 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);

NESSUNA

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

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Partecipazione ad Advisory Board ed attività di Lecturer per le seguenti aziende: Almirall, Abbvie, Galderma, Leo Pharma, Medac Pharma, Celgene/AMGEN, Pierre Fabre, UCB, Lilly, Pfizer, Janssen, Novartis, Sanofi-Genzyme, Roche, Sunpharma, MSD

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

Borsa di studio: Sanofi-Genzyme, Ammirall, Galderma

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Grant per progetti di ricerca: Janssen, Amgen, Novartis

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. F. G.', written in a cursive style.

In fede

Data 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DANIELA
Cognome..... BERRITTO
Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA RADIOLOGO
Ente di appartenenza..... CASA DI CURA "VILLA FORTA" CAPUA (CE)

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 Scortto* Data *3.9.2021*.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....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.....05/08/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....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.

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

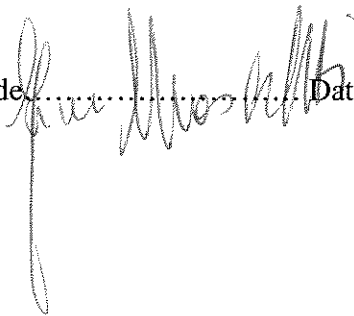
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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.

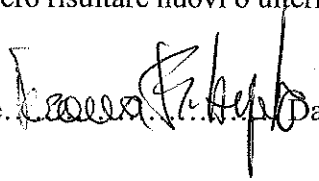
.....
.....
.....

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. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM