



Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma basocellulare

Edizione 2021

In collaborazione con





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 26 maggio 2020

Aggiornata 9 settembre 2021

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

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

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

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

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

QUESITO xx:

RACCOMANDAZIONE:

Forza della raccomandazione:

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

*Sono state rilevate le seguenti limitazioni:
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*

Implicazioni per le ricerche future:

Certezza delle Prove

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

Certezza globale delle prove:

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021 (Appendice 3), 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).

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore

COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY

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

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

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

Le Linee Guida AIOM del Carcinoma Cutaneo Basocellulare hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la terapia chirurgica del carcinoma basocellulare primitivo e le terapie alternative alla chirurgia (capitolo 4); il trattamento del tumore primitivo (capitolo 5); il ruolo della radioterapia (capitolo 5); il trattamento medico del paziente con malattia localmente avanzata o metastatica (capitolo 6). La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con alto rischio di sviluppare tumori cutanei, e con sospetto clinico o diagnosi di carcinoma cutaneo basocellulare senza distinzione di sesso o

altre condizioni cliniche. Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

INDICE

1. Introduzione.....	9
2. Fattori di rischio	9
3. Il carcinoma basocellulare: anatomia patologica.....	20
3.1. Quadro istopatologico (4,5).....	22
3.2. Varianti a bassa malignità (a crescita indolente).....	22
3.3. Varianti ad alta malignità (a crescita aggressiva).....	23
3.4. Profilo immunoistochimico.....	24
3.5. Fattori istopatologici predittivi di una crescita aggressiva	24
3.6. Simulatori del CB.....	24
3.7. Genodermatosi	25
3.8. Sindrome del CB nevoide (NBCCS) o sindrome di Gorlin	25
4. Terapia chirurgica del carcinoma basocellulare primitivo e terapie alternative alla chirurgia.....	26
4.1. Follow-up clinico e/o dermatoscopico	26
4.2. Biopsia escissionale.....	26
4.3. Scelta dell'approccio terapeutico primario.....	26
4.4. Courettage e diatermocoagulazione	27
4.5. Crioterapia e laser CO2.....	27
4.6. Escissione a margini macroscopicamente indenni	28
4.7. Chirurgia di Mohs e CCPDMA.....	28
4.8. Terapia topica.....	29
4.9. Terapia intralesionale	30
4.10. Approccio ricostruttivo	30
4.11. Elettrochemioterapia	31
4.12. Definizione di carcinoma basocellulare ad alto rischio.....	32
5. Il ruolo della radioterapia	38
5.1. Indicazioni alla radioterapia	39
5.2. Controindicazioni alla radioterapia	39
5.3. Risultati	39
5.4. Tecniche di irradiazione	40
5.5. Frazionamento.....	40
5.6. Effetti collaterali.....	40
6. Trattamento medico del carcinoma basocellulare (BCC) localmente avanzato e metastatico	51
6.1 Identificazione del carcinoma basocellulare localmente avanzato.....	51
6.2 Indicazione e tipologia di terapia medica	52
6.3 Risultati della terapia medica	52
6.4 Gestione effetti collaterali della terapia.....	54
6.5 Gestione multidisciplinare dei pazienti in trattamento medico	54
6.6 Prospettive future.....	55

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

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

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

1. Introduzione

Il carcinoma basocellulare è un tumore della pelle a malignità prevalentemente locale, raramente metastatizzante (0.05-0.1% dei casi); si sviluppa prevalentemente in persone di età superiore ai 40 anni, in genere in regioni del corpo cronicamente esposte al sole e, in particolare, sul volto. Il carcinoma basocellulare rappresenta il 15% di tutte le neoplasie e costituisce un grande problema di salute pubblica, essendo la neoplasia maligna più frequente, con 2.8 milioni di nuovi casi diagnosticati ogni anno negli Stati Uniti; in Italia l'incidenza è di circa 100 casi ogni 100.000 abitanti. La terapia del carcinoma basocellulare si basa sull'escissione chirurgica radicale e, in casi selezionati, come forme recidivate o inoperabili, sull'utilizzo della radioterapia. Nei casi di carcinoma basocellulare in stadio localmente avanzato per i quali non si ritiene appropriato procedere con un intervento chirurgico o radioterapia, e nelle forme metastatiche, è disponibile una terapia medica sistemica a bersaglio molecolare, il cui meccanismo d'azione comporta l'inibizione delle vie di trasduzione del segnale "Hedgehog".

2. Fattori di rischio

Il carcinoma basocellulare riconosce come principale fattore causale la radiazione solare e in particolare i raggi ultravioletti (UV).

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato come l'incidenza di carcinoma basocellulare sia nettamente più bassa in popolazioni di pelle scura o che ricevono una bassa esposizione ai raggi UV. In un recente studio australiano, l'analisi comparata della incidenza di carcinomi cutanei tra l'Australia e regioni a bassa esposizione UV come la Scandinavia evidenziava come la percentuale di casi di epiteloma attribuibili alla radiazione UV fosse pressochè del 100%, mentre per quanto riguarda il melanoma tale percentuale fosse inferiore (63%) (Olsen et al., 2015).

Al contrario, tale neoplasia è più frequente in persone con cute a fenotipo chiaro, fototipi bassi, esposte cronicamente alle radiazioni UV. L'esposizione UV può essere in molti casi per motivi lavorativi in lavoratori esposti per motivi occupazionali in maniera intensa e continuativa (patologia occupazionale) (Diepgen et al., 2012).

La correlazione tra carcinoma basocellulare e UV è confermata dalla prevalente localizzazione in sedi corporee cronicamente esposte al sole quali la regione testa-collo e dall'aumento di incidenza della neoplasia con l'età. Tuttavia, dati epidemiologici evidenziano come la dose di UV ricevuta in età infantile e giovanile costituisca un importante fattore predittivo di rischio per il successivo sviluppo di carcinoma basocellulare (Corona R, et al. 2001). Tuttavia, dobbiamo considerare che per quanto la maggior parte dei basaliomi abbia lesioni molecolari sicuramente riferibili a UV, questo non è vero in tutti i casi in cui possiamo invece sospettare mutazioni da altra causa (Heitzer E, et al. 2007).

Oltre alla radiazione UV, una ristretta percentuale di carcinomi basocellulari può essere imputabile ad altri agenti causali quali in particolare immunosoppressione, e in minor misura esposizione a radiazioni ionizzanti o arsenico.

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione, che si articolano in diversi ambiti, quali sensibilizzazione delle persone riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

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

Nella review di Burnett et al. del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del carcinoma spinocellulare, non determina una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comporta conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo (Burnett et al, 2011). L'impiego regolare e corretto delle creme di protezione solare si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche noto marker di danno cronico foto-indotto (Farmer KC, et al. 1996).

In uno studio australiano (Olsen et al, 2015) viene anche calcolata la frazione di carcinomi cutanei che potrebbe essere prevenuta tramite una regolare applicazione di creme di protezione solare, ottenendo valori pari al 14% per il melanoma e 9,3% per il carcinoma spinocellulare, senza riportare tuttavia dati riguardo al carcinoma basocellulare.

La metanalisi di Lin. et al. (Ann Internal Med 2011) ha selezionato 11 studi randomizzati che esaminavano gli effetti di interventi di counseling sui comportamenti di esposizione solare, evidenziando come in effetti nelle giovani donne l'intervento formativo riduce l'esposizione UV e l'impiego di UV artificiali, mentre nei giovani adolescenti, il supporto di materiale per via informatica riduce l'esposizione UV nelle ore centrali della giornata e aumenta l'impiego di creme di protezione solare.

La stessa analisi individuava 35 studi osservazionali per lo più di discreta qualità che si focalizzavano sulla relazione tra esposizione solare e insorgenza di neoplasie cutanee, ma solo uno che evidenziava come l'impiego regolare di creme di protezione solare potesse ridurre l'insorgenza del carcinoma spinocellulare mentre non riscontrava significative differenze per quanto riguarda il carcinoma basocellulare.

L'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto.

Un totale di 1383 persone era assegnato a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'endpoint era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi, documentando solo una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (Green et al. 1999).

Tuttavia, ad una analisi ad un follow-up maggiore (Pandeya et al. 2005), emergeva un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione. A conferma tuttavia del ruolo degli UV nella tumorigenesi del carcinoma basocellulare, è stato dimostrato che l'uso frequente dei lettini solari moltiplica per 4 il rischio di basaliomi ed è il principale responsabile dei basaliomi in età < 40 anni (Karagas et al. 2014; Zhang et al. 2012).

Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. È infatti stato dimostrato che l'uso comune di un prodotto solare

offre protezione anche 10-15 volte inferiore all' SPF indicato in quanto la popolazione tende ad applicare quantità molto inferiori a quelle necessarie (in genere 35-40 gr per ogni applicazione) e a ridurre il numero delle applicazioni.

Il carcinoma basocellulare entra in diagnosi differenziale con varie patologie cutanee, sia neoplastiche maligne e benigne (melanoma, cheratosi seborroica, linfoma cutaneo a cellule B, emangioma, nevo dermico, dermatofibroma, epitelioma spinocellulare, cheratosi attinica, malattia di Bowen, cheratoacantoma, adenoma della guaina pilare, carcinoma microcistico annessiale, idrocistoma eccrino, poroma eccrino, porocarcinoma, tumore trichilemmale, trichilemmoma, neurinoma, pilomatrixoma) sia non neoplastiche (granuloma teleangectasico, papula fibromatosa, iperplasia sebacea, mollusco contagioso, psoriasi, eczema). Il carcinoma basocellulare mostra all'esame dermoscopico un pattern caratterizzato da: aree e globuli grigio-blu, nidi ovoidali grigio-blu, peppering, strutture a forma di ruota di carro, aree a foglia d'acero, teleangectasie arboriformi, ed ulcerazione. La diagnosi di carcinoma basocellulare pertanto non può essere correttamente effettuata senza l'impiego della dermoscopia.

Bibliografia

1. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: A critical review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011;27:58-67.
2. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol* 2001;137(9):1162-8.
3. Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, et al. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *Br J Dermatol* 2012;167(2):S76-84.
4. Farmer K C, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin cancer prevention: a year-round concern. *Ann Pharmacother* 1996;30:662-73.
5. Green A, Williams G, Neale R, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354(9180):723-9.
6. Heitzer E, Lassacher A, Quehenberger F, et al. UV fingerprints predominate in the PTCH mutation spectra of basal cell carcinomas independent of clinical phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007;127(12):2872-81.
7. Karagas MR, Zens MS, Li Z, et al. Early-onset basal cell carcinoma and indoor tanning: a population-based study. *Pediatrics* 2014;134(1):e4-12.
8. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2011;154:190-201.
9. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. *Aust N Z. J Public Health* 2015;39:471-6.
10. Pandeya N, Purdie DM, Green A, et al. Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol.* 2005;161(8):748-54.
11. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(14):1588-93.

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

RACCOMANDAZIONE:

Nella popolazione che si espone al sole, l'impiego di filtri solari può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione in quanto i raggi UV costituiscono il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi cutanei.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Nella revisione sistematica (Sánchez et al. 2016) prodotta dalla Cochrane Library che analizza i dati pubblicati relativi al ruolo della fotoprotezione nella prevenzione del carcinoma baso- e spino-cellulare, gli autori hanno analizzato i database (Cochrane SkinGroup Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS) includendo solo i trials clinici randomizzati. Un singolo studio veniva incluso, condotto su un totale di 1621 partecipanti (cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto). I soggetti inclusi erano assegnati a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. Gli outcome definiti dal panel sono l'incidenza di carcinomi basocellulari e l'incidenza di cheratosi solari o attiniche (come marker di danno attinico). I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi (totale di BCC sviluppati: n=1621, risk ratio 1,03- CI 0,74-1,43).

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Nonostante lo studio randomizzato considerato non abbia riscontrato effetti statisticamente significativi sugli outcome considerati, il panel ha ritenuto che ci sia un rapporto beneficio/danno favorevole al suo impiego (vedi note). L'utilizzo di filtri solari è una procedura che richiede costanti attività di sensibilizzazione della popolazione.

Nota

Considerata la difficoltà di valutare l'efficacia dell'impiego di creme solari per ridurre il rischio di sviluppare carcinomi basocellulari in studi randomizzati, sono stati presi in considerazione anche altri tipi di studi. I dati della letteratura attuali pur evidenziando una correlazione tra impiego di creme di protezione solare e riduzione di incidenza di carcinoma spinocellulare e cheratosi attiniche, non sono concordi per quanto riguarda invece il carcinoma basocellulare. Tuttavia, i dati a lungo termine dell'unico trial randomizzato che confronta pazienti con regolari applicazioni di filtri solari verso placebo, evidenziano un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione. I dati della letteratura desunti da una ampia mole di studi sia di laboratorio sia clinici documentano con certezza che l'esposizione alle radiazioni solari (raggi ultravioletti- UV) costituisca il maggiore fattore di rischio per lo sviluppo di carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare. La modalità di esposizione ai raggi UV maggiormente chiamata in causa è quella cumulativa, legata quindi in particolare allo svolgimento di attività lavorativa all'aperto, ma non limitata a questa potendo essere conseguente a hobbies che richiedano appunto una prolungata attività all'aperto.

Il fatto che il carcinoma basocellulare insorga ad una età meno avanzata in media rispetto allo spinocellulare, che si localizzi non solo al volto ma anche non infrequentemente al tronco, e che origini verosimilmente da cellule staminali totipotenti del follicolo pilifero, suggerisce come questa neoplasia verosimilmente richieda una dose cumulativa di raggi UV inferiore rispetto a quella necessaria per indurre la trasformazione tumorale in casi di carcinoma spinocellulare.

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

Nella revisione di Burnett et al. del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del carcinoma spinocellulare, non determina una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comporta conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo (Burnett et al, 2011). L'impiego regolare e corretto delle creme di protezione solare si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche noto marker di danno cronico foto-indotto (Farmer KC, et al. 1996)

In uno studio australiano (Olsen et al, 2015) viene anche calcolata la frazione di carcinomi cutanei che

potrebbe essere prevenuta tramite una regolare applicazione di creme di protezione solare, ottenendo valori pari al 14% per il melanoma e 9,3% per il carcinoma spinocellulare, senza riportare tuttavia dati riguardo al carcinoma basocellulare.

La metanalisi di Lin. et al. (Ann Internal Med 2011) ha selezionato 11 studi randomizzati che esaminavano gli effetti di interventi di counseling sui comportamenti di esposizione solare, evidenziando come in effetti nelle giovani donne l'intervento formativo riduce l'esposizione UV e l'impiego di UV artificiali, mentre nei giovani adolescenti, il supporto di materiale per via informatica riduce l'esposizione UV nelle ore centrali della giornata e aumenta l'impiego di creme di protezione solare.

La stessa analisi individuava 35 studi osservazionali per lo più di discreta qualità che si focalizzavano sulla relazione tra esposizione solare e insorgenza di neoplasie cutanee, ma solo uno che evidenziava come l'impiego regolare di creme di protezione solare potesse ridurre l'insorgenza del carcinoma spinocellulare mentre non riscontrava significative differenze per quanto riguarda il carcinoma basocellulare.

L'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto.

Un totale di 1383 persone era assegnato a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'end-point era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non riscontravano alcuna differenza né nell'incidenza né nel numero di carcinomi basocellulari nei vari gruppi, documentando solo una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (Green et al. 1999).

Tuttavia, ad una analisi ad un follow-up maggiore (Pandeya et al. 2005), emergeva un trend verso un aumento del tempo tra lo sviluppo del primo carcinoma basocellulare ed il successivo, nel gruppo trattato con creme di protezione.

Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare. È infatti stato dimostrato che l'uso comune di un prodotto solare offre protezione anche 10-15 volte inferiore all' SPF indicato in quanto la popolazione tende ad applicare quantità molto inferiori a quelle necessarie (in genere 35-40 gr per ogni applicazione) e a ridurre il numero delle applicazioni.

Implicazioni per le ricerche future: Le difficoltà di condurre tali studi e ottenere risultati adeguati sono legate a molteplici aspetti quali il tempo necessario per valutare in maniera adeguata la possibilità di insorgenza di tali neoplasie, la presenza di potenziali fattori di confondimento, le difficoltà di misurare l'intensità della radiazione solare e di definire l'impiego delle creme di protezione solare.

Tali aspetti dovranno essere presi in considerazione per disegnare adeguati studi prospettici che prevedano tempi di follow-up congrui per la valutazione di sviluppo di neoplasie quali il carcinoma basocellulare che necessitano potenzialmente di un lungo periodo di induzione

Qualità delle Evidenze

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

Il paper presentava alcuni limiti metodologici: in particolare un alto rischio di attrition bias vista la perdita di pazienti al follow-up maggiore al 30%. Inoltre, da segnalare possibili limiti di trasferibilità dei risultati della meta-analisi alla popolazione a cui si riferisce la raccomandazione formulata.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, Olmos M, Godfrey K, Arevalo-Rodriguez I. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD011161. DOI: 10.1002/14651858.CD011161.pub2.

Bibliografia note

2. Burnett, M. E.; Wang, S. Q. Current Sunscreen Controversies: A Critical Review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2011, 27, 58-67.
3. Farmer, K. C.; Naylor, M. F. Sun Exposure, Sunscreens, and Skin Cancer Prevention: a Year-Round Concern. *Ann Pharmacother* 1996, 30, 662-673.
4. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999 Aug 28;354(9180):723-9.
5. Lin, J. S.; Eder, M.; Weinmann, S. Behavioral Counseling to Prevent Skin Cancer: a Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011, 154, 190-201.
6. Olsen, C. M.; Wilson, L. F.; Green, A. C.; Bain, C. J.; Fritschi, L.; Neale, R. E.; Whiteman, D. C. Cancers in Australia Attributable to Exposure to Solar Ultraviolet Radiation and Prevented by Regular Sunscreen Use. *Aust N Z. J Public Health* 2015, 39, 471-476.
7. Pandeya N, Purdie DM, Green A, Williams G. Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial. *Am J Epidemiol.* 2005 Apr 15;161(8):748-54.

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

RACCOMANDAZIONE:

In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'impiego della dermoscopia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola visita clinica per la corretta diagnosi di carcinoma basocellulare.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Lo studio multicentrico randomizzato a due bracci di Argenziano et al. si proponeva di valutare l'accuratezza diagnostica relativa all'impiego della dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di lesioni tumorali cutanee, da parte di una coorte di medici di base che venivano formati con un corso di 1 giorno all'uso della dermoscopia in base ad una precisa checklist (three point check list). Lo studio veniva effettuato in due centri: uno in Spagna e uno in Italia. I medici di base che avevano seguito il corso venivano poi randomizzati in due gruppi, uno che prevedeva la possibilità di visitare i pazienti con la sola visita clinica – gruppo di controllo- e l'altro invece che si avvaleva anche della dermoscopia). Lo studio consta di diversi step: nello step 1 (1-day training courses), 88 medici di base hanno seguito un corso di 2 sessioni di 2 ore ciascuno (4 ore totali) rispettivamente sulla diagnosi clinica e sull'algoritmo dermoscopico ABCD dei tumori cutanei (carcinoma basocellulare e squamocellulare). Nello step 2 (randomizzazione dei medici di base e screening dei pazienti) i medici di medicina generale (MMG) sono stati randomizzati in un braccio che valutava i pazienti con esame clinico standard o in un braccio in cui veniva usata la dermoscopia oltre all'esame clinico. Le lesioni venivano classificate dai MMG come "banali" o "suggestive di tumore cutaneo". Nello step 3 (valutazione da parte dell'esperto) tutti i pazienti sono stati valutati da 2 dermatologi esperti che erano in cieco rispetto alla valutazione dei MMG. Nello step 4 (escissione chirurgica ed esame istologico) tutte le lesioni considerate "suggestive di malignità" da parte dei MMG sono state asportate e sottoposte ad esame istologico, che ha rappresentato il gold standard per la diagnosi.

Su un totale di 2522 pazienti, si individuava una differenza statisticamente significativa in termini di sensibilità (79.2% vs 54.1%) e di valore predittivo negativo a favore della dermoscopia rispetto alla sola visita clinica. I valori di specificità invece non risultavano differenti tra i due gruppi (71.8% vs 71.3%) così come il valore predittivo positivo. Inoltre, l'analisi istopatologica sulle lesioni escisse evidenziava come nel gruppo di pazienti visitati con la sola visita clinica erano state misdiagnosticate 23 lesioni tumorali rispetto a solo 6 nel gruppo della dermoscopia

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il bilancio degli effetti tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce la visita clinica con dermoscopia rispetto alla sola visita clinica, Nei centri in cui non sia già comunemente impiegata, la dermoscopia risulta facilmente implementabile, senza costi elevati o particolari difficoltà tecnico-logistiche.

Implicazioni per le ricerche future: ripetere uno studio con un disegno simile utilizzando però medici specialisti dermatologi, dividendoli in due gruppi (uno solo visita clinica e l'altro con dermoscopia). Inoltre, considerando come i tumori cutanei riscontrati e su cui sono stati analizzati i parametri nello studio di riferimento erano costituiti non solo da carcinoma basocellulare (che comunque rappresentava la maggior parte delle lesioni) ma anche da carcinoma spinocellulare e melanoma, potrebbe essere indicato condurre un prossimo studio includendo solo casi di carcinoma basocellulare

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **ALTA** per i seguenti motivi: si tratta di uno studio prospettico randomizzato su ampia casistica. Va segnalata la presenza, all'interno della popolazione dello studio, di una piccola percentuale di pazienti con melanoma. Potrebbero essere considerate delle difficoltà nella trasduzione in pratica clinica di questi risultati in quanto le valutazioni venivano compiute da medici di base (e non specialisti dermatologi) dopo un solo giorno di training in dermoscopia.

Qualità globale delle prove: ALTA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Argenziano G, Puig S, Zalaudek I, et al. Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1877-82.

GRADE Quesito 3: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile l'utilizzo della microscopia confocale rispetto alla sola dermoscopia?

RACCOMANDAZIONE:

In individui con neoformazioni cutanee sospette, l'utilizzo della microscopia confocale può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto alla sola dermoscopia

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Alarcon et al, 2014 e Pellacani et al, 2014 hanno evidenziato come l'utilizzo della microscopia confocale consenta una riduzione del *number needed to treat* (NNT) calcolato come la percentuale di lesioni equivocate escisse per ciascun melanoma. Alarcon et al. hanno dimostrato una riduzione del numero di interventi non-necessari grazie alla microscopia confocale con una riduzione del NNT da 3.73 (dermoscopia) a 2.87 (dermoscopia seguita da confocale) e parimenti Pellacani et al. riportano una riduzione del NNT da 14.6 (senza confocale) a 6.8 (esame in confocale). Tuttavia i due studi, i cui outcomes erano l'impatto della microscopia confocale sul numero di lesioni pigmentate equivocate alla dermoscopia escisse per ciascun melanoma in un setting clinico (Alarcon et al, 2014) e il potenziale impatto della microscopia confocale nella diagnosi di melanoma in real life (Pellacani et al, 2014), su 836 lesioni considerate includono solo 31 carcinomi basocellulari (3.7% della casistica) e questo limita la valutazione dell'eventuale ruolo della microscopia confocale rispetto alla dermatoscopia nella diagnosi del BCC.

Nello studio multicentrico di Nelson et al, 2016 sono state analizzate 100 BCC di 87 pazienti. Sono stati inclusi i pazienti osservati per una visita clinica, che avessero un BCC sospetto clinicamente o dermoscopicamente; tutte le lesioni sono state sottoposte ad esame dermoscopico ed analisi confocale, quindi le immagini raccolte sono state esaminate da otto clinici con diversa esperienza nella dermoscopia e microscopia confocale. L'obiettivo è stato quello di valutare se, con l'esecuzione dell'analisi in confocale oltre all'esame dermoscopico, aumentasse l'accuratezza diagnostica del BCC. Nelson et al, 2016 hanno dimostrato un aumento della sensibilità della diagnosi con l'esame al confocale rispetto alla sola diagnosi dermoscopica (76.5% versus 67.6%) con PPV del 98.6% e 97.0% rispettivamente, ma la differenza non è risultata essere statisticamente significativa. Inoltre, si è trattato di uno studio retrospettivo eseguito su immagini dermoscopiche e di microscopia confocale in assenza del paziente con inclusione di lesioni già sospette di essere BCC, aspetto quest'ultimo che ha inciso sul PPV osservato.

In che misura possiamo provare a contare sulla dermoscopia e sulla microscopia confocale per la diagnosi non invasiva del BCC "eritematoso" (pink) hanno cercato di rispondere Witkowski et al, (2016). Sono state analizzate retrospettivamente 260 lesioni "eritematose" (pink) o con <10% di pigmento, clinicamente equivocate, registrate consecutivamente in un periodo di 2 anni. Le immagini dermoscopiche e con confocale di ciascuna lesione sono state valutate in cieco da due clinici che dovevano effettuare la diagnosi e stabilire il management (escissione versus no escissione). La sensibilità e specificità della diagnosi dermoscopica sono risultate rispettivamente dell'85.1% e del 92.4%, emergendo un PPV di 89.8%. La sensibilità e specificità della diagnosi del BCC al confocale sono state dell'85.1% e del 93.8%, con un PPV di 91.5%. Combinando dermoscopia e confocale la sensibilità è risultata pari al 77.2% e la specificità 96.6% con un PPV di 94.6%.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il bilancio degli effetti tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce l'utilizzo della microscopia confocale rispetto alla sola dermoscopia. Tuttavia, l'accesso alla microscopia confocale non risulta essere equamente distribuito su tutto il territorio nazionale.

Implicazioni per le ricerche future:

Allo stato attuale, in base alla valutazione della letteratura presente, il ruolo della microscopia confocale nella diagnosi del BCC rimane incerto e da provare scientificamente con studi statisticamente significativi ed in presenza di adeguate casistiche. Sono pertanto necessari studi prospettici con campione sufficientemente

grande.

Qualità delle Evidenze

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

Gli studi inclusi sono eterogenei tra loro. Il rischio di bias è stato giudicato non chiaro, legato alla lacunosa reportistica dei risultati.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Alarcon I, Carrera C, Palou J, et al. Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions. *Br J Dermatol.* 2014;70: 802-8.
2. Pellacani G, Pepe P, Casari A, et al. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br J Dermatol.* 2014;171:1044-51.
3. Nelson SA, Scope A, Rishpon A, et al. Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy. *Int J Dermatol.* 2016;55:1351-6.
4. Witkowski AM, Ludzik J, DeCarvalho N, et al. Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy? *Skin res Technol.* 2016;22:230-7.

GRADE Quesito 4: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma basocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?

RACCOMANDAZIONE:

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

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sono stati condotti alcuni studi in soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoma basocellulare per valutare se una strategia di chemoprevenzione potesse ridurre tale rischio (Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster AC, Dellit J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD005414. DOI: 10.1002/14651858.CD005414.pub2.). Tali studi hanno valutato inoltre differenti farmaci, in particolare uno la nicotinamide (Chen 2015); 4 i retinoidi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavinck 1995), retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina orale vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadakia 2012); 3 sostanze anti-ossidanti: 2 studi selenio orale vs placebo (Clark 1996), 1 Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990); infine 1 più recente i FANS, in particolare celecoxib (Elmets 2010). Per quanto riguarda l'end-point di beneficio considerato che era incidenza di nuove lesioni, è stata condotta una analisi per singoli gruppi di farmaci, successivamente in considerazione dei risultati evidenziati, sono stati valutati tutti gli studi insieme. Per quanto riguarda la nicotinamide, l'incidenza media standardizzata di nuove lesioni nei 386 pazienti trattati nello studio è stata pari a quella nei soggetti non trattati (da 0,2 più bassa a 0,2 più alta), per quanto riguarda gli studi con retinoidi globalmente la SMD è risultata 0,18 più bassa (con range da 0,47 più bassa a 0,12 più alta), con gli antiossidanti 0,06 volte più alta (da 0,02 più bassa a 0,13 più alta). Infine, per quanto riguarda il celecoxib, su 240 pazienti in un solo studio, l'incidenza è stata 0,32 volte più bassa (da 0,57 più bassa a 0,07 più alta). In considerazione dei risultati sostanzialmente simili tra i vari studi si è deciso di effettuare una valutazione anche globale sugli 8 studi randomizzati, considerando un totale di 626 pazienti. L'incidenza media standardizzata nei soggetti che hanno effettuato chemoprevenzione è risultata 0,06 volte più bassa rispetto ai pazienti non trattati (tuttavia con un range da 0,16 più bassa a 0,07 più alta). Per tutti gli studi l'intervallo di confidenza delle differenze nell'incidenza media standardizzata si pone ad intersecare lo 0, ad eccezione di quello sul celecoxib che tuttavia è stato condotto su un gruppo ristretto di pazienti (240) e in cui l'intervallo varia da 0,57 volte più basso arrivando vicino allo 0 (0,07). Pertanto, la qualità delle evidenze a supporto di una strategia di chemoprevenzione nel carcinoma basocellulare è stata ritenuta bassa in considerazione della imprecisione nelle stime. Inoltre, alcuni degli studi inclusi presentavano bias significative: lo studio di Elmets 2010 sul celecoxib presenta bias di selezione, nello studio di Bouwes Bavinck 1995 l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che hanno completato lo studio. Per quanto riguarda invece l'outcome di danno rappresentato dagli eventi avversi associati all'assunzione di un farmaco, il profilo di tossicità è stato analizzato esclusivamente nel lavoro di Chen sulla nicotinamide (2015), evidenziando un aumento di 0,33 nell'OR su 386 pazienti per quanto riguarda l'epatotossicità (da 0,01 a 8,19) e analogamente di 0,33 per quanto riguarda la nefrotossicità (qualità dell'evidenza bassa). La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata non favorire né l'intervento né il confronto. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il rapporto beneficio/danno non risulta favorevole all'impiego del trattamento, se non in casi altamente selezionati.

Implicazioni per le ricerche future: dovranno essere condotti ulteriori studi randomizzati preferibilmente multicentrici per testare le possibilità di chemoprevenzione utilizzando farmaci che associno potenziale attività clinica in termini di outcome favorevole e ridotta tossicità, seguendo i pazienti per un periodo di follow-up adeguato. Il decorso clinico favorevole della stragrande maggioranza di casi di carcinoma basocellulare implica che un intervento di chemoprevenzione debba associare elevata attività clinica e ottima tollerabilità in pazienti ad elevato rischio di sviluppare carcinomi basocellulari multipli.

Qualità delle Evidenze: BASSA

La qualità delle evidenze è stata considerata bassa a causa di bias di imprecisione.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005414.
2. Chen K, Craig JC, Shumack S et al. Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):518-23.
3. Green AC, Harwood C, Lear J, et al. Skin cancer prevention: recent evidence from randomized controlled trials. *Curr Derm Rep.*2012;1:123-30.

3. Il carcinoma basocellulare: anatomia patologica

Il carcinoma basocellulare (CB) può presentare aspetti istopatologici molto diversi che identificano differenti varianti che vengono anche definite in base al tipo di crescita, all'architettura e al tipo di differenziazione. La variante nodulare o nodulo-cistica, quella superficiale, la variante adenoide, morfeiforme, infiltrativa, cheratosica e pigmentata sono le varianti più comuni. Wade et al.⁽¹⁾ descrissero 26 varianti (sottotipi) di CB. Non è infrequente osservare combinazioni di queste varianti commiste o associate presenti nel 40% dei CB. In base ai caratteri delle varianti sono state formulate diverse classificazioni (Tab.1)

Tabella 1. Classificazione delle varianti di carcinoma basocellulare

Sloan 1977	Sexton 1990	Rippey 1998	Weedon 2002