



# Linee guida

## Tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO)

**Edizione 2021**  
Aggiornata a dicembre 2021

In collaborazione con



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



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



SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA  
ONCOLOGICA  
ESSO AFFILIATED





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 29 settembre 2022**

---

<b>Coordinatore</b>	Carmelo Bengala Specialista in Oncologia Medica	UOC Oncologia Medica, Ospedale Misericordia, Azienda USL Toscana Sud Est, Grosseto
<b>Segretario</b>	Elisa Giommoni Specialista in Oncologia Medica	S.C. Oncologia Medica, AOU Careggi - Firenze
<b>Membri del Panel</b>	Paolo Carlini Specialista in Oncologia Medica	UOC Oncologia Medica 1 Istituto Nazionale Tumori Regina Elena – Roma
	Stefano Cordio Specialista in Oncologia Medica	Oncologia Medica – Ospedale Maria Paterno Arezzo, ASP 7, Ragusa
	Lorenzo Antonuzzo Specialista in Oncologia Medica	S.C. Oncologia Medica 1 AOU Careggi - Firenze
	Sergio Sandrucci Specialista in Chirurgia Generale	Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino (SICO)
	Salvatore Cappabianca Specialista in Diagnostica per Immagini	Diagnostica per Immagini, AOU Università della Campania L. Vanvitelli (SIRM)
	Massimo Falchini Specialista in Diagnostica per Immagini	Diagnostica per immagini, Azienda USL Toscana Centro, Firenze Estensore AIOM
	Fiamma Buttitta Specialista in Anatomia Patologica	Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Orali e Biotecnologiche. Università degli studi di Chieti (SIAPEC)
	Paolo Graziano Specialista in Anatomia Patologica	Anatomia Patologica, IRCCS Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG) (SIAPEC)
	Daniela Alterio Specialista in Radioterapia	Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano (AIRO)
	Daniele Lavacchi Specialista in Oncologia medica	Oncologia Clinica AOU Careggi – Firenze

---

---

<b>Revisori</b>	Carmine Pinto	AIOM	Oncologia Medica – IRCCS Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia S.C
	Elvio Russi	AIRO	Radioterapia – Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle Cuneo
	Luigi Marano	SICO	Chirurgia generale ed Oncologia- Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese
	Alberto Pisacane	SIAPEC	U.O.A. di Anatomia Patologica - Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro – Candiolo (Torino).
	Francesco Di Costanzo	AIOM	
<b>Gruppo Metodologico</b>	Giovanni Pappagallo		Scuola di Metodologia Clinica, IRCCS “Sacro Cuore – Don Calabria”, Negrar di Valpolicella VR

---

## Indice

<b>1. Figure.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Introduzione.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Work-Up Diagnostico .....</b>	<b>13</b>
<b>4. Indicazioni generali per sede .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Terapia .....</b>	<b>22</b>
<b>Appendice 1: Sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici.....</b>	<b>38</b>
<b>Appendice 2: Modalità ed esiti del processo di revisione .....</b>	<b>47</b>
<b>Appendice 3: Manuale Metodologico LG AIOM.....</b>	<b>48</b>

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

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

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

### (1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

### (2) 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
<b>Positiva Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
<b>Negativa Debole</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)

<b>Negativa Forte</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> 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.

<b>QUESITO xx: .....</b>						
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>						
Forza della raccomandazione:						
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
<b>Votazione forza raccomandazione</b>				<b>Votazione bilancio Beneficio/Danno</b>		
<b>Positiva forte</b>	<b>Positiva debole</b>	<b>Negativa debole</b>	<b>Negativa forte</b>	<b>Favorevole</b>	<b>Incerto</b>	<b>Sfavorevole</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b>						
<b>Qualità globale dell’evidenza</b>						
La qualità delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:						
<b>Qualità globale delle prove: .....</b>						

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

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

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

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

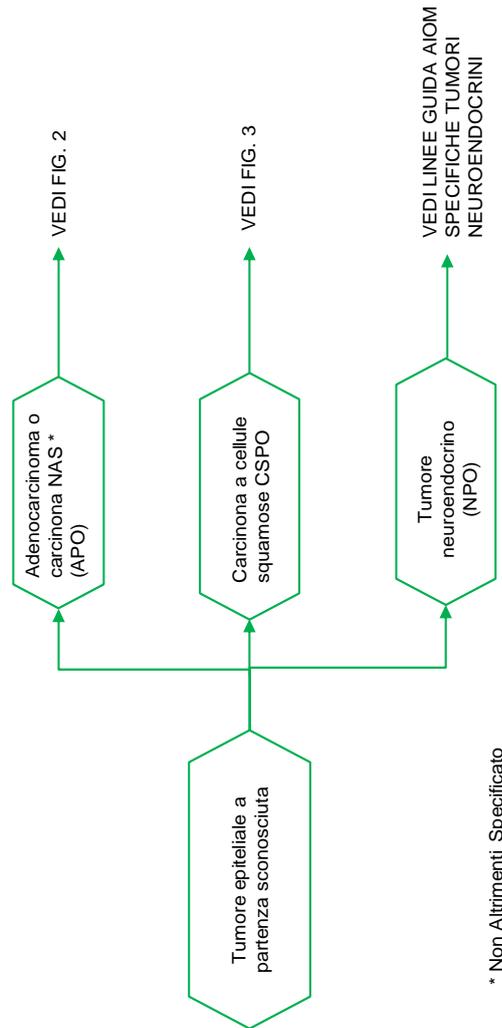
Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La Linea Guida AIOM Tumori Epiteliali Primitivi Occulti (TEPO) ha lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda la diagnosi e il trattamento di uno spettro di condizioni in cui vengano rilevate localizzazioni metastatiche di malattia maligna epiteliale istologicamente documentata di tipo epiteliale in cui non sia possibile determinare la sede di origine anatomica primaria.

La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con diagnosi di metastatizzazione di malattia maligna epiteliale a sede primitiva occulta in assenza di rilevanti condizioni cliniche (es. età e/o comorbidità), per le quali si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

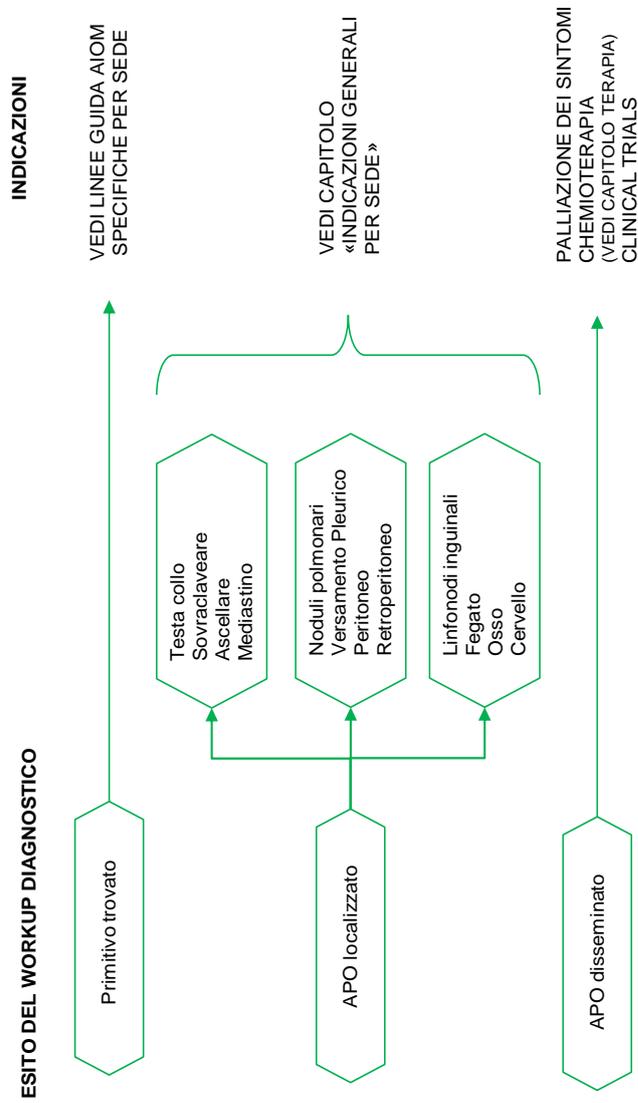
# 1. Figure

**Figura 1: Flow chart di orientamento diagnostico**

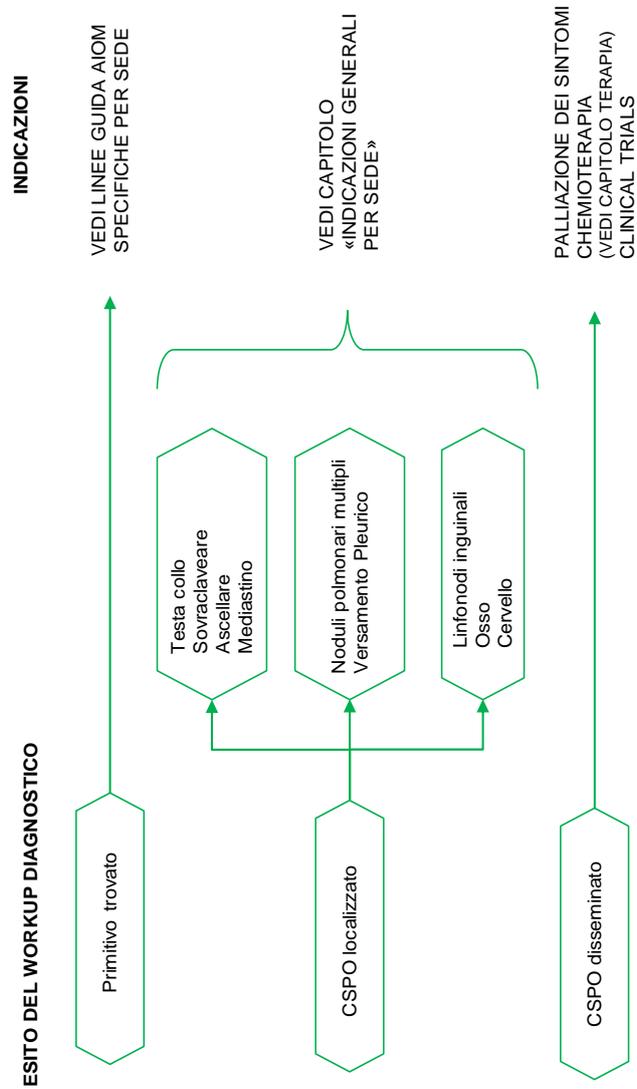


\* Non Altrimenti Specificato

**Figura 2: Adenocarcinoma a sede primitiva sconosciuta**



**Figura 3: Carcinoma squamoso**



## 2. Introduzione

I tumori a partenza sconosciuta o tumori epiteliali primitivi occulti (TEPO) sono definiti come neoplasie maligne istologicamente documentate di tipo epiteliale che si manifestano nella maggior parte dei casi con metastasi a distanza e per le quali non è definita la sede di origine anatomica primaria. Tali neoplasie hanno manifestazioni cliniche varie e una prognosi infausta nella maggior parte dei casi, infatti circa l'80% di tutti i pazienti con diagnosi di TEPO hanno una sopravvivenza mediana di circa 8-12 mesi e nel 50% dei casi la malattia è diffusamente metastatica.

La diagnostica dei TEPO volta ad identificare la sede di origine richiede un approccio multidisciplinare.

I TEPO rappresentano circa il 2-9% delle neoplasie dell'adulto e si collocano al decimo posto come incidenza tra i tumori maligni epiteliali. L'età media al momento della diagnosi è di circa 60-70 anni con una simile incidenza in entrambi i sessi. A livello mondiale l'incidenza cumulativa (*age-standardized*) per 100.000 individui per anno varia tra i 4 ed i 19 casi (1,2,3).

Dal punto di vista epidemiologico uno studio svedese (Swedish Family-Cancer database) ha rilevato un incremento dell'incidenza di questo tipo di diagnosi negli anni 1995–2000, seguito da un progressivo decremento di circa il 25% negli anni successivi. Questo dato è stato successivamente confermata dall'analisi del SEER (1973-2008). Questi dati potrebbero sostenere che il miglioramento diagnostico avvenuto negli anni 2000 ha permesso di ridurre l'incidenza di neoplasie occulte. Dallo stesso registro svedese emerge che i TEPO potrebbero avere una base genetica in quanto il 2,8 % dei tumori occulti ha una possibile familiarità (4,5).

Pur esistendo limitati dati circa i fattori di rischio, si rileva una forte associazione con gli stili di vita inappropriati come l'abitudine al fumo di sigaretta ed in minor misura con il consumo alcool e il sovrappeso. Studi autoptici sono stati in grado di identificare il tumore primario in una percentuale variabile dal 50 al 75% dei casi di TEPO ed hanno mostrato che il polmone, fegato, pancreas ed il tratto gastrointestinale (esofago, colon e retto) sono le sedi principali di localizzazione primaria della neoplasia. I TEPO sono prevalentemente suddivisi in forme a prognosi favorevole oppure in forme cosiddette poor-risk. Inoltre, i pazienti possono essere classificati secondo la scala CART (Classification and Regression TreeAnalyses) proposta da Petrakis in 3 categorie: low, intermediate, and high risk. Infatti, i pazienti con fattori prognostici favorevoli hanno un range di sopravvivenza più prolungato (12-36 mesi) (6). Da una analisi su oltre 18.000 pazienti con TEPO è stata rilevata una buona prognosi nei pazienti con metastasi solo linfonodali, rispetto a quelli con malattia extra-nodale (mediana di sopravvivenza 8 mesi vs 3 mesi).

Sono considerati fattori prognostici negativi: *il sesso maschile, il performance status ECOG superiore a 1, l'età > 65 anni, la presenza di comorbidità, bassi valori di albumina ed elevati livelli di LDH e fosfatasi alcalina, localizzazioni plurime di malattia, presenza di ascite, metastasi peritoneali e cerebrali*; Sono invece considerati fattori di prognosi positivi: *il carcinoma papillare della cavità peritoneale e le metastasi ascellari da adenocarcinoma nella donna, le metastasi linfonodali inguinali da carcinoma ad istotipo squamoso (SCC), i tumori neuroendocrini scarsamente differenziati, le metastasi osteoblastiche associate*

*ad elevati valori del PSA le singole neoformazioni potenzialmente resecabili (3).*

Il clinico sulla base dell'esame istologico e della localizzazione anatomica metastatica deve orientarsi circa gli esami utili per la ricerca della sede primitiva occulta.

Nella pratica clinica, la strategia iniziale prevede di utilizzare gli esami strumentali ritenuti utili per una prima valutazione della stadiazione globale della neoplasia, seguendo poi un possibile filo logico per i successivi esami di approfondimento volti ad individuare la possibile sede primitiva di malattia, e di predisporre successivamente un accertamento istopatologico, ove possibile, avvalendosi anche di approfondimenti immunoistochimici e biomolecolari.

### **Bibliografia**

1. Urban D, Rao A, Bressel M, et al. Cancer of unknown primary: a population-based analysis of temporal change and socioeconomic disparities. *Br J Cancer* 2013;109:1318-1324
2. Pentheroudakis G1, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(14):2026-36.
3. Chen KW, Liu CJ, Lu HJ, et al. Evaluation of prognostic factors and the role of chemotherapy in unfavorable carcinoma of unknown primary site: a 10-year cohort study. *BMC Res Notes* 2012;5:70.
4. Hemminki K, Bevier M, Hemminki A, Sundquist J. Survival in cancer of unknown primary site: population-based analysis by site and histology. *AnnOncol* 2011
5. Hemminki K, Ji J, Sundquist J, Shu X. Familial risks in cancer of unknown primary: tracking the primary sites. *J ClinOncol* 2011;29:435- 440.
6. Petrakis D, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): Development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature. *Cancer Treat Rev* Vol 39, 7, Nov 2013, 701-708

## **3. Work-Up Diagnostico**

### **3.1 Anatomia Patologica**

In base alle caratteristiche morfologiche, i TEPO possono essere classificati nei seguenti istotipi (1)

1. adenocarcinoma.
2. carcinoma a cellule squamose (CSPO).
3. carcinoma scarsamente differenziato/indifferenziato non altrimenti specificato (NAS)
4. tumore neuroendocrino a partenza sconosciuta.

Gli adenocarcinomi rappresentano l'istotipo più frequente (50-60%), seguono i carcinomi scarsamente differenziati od indifferenziati (30-40%), mentre i CSPO ed i tumori neuroendocrini costituiscono rispettivamente il 5% circa dei restanti istotipi (2,3).

Tra i tumori neuroendocrini, si possono osservare sia forme scarsamente differenziate (carcinoma a piccole od a grandi cellule), sia neoplasie neuroendocrine maggiormente differenziate assimilabili al carcinoide od al tumore neuroendocrino ben differenziato.

### **3.2 Immunoistochimica**

Nella valutazione di un TEPO, il dato istopatologico può essere integrato a tecniche immunoistochimiche nel

tentativo di ottenere informazioni aggiuntive utili all'individuazione della sede primitiva od al restringimento del ventaglio di possibilità dell'origine della neoplasia (Tab. 1).

Seppur l'immunoistochimica appartenga al gruppo delle metodiche *low cost* ancillari, è auspicabile che questi test vengano eseguiti nell'ambito di una collaborazione tra clinico e patologo, non solo un impiego giudizioso dei test di caratterizzazione immunofenotipica, ma anche e soprattutto una profonda conoscenza della metodologia e dei singoli marcatori anticorpali, compresi i loro limiti ed il rispettivo livello di confidenza ed una loro conseguente valutazione da parte del patologo.

Il primo obiettivo, che la caratterizzazione immunofenotipica di un TEPO deve prefiggersi, è quello di dimostrare la natura epiteliale della neoplasia escludendo ipotesi alternative quali sarcoma, linfoma, melanoma o tumore a cellule germinali adottando un pannello di anticorpi come ad esempio le pancitocheratine, vimentina, CD45 e proteina S-100.

A supporto di una differenziazione epiteliale, seppur non esclusiva, come ad esempio nel mesotelioma ed in alcuni sarcomi, è generalmente utile ricercare l'espressione di antigeni epiteliali come le citocheratine AE1-3 e CAM 5.2 (4,5).

All'interno della famiglia delle citocheratine, le differenti combinazioni di espressione della CK7 e CK20 sono usualmente utilizzate per individuare le possibili origini dei TEPO (Tabella 1).

Tabella 1

<b>CK7+/CK20+</b>	<b>CK7+/CK20-</b>	<b>CK7-/CK20+</b>	<b>CK7-/CK20-</b>
Carcinoma uroteliale	Carcinoma mammella	Adenocarcinoma mucinoso polmonare	Carcinoma a cellule renali
Adenocarcinoma bilio-pancreatico	Adenocarcinoma endometriode	Adenocarcinoma colo-rettale	Carcinoma epatocellulare
Adenocarcinoma mucinoso ovarico	Adenocarcinoma endocervicale	Adenocarcinoma del piccolo intestino	Carcinoma corticale surrenalica
Adenocarcinoma gastrico	Adenocarcinoma sieroso ovarico	Adenocarcinoma dell'appendice cecale	Adenocarcinoma acinare prostatico
Adenocarcinoma del piccolo intestino	Adenocarcinoma polmonare	Adenocarcinoma gastrico	Adenocarcinoma gastrico
Adenocarcinoma mucinoso polmonare	Adenocarcinoma bilio-pancreatico	Adenocarcinoma della vescica	
	Tumore delle ghiandole salivari	Carcinoma a cellule renali, papillare di tipo II	
	Carcinoma tiroideo		
	Carcinoma dell'ano		
	Carcinoma epatocellulare (tipo fibrolamellare)		
	Adenocarcinoma gastrico		
	Carcinoma uroteliale		

Adattato da [Kandukuri SR, Lin F, Gui L](#) et al. *Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach*, Arch Pathol Lab Med. 2017 Aug;141(8):1014-1032

Unitamente al profilo individuato dalla combinazione di espressione di CK7 e CK20, ulteriori informazioni aggiuntive possono emergere dall'utilizzo di marcatori organo od istotipo tumorale specifici (Tabella 2).

Tabella 2

Probabile sede origine tumore	Marcatori immunoistochimici
Adenocarcinoma del polmone	TTF-1, Napsina A
Carcinoma della mammella	GCDFP-15, ER, GATA3
Carcinoma uroteliale	CK5/6, p63, CK20, GATA3
Carcinoma squamoso	P40, CK5/6, p63
Carcinoma a cellule renali chiare	RCC, PAX-8
Carcinoma a cellule renali con traslocazione	TFE3
Neoplasia della corteccia surrenalica	$\alpha$ -inibina, calretinina, MART-1
Adenocarcinoma tratto gastro-intestinale	CdX2
Tumore solido pseudopapillare pancreatico	$\beta$ -catenina nucleare, CD10, vimentina, assenza di cromogranina
Adenocarcinoma prostatico	PSA, ERG, PSAP
Carcinoma sieroso ovarico	WT1, ER, PAX-8
Adenocarcinoma endometriode	PAX-8/PAX-2, vimentina, ER
Adenocarcinoma endocervicale	PAX-8, p16
Carcinoma tiroideo (follicolare)	PAX-8, tireoglobulina, TTF-1
Carcinoma midollare tiroideo	Calcitonina, cromogranina, CEA, TTF-1
Carcinoma timico	P63, PAX-8, CD5

Adattato da [Kandukuri SR, Lin F, Gui L](#) et al. *Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach.*, Arch Pathol Lab Med. 2017 Aug;141(8):1014-1032

### 3.3 Profilo Molecolare

Con il progressivo incremento delle conoscenze sulla genetica dei tumori assistiamo oggi ad una vera rivoluzione nella diagnostica molecolare e di conseguenza del trattamento (6). Negli ultimi anni il progredire della tecnologia in ambito molecolare ha consentito l'immissione sul mercato di nuove piattaforme basate su strategie chimiche sempre più sofisticate che consentono procedure di sequenziamento genico oggi comunemente indicate come sequenziamento di nuova generazione (NGS). Il sequenziamento NGS consente

analisi multigeniche con uno spettro di ampiezza differente, a seconda del numero di geni e del numero di varianti che il pannello prescelto consente di valutare. Nel caso di forme tumorali a primitività ignota, potrebbero rivelarsi utili pannelli molto ampi in grado di coprire alterazioni molecolari a carico di un alto numero di geni.

Nonostante questi progressi al momento qualsiasi determinazione biomolecolare non trova un supporto scientifico tale da poter essere indicata come base per il trattamento dei TEPO se non all'interno di studi clinici controllati. Le indagini molecolari possono essere di aiuto anche nel caso di patologie neoplastiche non epiteliali. Fra i vari esempi che possono essere riportati, la possibilità di discriminare fra melanoma e sarcoma a cellule chiare merita una particolare attenzione. Infatti, una diagnosi differenziale, in questo caso, è impossibile attraverso indagini immunohistochimiche, essendo l'immunoreattività delle due forme neoplastiche simile per i test morfomolecolari utilizzati nella pratica clinica. Al contrario, le analisi geniche mediante NGS, nel caso in cui mettano in evidenza la presenza di una traslocazione t (12;22), responsabile della fusione EWSR1-ATF1, orientano per una natura sarcomatosa essendo la traslocazione presente 70-90% dei sarcomi a cellule chiare (7).

Sulla base di quanto sopra detto emerge che per una migliore scelta terapeutica risulta critica una adeguata disponibilità di tessuto tumorale. La caratterizzazione tumorale, così importante per le decisioni terapeutiche, può quindi includere esami morfologici standard, test immunohistochimici, fluorescenza (FISH) e test molecolari che siano utili a definire l'origine primaria del tumore.

### **Bibliografia**

1. Fritz A, Percy C, Jack A, et al., editors. ICD-O. International classification of diseases for oncology. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
2. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2011. p. 2033–2051.
3. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. Med Clin North Am 1996; 80: 153–171.
4. Schlegel R, Banks-Schlegel S, McLeod JA, et al. Immunoperoxidase localization of keratin in human neoplasms: a preliminary survey. Am J Pathol. 1980;101:41–49.
5. Miettinen M, Lehto VP, Badley RA, et al. Expression of intermediate filaments in soft-tissue sarcomas. Int J Cancer. 1982;30:541–546
6. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. JAMA Oncol. 2015;1(1):40-9.
7. Jo VY1, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. Pathology. 2014;46(2):95-104.

## **4. Indicazioni generali per sede**

Il 10-15% dei TEPO appartengono al gruppo a cosiddetta prognosi favorevole e possono essere trattati in maniera simile ai pazienti che hanno una diagnosi certa per la sede della neoplasia primitiva. (1)

In questi scenari clinici rientrano le seguenti diagnosi:

- *Donne che presentano un quadro di metastasi da adenocarcinoma a livello ascellare*

- *Metastasi linfonodali mediastiniche da adenocarcinoma*
- *Adenocarcinoma a possibile origine germinale*
- *Carcinosi peritoneale da adenocarcinoma*
- *Metastasi ossee in pazienti maschi*
- *Metastasi viscerali da adenocarcinoma con immunofenotipo di tipo intestinale*
- *CSPO con localizzazioni metastatiche linfonodali cervicali*
- *CSPO con metastasi a sede linfonodale inguinale*
- *Tumori occulti di origine neuroendocrina (NPO)*

Questi sottogruppi di TEPO, se correttamente trattati, possono avere un buono e duraturo controllo della malattia in circa il 30-60% dei casi e sono descritti anche casi di lungo-sopravvivenza (2).

### **Donne con metastasi da adenocarcinoma a sede linfonodale ascellare**

Una diagnosi di carcinoma con linfonodi ascellari positivi in una donna è suggestiva in prima ipotesi di tumore ad origine mammaria (3).

Si tratta di adenopatie molto spesso N2-N3 e nella maggior parte dei casi si tratta di carcinoma di tipo duttale; è importante in questi casi l'esecuzione della determinazione dei recettori ormonali (ER/PgR), che se positivi possono orientare ulteriormente per l'origine mammaria del tumore, anche se la loro negatività non può escluderla. In questi casi rimandiamo al workup diagnostico delle Linee Guida AIOM per i carcinomi mammari.

### **Metastasi linfonodali mediastiniche da adenocarcinoma**

L'interessamento di linfonodi mediastinici da adenocarcinoma, in uomini di età tra i 20 ed i 35 anni, può suggerire una neoplasia germinale extragonadica; questa ipotesi diagnostica può essere considerata altresì in presenza di una concomitante massa retroperitoneale; si tratta in genere di carcinomi scarsamente differenziati oppure indifferenziati. La diagnostica è supportata da livelli elevati di beta-HCG e/o alfafetoproteina a cui potrebbe essere associata una ecografia testicolare; in casi con markers negativi è possibile eseguire una revisione istopatologica per la possibile diagnosi differenziale con l'origine polmonare della neoplasia (4,12).

Nelle donne con interessamento mediastinico ed in assenza di evidenza di tumore mammario primitivo pregresso, la diagnosi differenziale iniziale sarà orientata generalmente a discriminare tra un tumore di origine polmonare o mammario occulto.

### **Carcinosi peritoneale da adenocarcinoma**

Quando la diagnostica denota la presenza di carcinosi peritoneale con istotipo papillare eventualmente associato a localizzazioni linfonodali in sede retroperitoneale è possibile porre il sospetto di una origine ovarica della neoplasia. Si tratta generalmente di donne con età superiore ai 60 anni con ascite e masse

addominali sintomatiche (1,2,3,4). Il dosaggio del CA 125 è raccomandabili in questi casi unitamente alla valutazione ginecologica (5,6); nei casi dubbi è possibile integrare il work up strumentale con l'esecuzione di esami consigliati dalle LG AIOM tumori ovarici. Ricordiamo che la carcinosi peritoneale nelle donne può essere anche secondaria a metastasi da un pregresso carcinoma della mammella (metacrono) di tipo lobulare, facilmente desumibile dall'anamnesi, o dalla presenza di un carcinoma mammario occulto (sincrona). Anche in questo caso la determinazione dei recettori ormonali può aiutare nella diagnosi. Nel caso di sospetto clinico di origine mammaria lobulare è comunemente prassi del patologo l'utilizzo di esami volti alla diagnosi differenziale in quanto la morfologia cellulare simula un aspetto morfologico sviante a cellule a castone. In questi l'immunoistochimica (CK7 e CK20) può essere utile insieme all'analisi ER/PgR. Infatti, CK20 è positivo in tutti i tumori primari gastrointestinali, mentre è presente solo nel 5% dei carcinomi lobulari metastatici. La positività ER, al contrario, è assente nei primari gastrointestinali, ma presente nel 91% delle metastasi mammarie. Sulla base di questi dati, l'analisi CK20 e ER sono un pannello efficace per distinguere tra origine tumorale o mammaria lobulare.

### **Metastasi ossee in pazienti maschi**

In pazienti di sesso maschile con work-up positivo per metastasi ossee, prevalentemente osteoblastiche da carcinoma con espressione sierica oppure immunoistochimica tissutale del PSA, deve essere presa in considerazione la possibile origine prostatica della malattia; la diagnostica potrebbe comprendere la stadiazione completa secondo LG AIOM prostata. Come da LG specifiche, la chirurgia deve essere considerata per il consolidamento osseo in caso di rischio di fratture o crolli vertebrali.

### **Metastasi viscerali da adenocarcinoma con profilo immunoistochimico di tipo intestinale**

Sono stati descritti recentemente casi di pazienti con diagnosi di adenocarcinoma prevalentemente di sesso femminile ed età mediana superiore ai 60 anni in cui la determinazione immunoistochimica rilevava una positività per CK20, CK7- e CDX2+. Si tratta di scenari clinici con malattia avanzata coinvolgente spesso diverse sedi addominali ed interessamento del peritoneo con ascite in oltre il 50% dei pazienti. L'origine della neoplasia è da ricercare verosimilmente dal tratto gastroenterico (2, 13).

### **CSPO con localizzazioni metastatiche linfonodali cervicali**

I CSPO con sede di metastasi nel distretto cervicale coinvolgono generalmente i pazienti uomini con età mediana intorno ai 60 anni, spesso fumatori e con storia di potus. La presentazione clinica è in genere con adenopatie voluminose monolaterali a livello cervicale non associate a sintomatologia dolorosa con estensione frequente al II livello (giugulo-digastrico o superiore). La TC distrettuale della regione del testa-collo che però ha una sensibilità modesta (22%) per cui è spesso eseguita l'integrazione con RM testa-collo e la PET-TC con buon incremento della sensibilità al 60% e possibilità di rilevazione della neoplasia primaria nel 25% dei pazienti nonché di eventuali altri siti metastatici (3-4,19). Un test HPV o EBV positivo

suggerisce fortemente la presenza di tumore primario alla tonsilla o base linguale (8,9). Si raccomanda di eseguire il workup come indicato nelle LG distretto testa-collo.

### **CSPO con metastasi a sede linfonodale inguinale**

Nel caso di pazienti con metastasi di carcinoma squamo-cellulare a sede inguinale, nel sospetto di una neoplasia del tratto genitourinario o a partenza dal canale anale, è necessario eseguire esami e valutazioni specialistiche come indicato dalle LG AIOM per le sedi citate. Se necessario ottenere un campione tissutale per facilitare la futura terapia mirata diretta, l'approccio preferito dovrebbe consistere in una biopsia escissionale (per nodi non voluminosi) o in una biopsia incisionale /core needle biopsy (per nodi voluminosi).

### **Tumori occulti di origine neuroendocrina (NPO)**

Sono rappresentati in oltre il 90% da carcinomi neuroendocrini scarsamente differenziati con una quota minimale di istotipi bene o moderatamente differenziati; sono in genere uomini (65%) con età mediana superiore ai 65 anni. I siti metastatici di più frequente riscontro sono i linfonodi mediastinici oppure retroperitoneali, seguiti dal fegato e scheletro. In caso di riscontro di localizzazioni esclusive a livello linfonodale deve essere preso in considerazione il tumore a cellule di Merkel a presentazione esclusivamente nodale. Nel caso di NPO deve essere valutata la sintomatologia correlata per la possibile esistenza di sindrome da secrezione ormonale anche se poco frequente nelle forme scarsamente differenziate.

Il work-up deve comprendere esami radiologici e metabolici come indicato nelle LG AIOM per i tumori neuroendocrini (14,15,16).

### **Bibliografia**

5. Nicholas Pavlidis , Hussein Khaled et al: A mini review on cancer of unknown primary site:A clinical puzzle for the oncologists Journal of Advanced Research (2015) 6, 375–382
6. K. Fizazi, F. A. Greco, N. Pavlidis et al: Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v133–v138, 2015
7. Massard, C. et al. Carcinomas of an unknown primary origin. diagnosis and treatment. Nat. Rev. Clin. Oncol. 8, November 2011
8. Varadhachary GR, Abbruzzese JL, Lenzi R. Diagnostic strategies for unknown primary cancer. Cancer 2004;100:1776-1785.
9. Vaes E. et al. Differential diagnosis of adnexal masses: sequential use of the risk of malignancy index and HistoScanning, a novel computer-aided diagnostic tool. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Volume 39, Issue 1, January 2012, Pages 91–98.
10. Obeidat B.R. et al. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. International Journal of Gynecology and Obstetrics. Volume 85, Issue 3, June 2004, Pages 255–258
11. Begum S, Gillison ML, Nicol TL, WestraWH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res. 2007 Feb 15;13(4):1186-91.
12. Fakhry C, GillisonML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. J Clin Oncol. 2006 Jun 10;24(17):2606-11.
13. Kevin Martell , Joanna Mackenzie, Warren Kerney et al: Management delays in patients with squamous cell cancer of neck node(s) and unknown primary site: a retrospective cohort study Martell et al. Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (2017) 46:39

14. F. Losa, G.Soler Casado A et al: SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017) Clin Transl Oncol (2018) 20:89–96
15. [Umbehr](#) M. H. et al. The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. European Urology. July 2013 Volume 64, Issue 1, Pages 106–117.
16. Taylor M.B. et al. Carcinoma of unknown primary: key radiological issues from the recent National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines. The British Journal of Radiology, 85 (2012), 661-671.
17. Tomuleasa C. et al. How to Diagnose and Treat a Cancer of Unknown Primary Site. Gastrointestin Liver Dis, March 2017 Vol. 26 No 1: 69-79
18. Carcinomi neuroendocrini: Linee Guida AIOM 2019
19. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 1991;68:227-232.
20. Stoyianni A, Pentheroudakis G, Pavlidis N et al: Neuroendocrine carcinoma of unknown primary a systematic review of the literature and comparative study with other neuroendocrine tumours. Cancer Treat Rev 2011;37:358–65.

### Quesito clinico N. 1:

**Nella popolazione di pazienti con metastasi da tumore primitivo epiteliale occulto [P] la PET–TC [I] è raccomandabile come metodica diagnostica primaria rispetto ad altre metodiche diagnostiche [C] per l'identificazione della sede di neoplasia primitiva [O]?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 288 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 265 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 23 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori sono stati identificati 2 studi (corrispondenti a 2 pubblicazioni) <sup>1-2</sup> mentre 21 studi sono stati esclusi con motivazione.

Il lavoro pubblicato da Burglin et al. nel 2017 è una review sistematica con metanalisi di studi condotti tra il 2005 e il 2016 su pazienti affetti da metastasi extracervicali secondarie a neoplasia primitiva occulta. Su un campione di 1942 pazienti per un totale di 20 studi analizzati (media per studio 72 pazienti), che includevano i pazienti che avevano eseguito una FDG PET–TC con conferma biptica in caso di rilievo di neoplasia primitiva o almeno follow up e conferma con altre metodiche diagnostiche. Sono stati selezionati gli studi con accesso a numero totale dei pazienti che avevano eseguito PET –TC, al numero dei reperti positivi confermati da biopsia e al numero dei reperti positivi non confermati da istologia per la definizione del detection rate e dei risultati falsi positivi. Sono stati esclusi: studi con pazienti con pregressa patologia neoplastica, studi con pazienti in trattamento antineoplastico, studi con popolazioni miste con tumori primitivi noti o meno. Obiettivo primario era la valutazione della percentuale di detection rate della neoplasia primitiva e la valutazione falsi positivi, intese come la capacità di riconoscimento della neoplasia primitiva ai fini di una possibile ottimizzazione del piano terapeutico. Lo studio ha evidenziato che la PET-TC ha una buona capacità come singola tecnica diagnostica nel riconoscimento della neoplasia primitiva (detection rate 36.5%, range 9.8-7,35%) con una incidenza relativamente bassa di falsi positivi (media 7.5%, range 2.3-22.2%). Dati sostanzialmente in linea con quanto evidenziato in precedenza da altri lavori, prevalentemente

di tipo retrospettivo. La metanalisi è stata condotta su studi di diverso disegno: 13/20 (65%) retrospettivi, 4/20 (20%) prospettici, 3/20 (15%) non chiaramente definiti. Non sono presenti, infatti, studi randomizzati. La metanalisi include inoltre studi condotti in un ampio arco temporale e con una considerevole eterogeneità dei pazienti inclusi.

La metanalisi di Zhu et al (2013) comprendeva 7 studi retrospettivi che arruolavano pazienti affetti da metastasi cervicali secondarie a neoplasia primitiva occulta, per un totale di 246 pazienti. Sono stati selezionati studi con una numerosità campionaria di almeno dieci casi. Lo standard diagnostico di riferimento era esame istopatologico o follow up diagnostico per immagini, e criterio di selezione era la disponibilità di dati adeguata alla valutazione di falsi positivi e negativi, veri positivi e veri negativi. La metanalisi si poneva l'obiettivo di valutare la percentuale di sensibilità e specificità diagnostica della PET TC nel riconoscimento della neoplasia primitiva e la valutazione di eventuali falsi positivi. La metanalisi ha evidenziato che la a PET-TC ha una buona capacità come singola tecnica diagnostica nel riconoscimento della neoplasia primitiva: *detection rate* 0,44 (range 0.31-0.58), con una 0.97 (range 0.63-0.99) e specificità 0.68 (range 0.49-0,83).

### Limiti delle evidenze

Gli studi considerati nelle due metanalisi sono nella quasi totalità retrospettivi (serio rischio di *selection* e *detection bias*), riferiti a pazienti eterogenei e condotti in un lungo arco temporale.

### Bilancio tra benefici e danni

I dati derivanti dagli studi considerati indicano che i benefici ascrivibili all'impiego della PET-TC possano essere prevalenti sui danni.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con metastasi da tumore primitivo epiteliale occulto la PET –TC può essere presa in considerazione come tecnica diagnostica primaria	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

### Bibliografia inerente al quesito N°1

1. Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF et al ,F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (2017) 96:16, 1-8
2. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: A meta-analysis. *Surgical Oncology*(2013) 22: 190-194.

## 5. Terapia

In tutti i pazienti in cui gli esami strumentali non permettano di confermare la diagnosi di TEPO in quanto il tumore primario viene individuato, il trattamento sarà eseguito sulla base delle Linee Guida AIOM relative alla sede primitiva del tumore.

Nei pazienti con diagnosi confermata di TEPO, le scelte terapeutiche potranno comprendere chirurgia, chemioterapia (CT) e radioterapia, da sole o in combinazione.

### Chemioterapia

Il trattamento sistemico con CT verrà preso in considerazione principalmente nei pazienti con malattia diffusa sintomatici (PS=1-2) o asintomatici (PS=0) ed in cui i trattamenti locoregionali possono non avere alcun impatto. La scelta del regime CT sarà basata principalmente sul tipo istologico della neoplasia (vedi TAB1,2).

Dal 1980 sono in uso schemi di trattamento polichemioterapico comprendenti cisplatino o carboplatino in associazione a 5-fluorouracile. Con questi trattamenti sono state riportate percentuali di risposte obiettive (RR) comprese tra il 20% ed il 35% ed una sopravvivenza mediana (OS) tra i 5 ed i 10 mesi. Gli adenocarcinomi scarsamente differenziati o indifferenziato mostrano una maggiore responsività al trattamento rispetto alle varianti bene o moderatamente differenziate (1-7).

Recentemente studi di fase II hanno dimostrato come l'impiego dei taxani ottenga buoni risultati nel trattamento dei TEPO.

Nel 2012 una revisione sistematica della letteratura in soggetti con fattori prognostici sfavorevoli ha evidenziato che non esiste uno specifico regime che possa essere raccomandato come terapia standard (8).

### Bibliografia

1. Woods RL, Fox RM, Tattersall MH, et al. Metastatic adenocarcinomas of unknown primary site: a randomized study of two combination-chemotherapy regimens. *N Engl J Med* 1980;303:87-89
2. Goldberg RM, Smith FP, Ueno W, et al. 5-fluorouracil, adriamycin, and mitomycin in the treatment of adenocarcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:395-399
3. Pasterz R, Savaraj N, Burgess M. Prognostic factors in metastatic carcinoma of unknown primary. *J Clin Oncol* 1986;4:1652-1657
4. Eagan RT, Therneau TM, Rubin J, et al. Lack of value for cisplatin added to mitomycin-doxorubicin combination chemotherapy for carcinoma of unknown primary site. A randomized trial. *Am J Clin Oncol* 1987;10:82-85.
5. Milliken ST, Tattersall MH, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:1645-1648.
6. Alberts AS, Falkson G, Falkson HC, van der Merwe MP. Treatment and prognosis of metastatic carcinoma of unknown primary: analysis of 100 patients. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:188-192
7. Becouarn Y, Brunet R, Barbe-Gaston C. Fluorouracil, doxorubicin, cisplatin and altretamine in the treatment of metastatic carcinoma of unknown primary. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:861-865.
8. Amela EY, Lauridant-Philippin G, Cousin S, Ryckewaert T, Adenis A, Penel N: Management of "unfavourable" carcinoma of unknown primary site: synthesis of recent literature *Crit Rev OncolHematol.* 2012 Nov;84(2):213-23.

**Quesito clinico N. 2:**

**Nei pazienti con malattia metastatica candidati a ricevere chemioterapia, [P] un trattamento con regimi contenenti taxani [I] è raccomandabile in prima intenzione in assenza di approcci terapeutici indicati [C], in termini di sopravvivenza globale e tollerabilità [O]?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 72 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 57 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 15 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori è stato identificato un unico studio (corrispondente a una pubblicazione)<sup>1</sup> mentre 14 studi sono stati esclusi con motivazione.

Lee et al<sup>1</sup> hanno pubblicato nel 2013 una revisione sistematica con metanalisi di 32 studi, con evidenze sul confronto tra trattamenti contenenti platino, taxani e altre combinazioni chemioterapiche. Obiettivi dell'analisi erano la sopravvivenza globale e le percentuali di sopravvissuti a 1 e 2 anni. È stato applicato un modello di meta-regressione a effetti random, al fine di bilanciare i fattori prognostici e far conto delle eterogeneità presenti tra i vari studi considerati. Dopo aggiustamento per i fattori prognostici noti, la differenza tra combinazioni contenenti platino e non contenenti platino risulta non significativa, mentre le combinazioni terapeutiche contenenti taxani sono associate a un prolungamento della OS mediana di 1,52 mesi e a un tasso di OS ad 1 anno maggiore del 6,25%; tuttavia, tale vantaggio era consistentemente ridotto alla valutazione a 2 anni.

La tollerabilità degli schemi comprendenti taxani risultava globalmente accettabile.

**Limiti delle evidenze**

Gli studi considerati nella metanalisi erano nella quasi totalità retrospettivi (serio rischio di *selection* e *detection bias*), riferiti a pazienti eterogenei e condotti in un lungo arco temporale.

**Bilancio tra benefici e danni**

Seppure la maggiore efficacia nei confronti delle alternative non sia pienamente dimostrata, tuttavia, si ritiene che i benefici ascrivibili all'impiego dei taxani possano essere considerati prevalenti sui danni.

<b>Certezza Globale delle prove</b>	<b>Raccomandazione</b>	<b>Forza della raccomandazione clinica</b>
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con malattia metastatica candidati a ricevere chemioterapia, un trattamento con regimi contenenti taxani può essere considerato in prima intenzione	<b>Condizionata a Favore</b>
<b>COI:</b> i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

**Bibliografia inerente al quesito N°2**

1. Lee J, Hahn S, Kim DW, et al. Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;108:39-48

Recentemente uno studio randomizzato di fase II su 130 pazienti con TEPO ha esplorato la possibilità di trattare i pazienti con regime chemioterapico con carboplatino + paclitaxel o un trattamento sede-specifico sulla base dello studio dei profili di espressione genica. L'end-point primario dello studio era la percentuale di sopravvivenza ad 1 anno. Il trattamento sede-specifico non ha dimostrato produrre vantaggi in sopravvivenza rispetto al trattamento chemioterapico empirico (OS ad 1 anno 44 % vs 54.9 % p:0.26). (1). Recentemente sono stati pubblicati due studi randomizzati (uno di fase II e l'altro di fase III): uno di fase II in cui era messa a confronto una terapia specifica per primitività del sito del tumore con uso di GEP (Gene Expression Profiling) rispetto ad un trattamento chemioterapico empirico a base di carboplatino e paclitaxel, in cui non si è osservata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due bracci di terapia, sebbene la previsione del sito primitivo sembrerebbe avere un significato prognostico, e uno un secondo studio di fase III GEFCAPI 04 (NCT01540058), che ha randomizzato sempre pazienti con terapia specifica per tumore primitivo con uso di GEP versus una chemioterapia empirica (cisplatino e gemcitabina). In questo secondo studio i risultati di efficacia in termini di PFS (HR = 0,95; IC 95% 0,72-1,25) e OS (HR = 0,92; 95% CI 0,69-1,23) non differivano tra i due bracci di terapia. L'analisi di sottogruppo non ha identificato una differenza statisticamente significativa di OS (HR = 0,74; 9 CI 0,36-1,51) tra i pazienti non risponder al regime chemioterapico empirico.

Entrambi questi studi non riportano alcun vantaggio fra il braccio specifico per sito di malattia e quello sottoposto a trattamento empirico.

I trattamenti futuri per i TEPO potranno in futuro essere basati sulla determinazione del profilo genico mediante l GEP (Gene Expression Profiling) e in associazione all'immunoistochimica (ICH) volti a definire l'origine tumorale. Tramite queste metodiche il trattamento dei TEPO potrebbe essere individualizzato biologicamente sostituendosi all'attuale trattamento chemioterapico empirico. Il profilo genetico completo del TEPO farà sicuramente migliorare i risultati terapeutici, facilitando così l'applicazione di terapie target, ed in particolare gli studi futuri dovranno riguardare soprattutto pazienti con mutazioni driver: CUPISCO Trial (NCT03498521) (2-5)

Nel 2020, l'FDA ha approvato il Pembrolizumab, per il trattamento di pazienti con neoplasie solide con Tumor Mutational Burden (TMB-H) [ $\geq 10$  mutazioni / megabase (mut / Mb)] in progressione od in mancanza di alternative terapeutiche (6). Questa approvazione è basata su una analisi retrospettiva di 102 pazienti arruolati nello studio Keynote-158 (7) che aveva identificato neoplasie con (TMB-H) [ $\geq 10$ (mut/Mb)] con una durata della risposta per più di 24 mesi. Sulla base di questi dati il Pembrolizumab può essere utilizzato nel trattamento dei tumori primitivi occulti con MSI-H/dMMR o TMB-H.

## Bibliografia

1. Hayashi H, Kurata T, Takiguchi Y et al.: Site-Specific Treatment Based on Gene Expression Profiling With Carboplatin and Paclitaxel for Patients With Cancer of Unknown Primary Site. *J Clin Oncol* 2019, 37: 570-579
2. Hayashi, H., Kurata, T., Takiguchi, Y., et al Randomized phase II trial comparing site-specific treatment based on gene expression profiling with carboplatin and paclitaxel for patients with Cancer of unknown primary site. *J. Clin. Oncol.* 37, 570–579. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00771>.
3. Fizazi, K., Maillard, A., Penel, Net al. LBA15\_PRA phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAPI 04). *Ann. Oncol.* 30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394>.
4. Hainsworth JD, Greco FA. Gene expression profiling in patients with carcinoma of unknown primary site: from translational research to standard of care. *Virchows Archiv.* 2014; 464: 393-402.
5. Dietlein, F. et al. Identification of cancer driver genes based on nucleotide context. *Nat. Genet.* 52, 208–218 (2020).
6. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. 2020.
7. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*2020;21:1353-1365.

## Adenocarcinoma (APO)

L'APO rappresenta l'80% di tutti i TEPO.

Per i pazienti con localizzazioni di adenocarcinoma a livello dei linfonodi sopraclaveari o del distretto cervico-facciale è di uso comune l'approccio diagnostico-terapeutico in linea con quanto espresso nelle LG per i tumori della testa e del collo, mentre le localizzazioni linfonodali mediastiniche sono comunemente approcciate come tumori polmonari non a piccole cellule (NSCLC).

Nelle pazienti con localizzazioni peritoneali e/o ascite potrebbe essere considerata una possibile primitività ovarica o gastroenterica, mentre negli uomini si potrà valutare una probabile origine gastroenterica. In uno studio retrospettivo su 1051 pazienti con carcinosi peritoneale con TEPO il trattamento chemioterapico ha dimostrato un significativo prolungamento della sopravvivenza mediana rispetto ai pazienti non trattati con chemioterapia (8,2 mesi vs. 1,2 mesi).

La presentazione nelle donne di adenocarcinoma localizzato a livello dei linfonodi ascellari o con markers mammari positivi depone per una probabile origine mammaria e le pazienti sono comunemente trattate in tal senso.

Il riscontro di adenocarcinoma localizzato a livello del mediastino può derivare con maggiore probabilità o da un tumore di origine germinale o da un NSCLC con approccio coerente con le relative LG.

Gli studi condotti e pubblicati fino ad oggi nei pazienti con APO sono relativi a casistiche di piccole dimensioni di fase 2 mentre non ci sono studi di fase III randomizzati che abbiano confrontato regimi chemioterapici diversi o diverse strategie terapeutiche. Negli anni Novanta sono stati condotti due studi che riportavano un tasso di risposte parziali del 53% e del 63% (1,2). Più recentemente regimi contenenti gemcitabina e taxani si sono dimostrati attivi in alcuni studi di fase II (3,4,5,6).

In uno studio Cooperativo Ellenico sono stati trattati 77 pazienti con la combinazione di carboplatino e paclitaxel ottenendo un RR del 38.7% ed una OS mediana di 13 mesi (7).

Con l'aggiunta dell'etoposide la RR è stata simile (48%) come riportato dal gruppo Minnie Pearl Cancer Center (MPCC) in 71 pazienti: OS mediana di 11 mesi e sopravvivenza a 12 mesi del 48% (8).

Lo stesso gruppo ha riportato con l'utilizzo di varie schedule contenenti platino e taxani una OS mediana di 10 mesi con una percentuale intorno al 20% di sopravvissuti a 2 e 3 anni (9).

Il docetaxel rappresenta una alternativa al paclitaxel in associazione al cisplatino. Tale combinazione è stata oggetto di uno studio di fase II del MPCC, che in 26 pazienti ha registrato un RR del 26% ed una OS mediana di 8 mesi, con 42% di sopravvissuti ad 1 anno, con una elevata tossicità.

Una successiva esperienza MPCC ha riportato risultati sovrapponibili con il carboplatino ed il docetaxel: è stata ottenuta una RR del 22% e una OS mediana di 8 mesi, con migliore profilo di tossicità gastrointestinale e midollare (10). Questo risultato è confermato anche nello studio di fase II del Gruppo Cooperativo Ellenico che ha riportato, con questa schedula, una OS mediana di 16.2 mesi in pazienti con buon PS e basso carico di malattia (11).

L'utilizzo di gemcitabina ed irinotecan in associazione al cisplatino è stato oggetto di un trial di fase II multicentrico francese (GEFCAPI 01); 80 pazienti sono stati randomizzati a ricevere cisplatino in associazione a gemcitabina (CG) oppure irinotecan (IC): i risultati sono stati sostanzialmente sovrapponibili (RR 55% vs 38%, OS mediana 8 vs 6 mesi), ma la tossicità riportata ha condotto alla sospensione del trattamento nel 20% dei pazienti trattati (12).

Nell'ottica di una riduzione della tossicità, la sostituzione del cisplatino con oxaliplatino è stata oggetto di uno studio di fase II in combinazione con gemcitabina: 28 pazienti trattati hanno ottenuto una RR del 30% con OS mediana di 12.8 mesi, con un profilo di tollerabilità superiore agli schemi precedentemente riportati (13).

Per quanto riguarda il trattamento dell'adenocarcinoma a sede primitiva ignota con l'applicazione di schedule non contenenti il cisplatino si segnala un trial di fase II del Sarah Cannon Oncology Research Consortium. In questo studio 48 pazienti pretrattati sono stati sottoposti a chemioterapia secondo schedula capecitabina + oxaliplatino ottenendo 19% di risposte obiettive con una OS mediana di 9.7 mesi. Questo regime di trattamento ha evidenziato un buon profilo di tollerabilità rappresentando una valida alternativa in questo setting (14). Inoltre, in una serie di 35 pazienti non pretrattati, la combinazione di gemcitabina e docetaxel si è dimostrata attiva con una percentuale di risposte obiettive del 40%, una OS mediana di 10 mesi ed una tossicità molto limitata. I risultati di questi due trials, pur con i limiti del modesto numero di pazienti inseriti, sembrano tuttavia in linea con quelli raggiunti con le schedule di associazione con i sali di platino, ma rispetto a questi ultimi sono più maneggevoli e con una migliore compliance in pazienti ambulatoriali e sintomatici (15).

Riguardo alle terapie a bersaglio molecolare, si segnala uno studio in cui 60 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con carboplatino e paclitaxel con o senza bevacizumab seguito da erlotinib di mantenimento; la RR è stata del 53% e la OS mediana di 13 mesi. In un secondo studio 47 pazienti hanno ricevuto bevacizumab ed erlotinib in seconda linea: la percentuale di risposte è stata del 10% con OS mediana di 7 mesi (16).

### **Carcinoma Squamoso Primitivo Occulto**

La variante del Carcinoma Squamoso Primitivo Occulto (CSPO) rappresenta il 5% di tutti i TEPO e può avere varie sedi metastatiche più frequenti di presentazione: linfonodi del collo, linfonodi sopraclavari, linfonodi inguinali, linfonodi mediastinici o a livello osseo. Generalmente i pazienti con sedi linfonodali nei distretti sovraclaveare, ascellare ed inguinale vengono trattati con la dissezione linfonodale.

Il management dei pazienti affetti da CSPO sottoposti a chirurgia radicale è stato sempre analizzato in parallelo ai carcinomi squamocellulari del distretto testa-collo con sede primitiva identificata. La premessa iniziale risiede nell'acquisizione dell'assenza di RCT specificatamente condotti nella popolazione di pazienti affetti da CSPO precedentemente sottoposti a chirurgia primaria e quindi candidabili a terapia adiuvante; i dati emersi dalla letteratura sono frutto di estrapolazione dai trials pubblicati sui pazienti affetti da SCC con tumore primitivo noto (1); i principi che guidano la strategia terapeutica sono basati essenzialmente sulla stima del rischio del tumore residuo nelle sedi trattate chirurgicamente, sia a livello della neoplasia primaria che della regione del collo nonché nelle sedi di possibile infiltrazione di foci microscopici della malattia non sottoposte a resezione chirurgica. La stima del rischio viene focalizzata sull'estensione, sede e caratteristiche della neoplasia valutata sul pezzo operatorio unitamente alla acquisizione degli elementi provenienti dalla procedura chirurgica che è stata realizzata.

Tuttavia, questi pazienti sono considerati ad elevato rischio di progressione a livello della neoplasia primaria che non è stata identificata sebbene la stima di tale rischio sia difficile da valutare; infatti, vi sono serie retrospettive riguardanti pazienti altamente selezionati che hanno riportato un rischio di progressione variabile dal 2% al 50% qualora il management di tali pazienti affetti da CSPO fosse consistente nella sola chirurgia (2,3).

Il trattamento adiuvante con utilizzo della radioterapia non è efficace nei pazienti sottoposti a linfadenectomia con procedure di elevata qualità e con il riscontro di una singola adenopatia patologica senza invasione extranodale (ENE). Qualora le adenopatie patologiche asportate siano multiple ed in presenza di invasione extranodale, il trattamento radioterapico adiuvante è sicuramente indicato. In tale contesto l'indicazione prevede che il volume del campo di trattamento comprenda sia il collo che la sede della mucosa identificata come possibile sede della neoplasia primaria con una riduzione della recidiva in tale sede rispetto alla sola irradiazione del collo. Il beneficio di tale trattamento adiuvante si traduce nella riduzione della percentuale di recidiva locoregionale. La dose totale erogata alle regioni del collo che sono state sottoposte a dissezione deve essere pari a 60-66 Gy nelle sedi della malattia macroscopica e pari a 50 Gy nelle sedi linfonodali a rischio di malattia microscopica. L'indicazione all'incremento della dose permane qualora l'esame istologico evidenzia invasione extranodale (1-4).

La somministrazione di chemioterapia concomitante al trattamento radioterapico nel setting dei pazienti affetti da CSPO sottoposti a chirurgia radicale non è basata in letteratura su studi randomizzati in quanto i trials pubblicati sulle neoplasie SSC con tumore primario identificato hanno escluso dall'analisi i pazienti affetti da CSPO. Questo ha comportato che le evidenze generate in tali RCT sono state estrapolate ed

applicate in questa tipologia di pazienti considerati come biologicamente simili; ciò ha condotto all'utilizzo di schedule di trattamento in studi sempre di tipo retrospettivo mono o multicentrici.

Lo studio che ha fornito il backbone del trattamento concomitante chemio-radioterapico con l'utilizzo del cisplatino è rappresentato dall'Intergroup Trial nel quale è stato dimostrato che l'utilizzo del cisplatino alla dose di 100 mg/mq nei giorni 1, 22 e 43 concomitante alla radioterapia è in grado di migliorare i risultati della overall survival e della *disease specific free survival* rispetto al solo trattamento radioterapico. Inoltre, il trial di fase III RTOG 91-11 condotto su pazienti affetti da SCC ha evidenziato anche un miglioramento del controllo locoregionale della malattia con l'utilizzo della somministrazione del cisplatino a 100 mg/mq concomitante alla radioterapia (5,6,7).

L'estrapolazione di questi risultati con elevati livelli di evidenza sulla popolazione con SCC con sede primitiva identificata al setting di pazienti affetti da CSPO già sottoposti a dissezione chirurgica radicale deve comunque prendere in forte considerazione l'incremento della tossicità associato all'utilizzo del cisplatino ad alte dosi concomitante al trattamento radiante.

### Bibliografia

1. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, et al: Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 46:577-585, 2010
2. Mizuta M, Kitamura M, Tateya I, et al: Unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck: Retrospective analysis of 80 cases. *Acta Otolaryngol* 138:590-596, 2018
3. Lou J, Wang S, Wang K, et al: Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: The impact of neck dissection. *J Cancer Res Ther* 11:C161-C167, 2015
4. Liu X, Li D, Li N, et al: Optimization of radiotherapy for neck carcinoma metastasis from unknown primary sites: a meta-analysis. *Oncotarget* 7:78736-78746, 2016
5. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al: An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 21:92-98, 2003
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091-2098, 2003
7. Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al: Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 350:1945-1952, 2004

**Quesito clinico n°3. Nei pazienti con metastasi linfonodali da CSPO occulto dopo chirurgia radicale [P] può essere preso in considerazione un trattamento chemio-radioterapico [I] rispetto alla sola radioterapia [C] in termini di riduzione della recidiva locale, sopravvivenza e tollerabilità [O]?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 19 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 15 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 4 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori è stato identificato un unico studio (corrispondente a una pubblicazione) <sup>1</sup> mentre 3 studi sono stati esclusi con motivazione. Un ulteriore studio <sup>2</sup> è stato considerato utile allo scopo e inserito nella presente analisi, nonostante non fosse compreso nei risultati della ricerca sistematica.

Lo studio retrospettivo mono-istituzionale pubblicato nel 2012 da Fakhrian e Coll.<sup>1</sup> ha arruolato 65 pazienti con CSPO in stadio N1–3, M0, trattati dal 1988 al 2009 con resezione chirurgica seguita da radio(chemio)terapia. A un follow-up mediano di 64 mesi, la chemio-radioterapia concomitante non ha dimostrato un miglioramento non significativo della sopravvivenza libera da malattia ( $49 \pm 8\%$  Vs  $44 \pm 16\%$ ) e della sopravvivenza globale ( $62 \pm 9\%$  Vs  $58 \pm 16\%$ ) a 5 anni; d'altra parte, come atteso, vi è stato un incremento ( $52\%$  Vs  $24\%$ ) nell'incidenza di tossicità acuta.

Lo studio retrospettivo pubblicato nel 2019 da Pflumio e Coll.<sup>2</sup>, dedicato principalmente alla problematica della unilaterale Vs bilateralità dell'irradiazione delle metastasi linfonodali da CSPO, tuttavia 217 pazienti (62.2% dei 350 casi arruolati) avevano ricevuto un trattamento post-operatorio concomitante radio-chemioterapico. In un'analisi multivariata degli esiti dei trattamenti erogati, il trattamento concomitante è risultato associato a una riduzione del 52% del rischio di ripresa locale di malattia (HR: 0.48; LC95%: 0.22, 1.03) e a una riduzione del 15% di decesso causa-specifico (HR: 0.85; LC95%: 0.52, 1.39). Non è infine disponibile l'informazione aspecifica sulla tollerabilità della combinazione radio-chemioterapica.

### Limiti delle evidenze

I due studi considerati sono retrospettivi (serio rischio di *selection* e *detection bias*), riferiti a pazienti eterogenei e condotti in un lungo arco temporale.

### Bilancio tra benefici e danni

Le evidenze considerate non hanno mostrato un evidente incremento di efficacia a favore dell'approccio concomitante chemio-radioterapico, mentre è da attendersi da questo un incremento della tossicità. Sembra quindi utile prendere nuovamente come riferimento il trattamento del carcinoma squamo-cellulare del distretto testa-collo. Nei pazienti con rottura della capsula, margini positivi e istologia scarsamente differenziata appare quindi lecito indicare come potenzialmente favorevole il rapporto tra benefici e danni anche nei pazienti con metastasi linfonodali da CSPO occulto.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con metastasi linfonodali da CSPO occulto dopo chirurgia radicale, un trattamento radio-chemioterapico può essere preso in considerazione soprattutto nei casi di rottura della capsula, margini positivi e istologia scarsamente differenziata	Condizionata a Favore
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

**Bibliografia inerente al quesito N°3**

1. Fakhrian K, Thamm R, Knapp S Radio(chemo)therapy in the management of squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site. A retrospective analysis. *Strahlenther Onkol.* 2012 Jan;188(1):56-61.
2. Pflumio C, Troussier I, Sun XS, Salleron J, Petit C, Caubet M, Beddok A, Calugaru V, Servagi-Vernat S, Castelli J, Miroir J, Krengli M, Giraud P, Romano E, Khalifa J, Doré M, Blanchard N, Coutte A, Dupin C, Sumodhee S, Pointreau Y, Patel S, Rehailia-Blanchard A, Catteau L, Bensadoun RJ, Tao Y, Roth V, Geoffrois L, Faivre JC, Thariat J. Unilateral or bilateral irradiation in cervical lymph node metastases of unknown primary? A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2019 Apr;111:69-81. doi: 10.1016/j.ejca.2019.01.004. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30826659.

**Tumori Neuroendocrini Primitivi Occulti (TNPO)**

I TNPO sono neoplasie rare il cui comportamento clinico dipende dal grading e dal loro grado di differenziazione (1) rappresentando un sottogruppo prognostico favorevole dei TEPO essendo molto spesso responsivi alla polichemioterapia, in una minoranza dei casi, rendono possibile una sopravvivenza a lungo termine (2)

Hainsworth e coll (3) hanno valutato l'efficacia di un regime polichemioterapico contenente paclitaxel, carboplatino e etoposide in carcinomi neuroendocrini poco-differenziati (CNPD) metastatici non pretrattati. Di questi pazienti, il 62% aveva il CNPD con sito primario sconosciuto ed i rimanenti avevano sito primario conosciuto. Le risposte sono state osservate nel 53% dei pazienti e la sopravvivenza mediana era di 14,5 mesi, con tassi di sopravvivenza a 2 e 3 anni rispettivamente del 33% e del 24%.

I risultati di questo studio hanno mostrato che il CNPD sono chemiosensibili, con un elevato tasso di risposte globali ed in una minoranza il riscontro di risposte complete.

In uno studio randomizzato di fase III (JCOG 9702), la combinazione di carboplatino più etoposide era altrettanto efficiente quanto il cisplatino più etoposide in pazienti anziani o con malattie ad alto rischio con cancro polmonare a piccole cellule esteso e non precedentemente trattati. (4) . Non sono state osservate differenze significative nel tasso di risposta (73% per entrambi i regimi di terapia) ed una sopravvivenza mediana rispettivamente di 10,6 mesi per carboplatino e etoposide e di 9,9 mesi per il cisplatino ed etoposide.

In un uno studio di fase II (5) la combinazione di cisplatino e etoposide ha prodotto significative risposte in pazienti con scarsa differenziazione ed in quelli rapidamente progressivi (carcinoidi ed in tumori pancreatici neuroendocrini) quando utilizzati come trattamento di seconda o terza linea. Infine in due piccole serie di pazienti, trattati con temozolomide da sola od in combinazione con la talidomide hanno evidenziato un efficace trattamento per neoplasie neuroendocrine avanzate o metastatiche (6,7) .

**Bibliografia**

1. Hainsworth JD, Johnson DH, Greco FA. Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. A newly recognized clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1988;109:364-371
2. Spigel DR: Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol.* 2009;36:52-9

3. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3548-3554.
4. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* 2007;97:162-169
5. Fjällskog M-LH, Granberg DPK, Welin SLV, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101-1107.
6. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
7. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.

## Radioterapia

La radioterapia viene presa in considerazione in pratica clinica in diverse fasi della gestione del paziente con TEPO localizzati.

La radioterapia esclusiva può essere considerata in pazienti selezionati con malattia localizzata. Tra le principali indicazioni vi è il trattamento di pazienti con metastasi laterocervicali da focus primitivo ignoto del distretto testa collo.

La radioterapia adiuvante può invece essere valutata in caso di malattia limitata ad un singolo distretto linfonodale (testa collo, mediastino, ascella, inguine ecc...), presenza di multiple metastasi linfonodali e/o di estensione extra-nodale e/o in caso di dissezione linfonodale incompleta. ). Nei trattamenti esclusivi e post-operatori, un ruolo sempre più rilevante sta assumendo l'utilizzo della tecnica ad intensità modulata (Intensity Modulated Radiotherapy IMRT). Nel distretto testa collo, per esempio, la maggiore conformazione della dose nella tecnica IMRT rispetto alla tradizionale tecnica 3D conformazionale ha consentito un maggior risparmio dei tessuti sani con conseguenti risultati clinici incoraggianti in termini riduzione della xerostomia e dell'edema laringeo (1)

Le caratteristiche del trattamento radiante (tecnica, dose e volumi) dipendono dal distretto coinvolto e dalle caratteristiche istologiche. I dati di letteratura sui volumi e sulle dosi di trattamento sono comunque molto scarsi.

Nel distretto testa collo, il trattamento delle metastasi linfonodali laterocervicali da focus primitivo ignoto non è a tutt'oggi standardizzato. Le opzioni terapeutiche sono sostanzialmente due: chemioradioterapia vs chirurgia (svuotamento linfonodale laterocervicale) +/- trattamento adiuvante. Dai dati di letteratura emerge che non vi sono evidenze a favore di uno dei due approcci in quanto non esistono studi diretti di confronto. La scelta dipende quindi da: età e comorbidità del paziente, stadio di malattia (pN1 vs pN>1), sede dei linfonodi (mono-bilaterali), estensione linfonodale (extracapsulari e/o infiltrazione delle strutture adiacenti), caratteristiche istologiche (positività HPV e/o EBV), abitudini (fumo, alcool).

I volumi di trattamento tengono conto non solo della sede linfonodale coinvolta ma anche della possibile sede di neoplasia primitiva occulta. Nel distretto testa collo, quest'ultima viene definita in base alle

caratteristiche del paziente (abitudini voluttuarie), caratteristiche istologiche delle metastasi (tumori HPV ed EBV correlati) e della sede linfonodale (per esempio secondarismi intraparatidei in pazienti anziani suggeriscono un'origine da primitivo cutaneo). L'irradiazione delle sedi mucose dell'asse faringeo (quali sottosedie irradiare e se includerle mono o bilateralmente) nonché la dose da erogare in tali sedi è oggi oggetto di numerosi studi. Al fine di uniformare questo trattamento sono state pertanto recentemente pubblicate diverse raccomandazioni a cui è fortemente consigliato far riferimento nella pratica clinica per l'impostazione dei piani di cura radioterapici (2,3) Nei pazienti con malattia metastatica, il trattamento radiante sintomatico può essere proposto sia per sedi di malattia parenchimali che ossee. Il ruolo palliativo della radioterapia è particolarmente rilevante nei casi pazienti con dolore non controllato dalla terapia medica oppure con sintomi quali il sanguinamento o deficit neurologici (4).

### Bibliografia

1. LaVigne AW, et al. [IMRT-based treatment of unknown primary malignancy of the head and neck: Outcomes and improved toxicity with decreased mucosal dose and larynx sparing.](#) Head Neck. 2019. PMID: 30620435
2. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al, Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline J Clin Oncol. 2020 Apr 23;JCO2000275. doi: 10.1200/JCO.20.00275. PMID: 32324430 DOI: 10.1200/JCO.20.00275
3. Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline 2020, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00275>.
4. [Cabrer Rodríguez J, Cacicedo J, Giralt J, et al](#) GEORCC recommendations on target volumes in radiotherapy for Head Neck Cancer of Unknown Primary Crit Rev Oncol Hematol . 2018 Oct;130:51-59. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.07.006. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30196912 DOI: [10.1016/j.critrevonc.2018.07.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.07.006)

**Quesito clinico n°4. Nei pazienti con metastasi laterocervicali da primitivo ignoto [P] la chemio-radioterapia (+/- chirurgia di recupero) [I] è raccomandabile rispetto ad una chirurgia up front (+/- trattamento adiuvante) [C] in termini di sopravvivenza globale [O]?**

La ricerca sistematica della letteratura ha portato all'identificazione di 314 articoli dopo eliminazione dei duplicati. Di questi, 295 sono stati esclusi dopo lettura di titolo ed abstract e 19 sono stati valutati in full-text per l'eleggibilità. Al termine del processo di selezione, descritto in Appendice 1, e seguendo i criteri di inclusione definiti a priori sono stati identificati 7 studi (corrispondenti a 7 pubblicazioni) <sup>1-7</sup> mentre 12 studi sono stati esclusi con motivazione.

In assenza di studi di confronto, sono stati presi in considerazione dati di letteratura in cui il trattamento radiante era stato effettuato con una tecnica radioterapica moderna (intensity modulated radiotherapy IMRT) e confrontati con i migliori dati chirurgici disponibili.

Gli studi riportati (sintetizzati nella tabella a seguire) indicano che, sebbene la chirurgia <sup>1-2</sup> possa determinare un miglior controllo locale di malattia in casi selezionati, tale possibile vantaggio potrebbe non esitare in un aumento di sopravvivenza. La sopravvivenza a 3-5 anni dei pazienti trattati con IMRT appare infatti almeno sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con chirurgia.

Autore	n. pazienti	tecnica RT	RT	Chir	OS
Wallace et al. 2011 <sup>1</sup>	179	NS	135	44	3y 63%
Amsbaugh et al. 2017 <sup>2</sup>	66	3D e IMRT	29	37	3y 59.4 vs 63.9
Villeneuve et al. 2012 <sup>3</sup>	25	IMRT	25	-	3y 100%
Demiroz et al. 2014 <sup>4</sup>	41	IMRT	19	22	4y 85.6 vs 85.3
Lou et al. 2015 <sup>5</sup>	133	NS	29	104	5y 53.2 vs 71.3
Kamal et al. 2018 <sup>6</sup>	260	IMRT	228	42	3y 83% overall, 4 y 85.6 vs 85.3 5y 84%
LaVigne et al. 2019 <sup>7</sup>	58	IMRT	47	11	3y 94.5%

Da segnalare come una quota considerevole dei pazienti inizialmente sottoposti a chirurgia vada a ricevere un successivo trattamento radio-chemioterapico “adiuvante”.

### Limiti delle evidenze

Il limite maggiore delle evidenze considerate è rappresentato dal disegno degli studi (serio rischio di *selection bias*), dall'esiguo numero di pazienti analizzati, dalla mancata analisi dei risultati per stadi di malattia (iniziale vs avanzato) e dalla scarsità di dati relativi ai tumori legati al papilloma-virus (HPV).

La prognosi dei pazienti con tumori HPV-correlato è ritenuta infatti essere migliore rispetto ai pazienti con neoplasia non HPV-correlata, indipendentemente dal trattamento effettuato.

### Bilancio tra benefici e danni

Pur con i limiti della qualità delle evidenze disponibili, l'approccio iniziale radio-chemioterapico sembra essere almeno paragonabile all'approccio chirurgico, evitando nella maggior parte dei casi ai pazienti di ricevere un trattamento trimodale.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
<b>Molto Bassa</b>	Nei pazienti con metastasi laterocervicali da focus primitivo ignoto la chemioradioterapia (+/- chirurgia di recupero) può essere presa in considerazione come trattamento di prima scelta rispetto ad una chirurgia upfront (+/- trattamento adiuvante)	<b>Condizionata a Favore</b>
<b>COI:</b> i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito		

**Bibliografia inerente al quesito n°4:**

1. Wallace A, Richards GM, Harari PM, Kirwan JM, Morris CG, Katakam H, Mendenhall WM. Head and neck squamous cell carcinoma from an unknown primary site. *Am J Otolaryngol.* 2011 Jul-Aug;32(4):286-90. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.05.004. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20719404.
2. Amsbaugh MJ, Yusuf M, Gaskins J, Silverman C, Potts K, Bumpous J, Redman R, Perez C, Dunlap N. Neck dissection for unknown cancer of the head and neck in the era of chemoradiation. *Am J Otolaryngol.* 2017 Sep-Oct;38(5):588-592. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.06.006. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28633765.
3. Villeneuve H, Després P, Fortin B, Filion E, Donath D, Soulières D, Guertin L, Ayad T, Christopoulos A, Nguyen-Tan PF. Cervical lymph node metastases from unknown primary cancer: a single-institution experience with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):1866-71. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.031. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21497452.
4. Demiroz C, Vainshtein JM, Koukourakis GV, Gutfeld O, Prince ME, Bradford CR, Wolf GT, McLean S, Worden FP, Chepeha DB, Schipper MJ, McHugh JB. Head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary: neck dissection and radiotherapy or definitive radiotherapy. *Head Neck.* 2014 Nov;36(11):1589-1595. doi: 10.1002/hed.23479. Epub 2013 Nov 18. PMID: 23996575; PMCID: PMC4241546.
5. Lou J, Wang S, Wang K, Chen C, Zhao J, Guo L. Squamous cell carcinoma of cervical lymph nodes from an unknown primary site: The impact of neck dissection. *J Cancer Res Ther.* 2015 Oct;11 Suppl 2:C161-7. doi: 10.4103/0973-1482.168178. PMID: 26506869.
6. Kamal M, Mohamed ASR, Fuller CD, Sturgis EM, Johnson FM, Morrison WH, Gunn GB, Hutcheson KA, Phan J, Volpe S, Ng SP, Ferrarotto R, Frank SJ, Skinner HD, Rosenthal DI, Garden AS. Outcomes of patients diagnosed with carcinoma metastatic to the neck from an unknown primary source and treated with intensity-modulated radiation therapy. *Cancer.* 2018 Apr 1;124(7):1415-1427. doi: 10.1002/cncr.31235. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29338089.
7. LaVigne AW, Margalit DN, Rawal B, Puzanov M, Annino DJ, Goguen LA, Sher DJ, Schoenfeld JD, Chau NG, Lorch JH, Rabinowits G, Haddad RI, Tishler RB. IMRT-based treatment of unknown primary malignancy of the head and neck: Outcomes and improved toxicity with decreased mucosal dose and larynx sparing. *Head Neck.* 2019 Apr;41(4):959-966. doi: 10.1002/hed.25531. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620435.

**TABELLA 1**  
**REGIMI CHEMIOTERAPICI SELEZIONATI PER NEOPLASIE PRIMITIVE OCCULTE**  
**CARCINOMI SQUAMOSI**

**REGIMI PREFERITI****Paclitaxel and Carboplatino<sup>1</sup>**  
**mFOLFOX6<sup>2,3,4</sup>**

- 1) Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-3107.
- 2) Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
- 3) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399.
- 4) Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.

**ALTRI REGIMI RACCOMANDATI****Gemcitabina e Cisplatino<sup>1</sup>****Capecitabina<sup>a2,3</sup>****Fluorouracile<sup>a4-7</sup>****Paclitaxel e Cisplatino<sup>8</sup>****Docetaxel e Carboplatino<sup>9</sup>****Docetaxel e Cisplatino<sup>10,11</sup>****Cisplatino e Fluorouracile<sup>12-14</sup>**

- 1) Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48(5):721-727.
- 2) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704.
- 3) Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- 4) Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
- 5) Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR. Eur J Cancer* 1999 Sept;35(9):1334-1337.
- 6) Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.
- 7) Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.
- 8) Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(11):681-685.
- 9) Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. *Acta Oncol* 2008;47(6):1148-1155.
- 10) Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1581-1584.
- 11) Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. *Am J Clin Oncol* 2010;33(1):32-35.
- 12) Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. *Med Oncol* 2007;24(2):259-264.
- 13) Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- 14) Bedenne L, Michel P, Bouche O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol* 2007;25:1160-1168.

**a) REGIMI SOMMINISTRABILI CON LA RADIOTERAPIA****UTILI IN ALCUNE CIRCOSTANZE****Docetaxel, Cisplatino, e Fluorouracile<sup>b1</sup>****Pembrolizumab in Neoplasie con TMB-H (≥10 mut/Mb)<sup>2</sup>**

- 1) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498-506.
- 2) Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [published online ahead of print, 2020 Sep 10]. *Lancet Oncol*. 2020;S1470-2045(20)30445-9.
- b) SOLO IN PAZIENTI CON PS=0-1**

## TABELLA 2

### REGIMI CHEMIOTERAPICI SELEZIONATI PER NEOPLASIE PRIMITIVE OCCULTE

#### ADENOCARCINOMI

#### REGIMI PREFERITI

**Paclitaxel and Carboplatino<sup>1</sup>**

**Gemcitabine and Cisplatino<sup>2</sup>**

**CapeOX<sup>3</sup>**

**mFOLFOX6<sup>a,3,4,5</sup>**

**FOLFIRI<sup>6-10</sup>**

- 1) Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000;18:3101-3107.
- 2) Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAPI 02 trial. *Eur J Cancer* 2012;48(5):721-727.
- 3) Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006-2012.
- 4) Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87:393-399.
- 5) Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- 6) Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a french intergroup study. *J Clin Oncol* 2014;32:3520-3526.
- 7) Sebbagh S, Roux J, Dreyer C, et al. Efficacy of a sequential treatment strategy with GEMOX based followed by FOLFIRI-based chemotherapy in advanced biliary tract cancers. *Acta Oncol* 2016;55:1168-1174.
- 8) Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-1645.
- 9) Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-4786.
- 10) Hainsworth JD, Schnabel CA, Erlander MG, et al. A retrospective study of treatment outcomes in patients with carcinoma of unknown primary site and a colorectal cancer molecular profile. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:112-118

**a) REGIMI SOMMINISTRABILI CON LA RADIOTERAPIA**

#### ALTRI REGIMI RACCOMANDATI

**Docetaxel and Carboplatino<sup>11</sup>**

**Gemcitabine and Docetaxel<sup>12</sup>**

**Docetaxel and Cisplatino<sup>13</sup>**

**Irinotecan and Carboplatino<sup>14</sup>**

**Capecitabine<sup>a,15,16</sup>**

**Fluorouracile<sup>a,17-20</sup>**

- 11) Greco F, Erland J, Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. *Ann Oncol* 2000;11:211-215.
- 12) Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. *Cancer* 2004;100(6):1257-1261.
- 13) Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the Anatolian Society of Medical Oncology. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(4):1581-1584.
- 14) Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. *Br J Cancer* 2009;100(1):50-55.
- 15) Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-2704.
- 16) Lee HS, Choi Y, Hur WJ, et al. Pilot study of postoperative adjuvant chemoradiation for advanced gastric cancer: adjuvant 5-FU/cisplatin and chemoradiation with capecitabine. *World J Gastroenterol* 2006;12:603-607.
- 17) Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
- 18) Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *GERCOR*. *Eur J Cancer* 1999 Sept;35(9):1334-1337.
- 19) Jäger E, Heike M, Bernhard H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14:2274-2279.

20)Leong T, Joon DL, Willis D, et al. Adjuvant chemoradiation for gastric cancer using epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil before and after three-dimensional conformal radiotherapy with concurrent infusional 5-fluorouracil: a multicenter study of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:690-695.

**a) REGIMI SOMMINISTRABILI CON LA RADIOTERAPIA**

**UTILI IN ALCUNE CIRCOSTANZE**

**Paclitaxel, Carboplatino, and Etoposide** <sup>b,21</sup>

**Irinotecan and gemcitabine** <sup>c,22</sup>

**FOLFIRINOX** <sup>b,d,23</sup>

**Pembrolizumab** <sup>e,24-25</sup> **in Neoplasie con dMMR/MSI-H** <sup>26</sup> **o con TMB-H ( $\geq 10$  mut/Mb)** <sup>27</sup>  
(attualmente off-label)

21)Greco F, Burris, H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. *Cancer* 2000;89:2655-2660.

22)Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/ irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. *Cancer J* 2010;16(1):70-75.

23)Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-1825.

24)Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-1801.

25)Lala M, Li TR, De Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.

26)Marabelle A, Le DT, Ascierto P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.

27)Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study [published online ahead of print, 2020 Sep 10]. *Lancet Oncol.* 2020;S1470-2045(20)30445-9.

**b) SOLO IN PAZIENTI CON PS=0-1**

**c) SOLO IN PAZIENTI INELEGIBILI AI DERIVATI DEL PLATINO**

**d) SOLO IN PAZIENTI CON PRESUNTA NEOPLASIA DI ORIGINE GASTROENTERICA**

**e) IMMUNOTERAPIA**

---

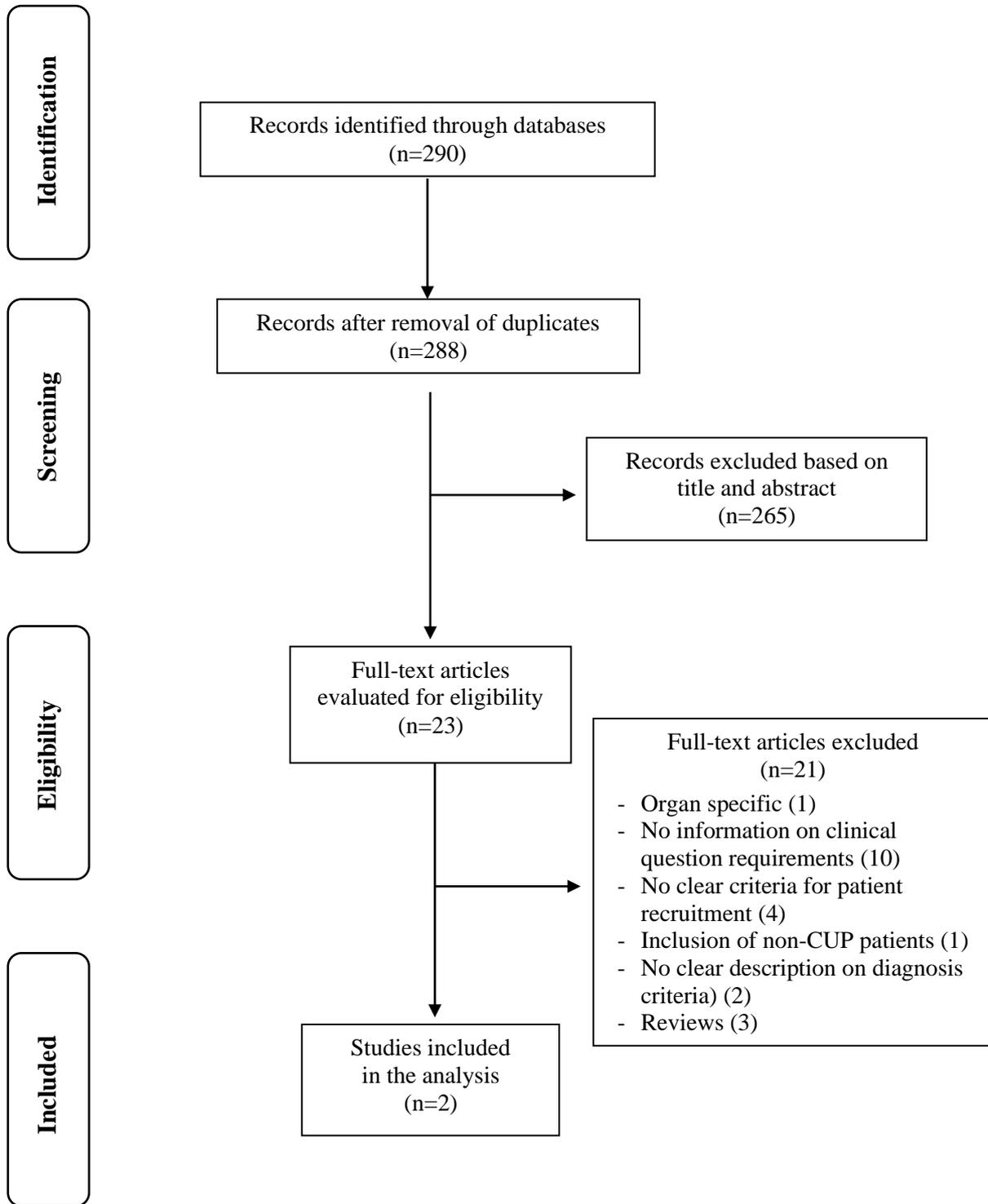
**Appendice 1:**  
**sintassi di ricerca e flow-chart PRISMA per i singoli quesiti clinici**

**Quesito Clinico N°1****MEDLINE (PubMed) (2012-2021)**

Search	Query	Results
#8	Search: #4 AND #5 AND #6 AND #7	<a href="#">195</a>
#7	Search: (2012/1/1:2021/12/31[pdat])	<a href="#">11,915,404</a>
#6	Search: (fft[Filter])	<a href="#">25,621,649</a>
#5	Search: Positron emission tomography[Mesh]	<a href="#">75,318</a>
#4	Search: #1 OR #2 OR #3	<a href="#">3,944</a>
#3	Search: "unknown primary neoplasm"	<a href="#">22</a>
#2	Search: "unknown primary cancer"	<a href="#">135</a>
#1	Search: "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]	<a href="#">3,863</a>

**Embase (Embase.com) (2012-2021)**

#9	#4 AND #5 AND #6 AND #7 AND #8	<a href="#">95</a>
#8	[01-01-2012]/sd NOT [01-01-2022]/sd	<a href="#">15,774,240</a>
#7	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	<a href="#">11,397,395</a>
#6	[article]/lim	<a href="#">28,378,484</a>
#5	'positron emission tomography'/exp	<a href="#">208,425</a>
#4	#1 OR #2 OR #3	<a href="#">5,194</a>
#3	'cancer of unknown primary site'/exp	<a href="#">5,154</a>
#2	'primary unknown cancer'	<a href="#">28</a>
#1	'unknown primary neoplasm'	<a href="#">36</a>

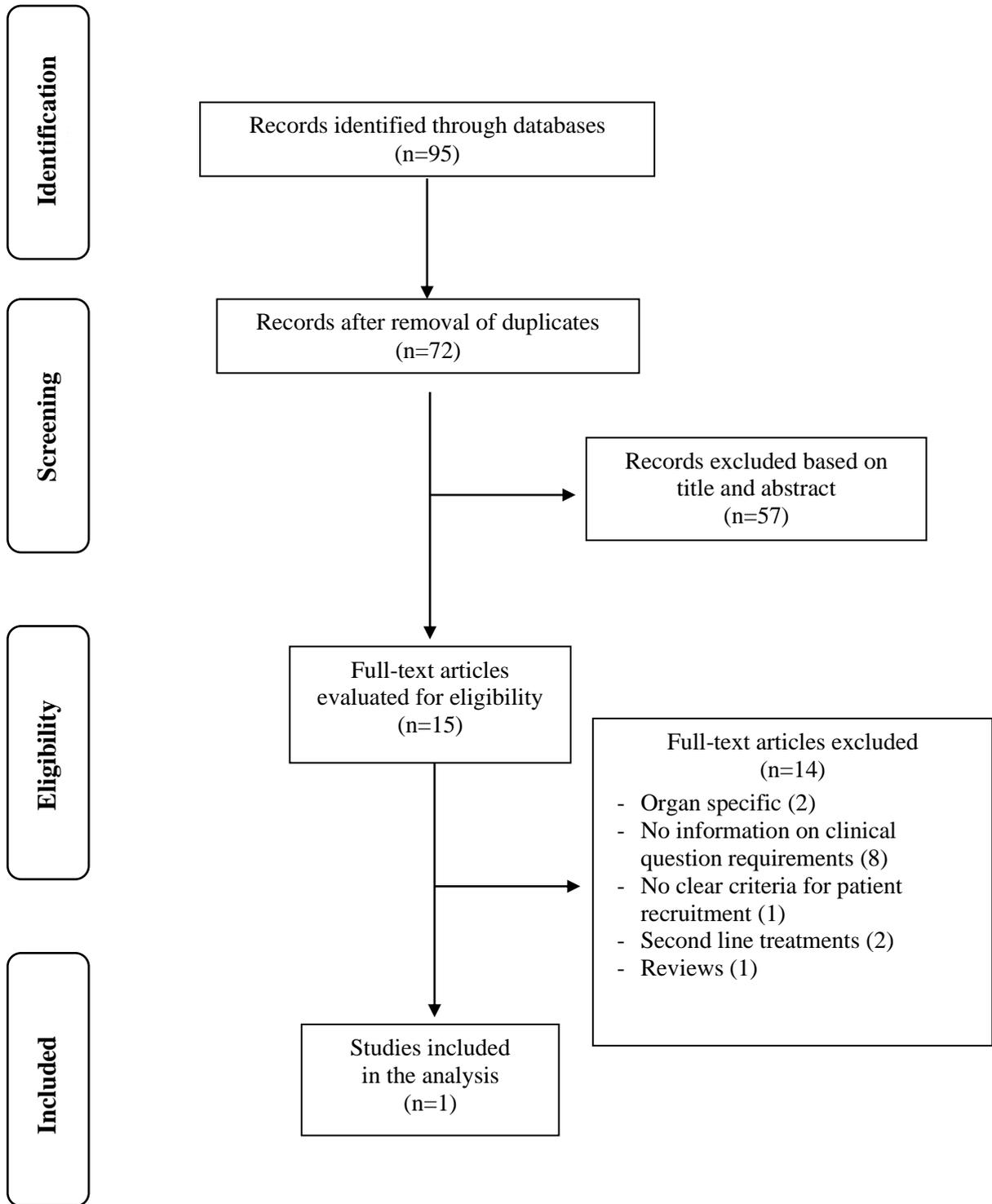


**Quesito Clinico N°2****MEDLINE (PubMed) (2007-2021)**

Search	Query	Results
#11	Search: #4 AND #7 AND #8 AND #9 AND #10	<a href="#">42</a>
#10	Search: (2007/1/1:2021/12/31[pdat])	<a href="#">15,865,185</a>
#9	Search: english[Filter]	<a href="#">29,880,935</a>
#8	Search: (fft[Filter])	<a href="#">25,621,649</a>
#7	Search: #5 OR #6	<a href="#">49,418</a>
#6	Search: paclitaxel	<a href="#">42,803</a>
#5	Search: taxan*	<a href="#">10,196</a>
#4	Search: #1 OR #2 OR #3	<a href="#">3,944</a>
#3	Search: "unknown primary neoplasm"	<a href="#">22</a>
#2	Search: "unknown primary cancer"	<a href="#">135</a>
#1	Search: "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]	<a href="#">3,863</a>

**Embase (Embase.com) (2007-2021)**

#13	#4 AND #8 AND #9 AND #10 AND #11 AND #12	<a href="#">53</a>
#12	[01-01-2007]/sd NOT [01-01-2022]/sd	<a href="#">20,602,519</a>
#11	[english]/lim	<a href="#">35,580,062</a>
#10	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	<a href="#">11,397,395</a>
#9	[article]/lim	<a href="#">28,378,484</a>
#8	#5 OR #6 OR #7	<a href="#">175,424</a>
#7	'taxane derivative'/exp	<a href="#">15,159</a>
#6	'docetaxel'/exp	<a href="#">68,438</a>
#5	'paclitaxel'/exp	<a href="#">125,500</a>
#4	#1 OR #2 OR #3	<a href="#">5,194</a>
#3	'cancer of unknown primary site'/exp	<a href="#">5,154</a>
#2	'primary unknown cancer'	<a href="#">28</a>
#1	'unknown primary neoplasm'	<a href="#">36</a>

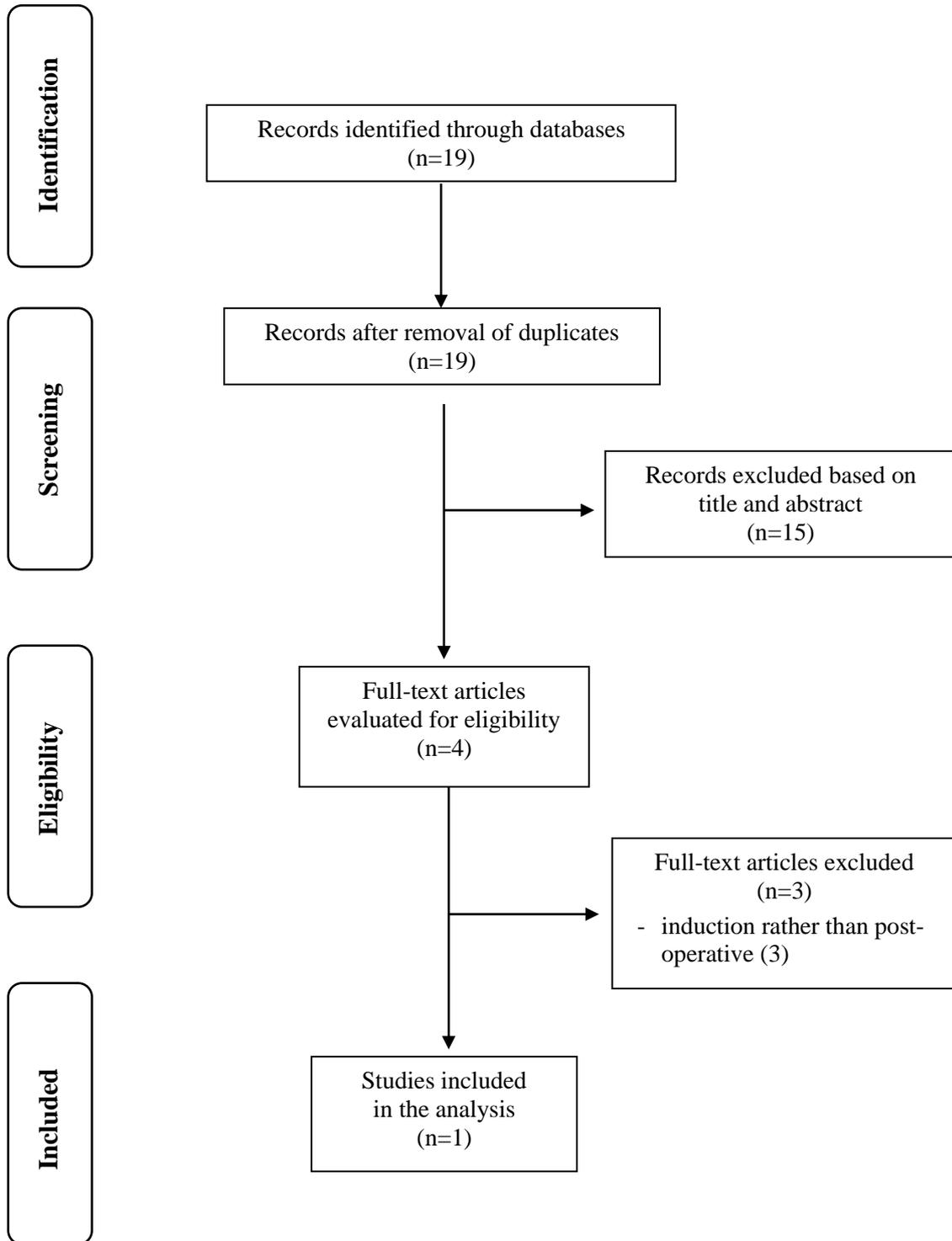


**Quesito Clinico N°3****MEDLINE (PubMed) (2002-2021)**

Search	Query	Results
#18	Search: #4 AND #5 AND #14 AND #15 AND #16 AND #17	<a href="#">14</a>
#17	Search: #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #13	<a href="#">19,884</a>
#16	Search: (2002/1/1:2021/12/31[pdat])	<a href="#">18,973,283</a>
#15	Search: english[Filter]	<a href="#">29,880,935</a>
#14	Search: fft[Filter]	<a href="#">25,623,055</a>
#13	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh]	<a href="#">19,064</a>
#10	Search: "concomitant radiochemotherapy"	<a href="#">241</a>
#9	Search: "concomitant chemoradiotherapy"	<a href="#">751</a>
#8	Search: "concomitant radio-chemotherapy"	<a href="#">75</a>
#7	Search: "concomitant chemo-radiotherapy"	<a href="#">95</a>
#5	Search: "Lymphatic Metastasis"[Mesh]	<a href="#">96,010</a>
#4	Search: #1 OR #2 OR #3	<a href="#">3,944</a>
#3	Search: "unknown primary neoplasm"	<a href="#">22</a>
#2	Search: "unknown primary cancer"	<a href="#">135</a>
#1	Search: "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]	<a href="#">3,863</a>

**Embase (Embase.com) (2002-2021)**

#13	#4 AND #5 AND #8 AND #9 AND #10 AND #11 AND #12	5
#12	[01-01-2002]/sd NOT [01-01-2022]/sd	<a href="#">24,135,535</a>
#11	[english]/lim	<a href="#">35,580,062</a>
#10	[article]/lim	<a href="#">28,378,484</a>
#9	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	<a href="#">11,397,395</a>
#8	#6 OR #7	<a href="#">69,744</a>
#7	'concomitant chemoradiation'	<a href="#">636</a>
#6	'chemoradiotherapy'/exp	<a href="#">69,457</a>
#5	'lymph node metastasis'/exp	<a href="#">165,635</a>
#4	#1 OR #2 OR #3	<a href="#">5,194</a>
#3	'cancer of unknown primary site'/exp	<a href="#">5,154</a>
#2	'primary unknown cancer'	<a href="#">28</a>
#1	'unknown primary neoplasm'	<a href="#">36</a>

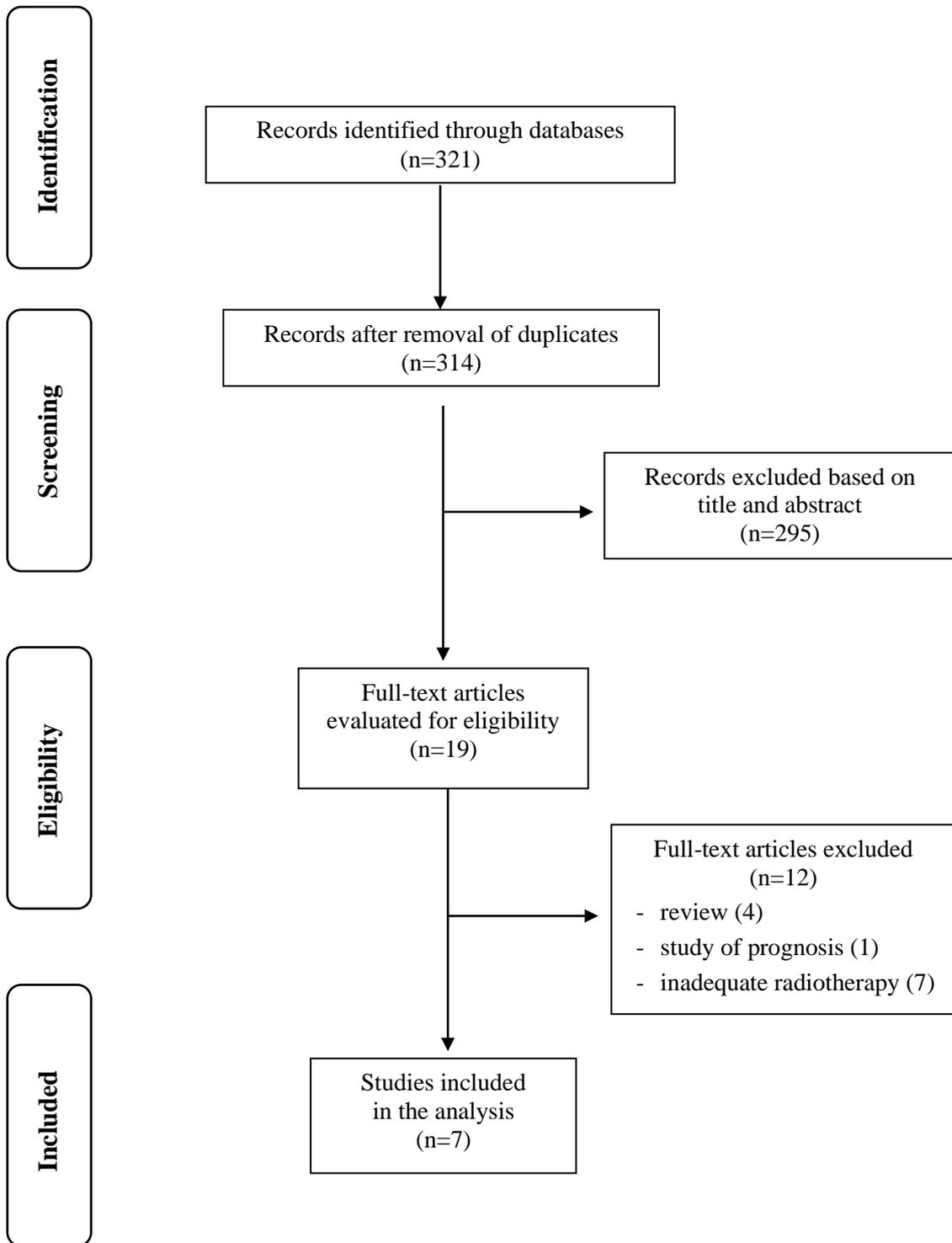


**Quesito Clinico N°4****MEDLINE (PubMed) (2002-2021)**

Search	Query	Results
#16	Search: #3 AND #7 AND #12 AND #13 AND #14 AND #15	<u>230</u>
#15	Search: (2002/1/1:2021/12/31[pdat])	<u>18,973,336</u>
#14	Search: english[Filter]	<u>29,883,981</u>
#13	Search: (fft[Filter])	<u>25,627,546</u>
#12	Search: #8 OR #9 OR #10 OR #11	<u>218,289</u>
#11	Search: "Chemoradiotherapy"[Mesh]	<u>19,074</u>
#10	Search: "Induction Chemotherapy"[Mesh]	<u>3,631</u>
#9	Search: "Radiotherapy"[Mesh]	<u>203,498</u>
#8	Search: "neck dissection"	<u>13,710</u>
#7	Search: #5 OR #6	<u>218,000</u>
#6	Search: "cervical lymph node*"	<u>9,660</u>
#5	Search: "head and neck"	<u>210,922</u>
#3	Search: #1 OR #2	<u>6,400</u>
#2	Search: "unknown primary"	<u>6,400</u>
#1	Search: "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]	<u>3,864</u>

**Embase (Embase.com) (2002-2021)**

#14	#4 AND #9 AND #10 AND #11 AND #12 AND #13	<u>91</u>
#13	[01-01-2002]/sd NOT [01-01-2022]/sd	<u>24,134,869</u>
#12	[english]/lim	<u>35,590,856</u>
#11	[article]/lim	<u>28,387,117</u>
#10	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	<u>11,400,893</u>
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	<u>679,729</u>
#8	'chemoradiotherapy'/exp	<u>69,474</u>
#7	'radiotherapy'/exp	<u>655,980</u>
#6	'induction chemotherapy'/exp	<u>16,708</u>
#5	'neck dissection'/exp	<u>18,711</u>
#4	#1 OR #2 OR #3	<u>5,195</u>
#3	'cancer of unknown primary site'/exp	<u>5,155</u>
#2	'primary unknown cancer'	<u>28</u>
#1	'unknown primary neoplasm'	<u>36</u>



---

## **Appendice 2: Modalità ed esiti del processo di revisione**

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

In seguito alle osservazioni del CNEC sono stati riformulati due quesiti (quesiti clinici n° 3 e 4), i quali sono stati sottoposti a nuovo esame a mezzo videoconferenza alla presenza del Coordinatore, del Segretario Scientifico, del Metodologo, dei Membri del Panel e dei revisori.



Associazione Italiana Oncologia Medica

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

**14 febbraio 2021**

## **LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE**

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

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

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

### **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

### **2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM**

#### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

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

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

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

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

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

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

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

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

## C. METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

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

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio,

rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

#### D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

#### E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

**F. AGGIORNAMENTO PERIODICO**

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

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

**G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM**

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

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

**H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE**

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

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

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/pubblicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/pubblicazioni/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	√		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	√	√	√	√	√

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

NR: non riportato; NA: non accessibile

#### 4. 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.*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

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

### La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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

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

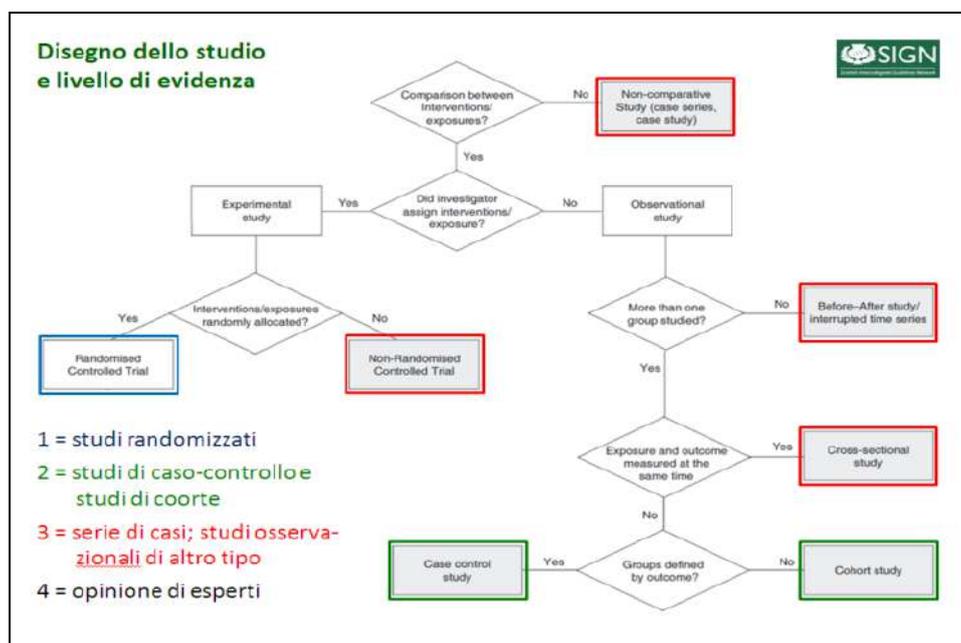
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

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

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

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

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



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

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

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde

a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

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

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

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

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

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

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

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

#### Qualità dell'evidenza (GRADE)

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

**1 . Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:

- truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi

trattamenti deve essere nascosta (concealed) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).

- mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
- perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
- esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
- altri bias outcome specifici: *crossover*.
- *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.

## 2 . 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.

## 3 . 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.

## 4 . 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).

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
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:

6. 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;
7. 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;
8. 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:

9. favorevole
10. incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
11. sfavorevole

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

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

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

## 3. Raccomandazioni cliniche

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

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

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

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

1– Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.

- 8. 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.

2– 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>B</b>	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3)	<b>Condizionata a favore</b>

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

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

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

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

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

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

#### 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

<b>ETEROGENEITA' DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
<p>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</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I<sup>2</sup>), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)</p>

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

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

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

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

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

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

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

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link:

[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

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

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

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

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

## 6. Voci bibliografiche

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

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

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

### **Esempio**

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



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





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... CARMELO  
Cognome..... BENGALA  
Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza..... OSP, MISERICORDIA GROSSETO  
AZIENDA USL TOSCANA SUD EST

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

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

27/12/21





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... EUSA .....  
Cognome..... GIAMMONI .....  
Qualifica..... Medico Chirurgo Specialista in Oncologia .....  
Ente di appartenenza..... AOU CAREGA .....

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

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

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

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

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

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

ADVISORY BOARD EUSA .....  
ADVISORY BOARD GIAMMONI .....  
ADVISORY BOARD AAA .....

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.

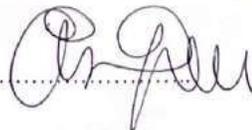
.....  
.....  
.....

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. 04/08/22 Data. 



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **PAOLO**  
Cognome..... **CARINI**  
Qualifica..... **DIRIGENTE**  
Ente di appartenenza..... **ISTITUTONAZIONALE TUMORI REGINA ELENA**

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..... *Pina* ..... Data..... *19/11/2022* .....

*Paolo Contri*



## 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..... CORDIO  
Qualifica..... DIREZIONE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA  
Ente di appartenenza..... ONCOLOGIA MEDICA ASP 7 RAGUSA

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.

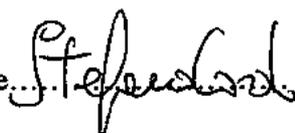
AMGEN - IPSEN - SERVIER - MENCK JENNO - MCO  
SANDY GERZINS - RAYEN -  
.....  
.....

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.....12.01.2022.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....LORENZO.....

Cognome.....ANTONUZZO.....

Qualifica.....DIRETTORE SODc ONCOLOGIA CLINICA.....

Ente di appartenenza.....AOU-CAREGGI.....

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);

.....NA.....  
.....  
.....

- 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.

.....NA.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
SPEAKING HONORAND AND RESEARCH FUNDING: ROCHE, ASTRAZENECA,  
NOVARTIS, LILLY, MERCK, IPSEN, AMGEN, PFIZER,  
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

.....NA.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NA.....  
.....  
.....

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:

.....NA.....  
.....  
.....

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.....26/01/2022.....





## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome Sergio

Cognome Sandrucci

Qualifica professore Ordinario di Chirurgia

Ente di appartenenza Università di Torino

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

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

no

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

no

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

no

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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.

Prof. Sergio SANDRUCCI  


In fede

Data 14/03/2022



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome Salvatore

Cognome Cappabianca

Qualifica: Professore Ordinario/dirigente medico II livello

Ente di appartenenza Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli | AOU vanvitelli

Non dichiara impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni

Non dichiara partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica

Non dichiara appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica o altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica.

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

Non dichiara interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica o 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:

Non dichiara altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare

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 Salvatore Cappabianca

Data 31/10/2021

# Rapporto di verifica

## 1. Descrizione

Il file **Cappabianca Salvatore.doc.p7m** è un documento elettronico di tipo **CADES (busta P7M con documento firmato)**.

Questo rapporto di verifica è stato generato in data 02/11/2021 alle 14:27:53 UTC.

## 2. Schema di sintesi

Il documento contiene una firma elettronica e non contiene marche temporali.

Firmatario	Esito Verifica
 <b>CAPPABIANCA SALVATORE</b> Firma elettronica <u>N°1</u>	 <b>Firma valida</b> Profilo <b>CADES-BASIC</b>

## 3. Dettagli

- Nome file: **Cappabianca Salvatore.doc.p7m**
- Impronta del file: **1f66b62e89b71fce57516d26fe89cf9c298d9d426c7497040a11829e7723b001**
- Algoritmo di impronta: **sha256**
- Tipo: **p7m**
- Data della verifica: **02/11/2021 alle 14:27:53 UTC**.

Qui di seguito è riportato l'elenco dettagliato delle firme, contro-firme e marche temporali apposte sul file in oggetto.

### Firma elettronica N°1

Questa firma con profilo CADES-BASIC è stata apposta da **CAPPABIANCA SALVATORE**, C.F./P.IVA **CPPSVT64A11B715T**, nazione **IT**.

La firma è apposta con algoritmo **sha256WithRSAEncryption**

Per i dettagli sul certificato utilizzato dal firmatario fare riferimento al Certificato N°1.

Elenco risultati della verifica alla data **02/11/2021 alle 14:27:53 UTC** :

- ✓ **La firma è integra e valida**
- ✓ **Il certificato del firmatario rispetta la Determinazione 147/2019 di Agid**
- ✓ **Certificato di CA affidabile - Namirial CA Firma Qualificata**

Elenco Certificati

- **Certificato N°1 - CAPPABIANCA SALVATORE** (Certificato firmatario)

- Nazione: **IT**
  - Cognome: **CAPPABIANCA**
  - Nome proprio: **SALVATORE**
  - Codice Fiscale / Partita IVA: **TINIT-CPPSVT64A11B715T**
  - Nome e Cognome del soggetto: **CAPPABIANCA SALVATORE**
  - dnQualifier: **LOCS2021093033666060**
  - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
  - Numero di serie: **289CC47CC3A9C3AB**
  - Validità: da **30/09/2021 alle 10:23:00 UTC** al **28/09/2024 alle 22:00:00 UTC**
  - Usi del certificato: nonRepudiation,
  - **Certificato Qualificato:**
    - ◆ Certificato dichiarato come qualificato secondo la normativa eIDAS (regolamento UE 910/2014)
    - ◆ Il certificatore dichiara che le informazioni su questo certificato verranno conservate per almeno **20** anni;
    - ◆ Il certificato è dichiarato come qualificato per i seguenti utilizzi: *esign* (0.4.0.1862.1.6.1),
    - ◆ La chiave privata di questo certificato risiede su un dispositivo di firma sicuro (SSCD);
    - ◆ Informazioni sulla PKI per questo certificato: [https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS\\_en.pdf](https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS_en.pdf)  
[https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS\\_it.pdf](https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS_it.pdf)
  - Stato di revoca OCSP:
    - ◆ **Il certificato risulta non revocato nella risposta OCSP aggiornata il 02/11/2021 alle 14:27:53 UTC**
    - ◆ Risposta OCSP emessa da OCSP Server , scaricata all'indirizzo <http://ocsp.namirialtsp.com/ocsp/certstatus>
  - Stato di revoca CRL:
    - ◆ **Il certificato risulta non revocato nella CRL numero 149144 emessa il 02/11/2021 alle 10:08:53 UTC**
    - ◆ CRL emessa da Namirial CA Firma Qualificata , scaricata all'indirizzo <http://crl.namirialtsp.com/FirmaCertaQualificata1.crl>
  - Informazioni sulle politiche applicate dal certificatore: <https://docs.namirialtsp.com/>,
- **Certificato N°2 - Namirial CA Firma Qualificata**
    - Nazione: **IT**
    - Organizzazione: **Namirial S.p.A./02046570426**
    - Organizzazione: **Certification Authority**
    - Nome e Cognome del soggetto: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Numero di serie: **4158C13A49D29819**
    - Validità: da **24/11/2010 alle 15:01:29 UTC** al **24/11/2030 alle 15:01:29 UTC**
    - Usi del certificato: keyCertificateSignature, cRLSignature,
  - **Certificato N°3 - OCSP Server**
    - Nazione: **IT**
    - Organizzazione: **Namirial S.p.A./02046570426**
    - Organizzazione: **Certification Authority**
    - Nome e Cognome del soggetto: **OCSP Server**
    - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Numero di serie: **1D71EF52EC918200**
    - Validità: da **19/07/2021 alle 14:29:04 UTC** al **19/07/2026 alle 14:29:04 UTC**
    - Usi del certificato: digitalSignature,
    - Informazioni sulle politiche applicate dal certificatore: <http://www.firmacerta.it/manuali-MO/>,



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **Massimo**  
Cognome..... **Falchini**  
Qualifica..... **Medico Radiologo - Direttore SOC Radiologia Interventistica**  
Ente di appartenenza **Azienda Sanitaria di area vasta Toscana Centro - Ospedale S. Giovanni di Dio 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);

..... **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:





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FIAMMA.....

Cognome..... BUTTITA.....

Qualifica..... PROF. ORDINARIO ANATOMIA PATOLOGICA.....

Ente di appartenenza UNIVERSITA DI CHIETI- PESCARA.....

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...17-01-2022



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome Paolo

Cognome Graziano

Qualifica Direttore UOC di Anatomia Patologica, Direttore Dipartimento Servizi

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Ospedale 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo (FG)

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

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
MSD, Eli Lilly, Pfizer, Roche, AstraZeneca, Novartis, Boehringer Ingelheim, Amgen

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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.

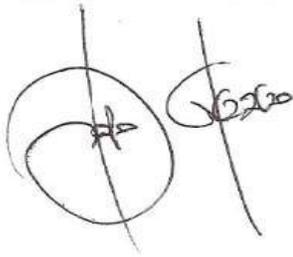
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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  
Paolo Graziano

Data 16-03-2022

Handwritten signature of Paolo Graziano, consisting of a stylized 'P' and 'G' with a vertical line through them.



## 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..... ALTERBUO  
Qualifica..... MEDICO RADIOTERAPISTA ONCOLOGO  
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.

• COPERTURA ASSICURATIVA STUDIO CLINICO - ABMEDICA  
.....  
.....  
.....

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. 21.3.2022 ..... Data. Danieli Altano .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Daniele.....

Cognome.....Lavacchi.....

Qualifica.....Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza.....SODc Oncologia Clinica AOU Careggi.....

.....

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..... 14/01/2022 .....



Dr Daniele Layacchi  
Dott. DANIELE LAYACCHI  
cf. LA CDNLS80D17061EK  
DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA  
SOD ONCOLOGIA CLINICA  
cdc 20991207  
Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Carmine**

Cognome **Pinto**

Qualifica Direttore SOC di Oncologia - Comprehensive Cancer Centre

Ente di appartenenza AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

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

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

Nessuna

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

Nessuna

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

Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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.

Nessuno

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

Nessuna

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

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

In fede,



Dott.. Carmine Pinto

Darta 21/12/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Elvio Grazioso.....

Cognome Russi.....

Qualifica Direttore S. C. Radioterapia.....

Ente di appartenenza A.O. S. Croce e Carle Cuneo.....

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);

nega.....

.....

.....

- 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.

nega.....

.....

.....

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

nega.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: Nega

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

Nega

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nega

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

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:

Nega

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

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 2/3/2022.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Luigi.....

Cognome.....Marano.....

Qualifica.....Professore Associato di Chirurgia Generale.....

Ente di appartenenza.....Università di Siena – Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze – S.C. di Chirurgia Generale ed Oncologica.....

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:

.....nn.....

.....

.....

.....

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.

16 marzo 2022

Prof. Luigi Marano

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Luigi Marano". The signature is written in a cursive style with a prominent horizontal stroke at the end.



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Alberto Maria.....

Cognome: Pisacane.....

Qualifica: Dirigente Medico .....

Ente di appartenenza: Fondazione del Piemonte per l'Oncologia/IRCCS Candiolo

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, Alberto M. Pisacane..... Data 21 marzo 2022.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FRANCESCO.....

Cognome.....DI COSTANZO.....

Qualifica.....ONCOLOGO, Libero prof

Ente di appartenenza VILLA DONATELLO; ONCOLOGIA MEDICA

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.

.....NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NO...

Tipo di azione:.....NO.....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.....

.....

.....

.....

....

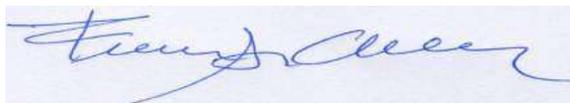
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....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 10/02/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Giovanni  
Cognome..... Peppoloni  
Qualifica..... Epidemiologo Clinico  
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

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

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

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche. Training  
.....  
Astellas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data.. 15/01/2020



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

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

Inoltre

**dichiaro**

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

In fede

Dr. Saverio Cinieri  
Presidente AIOM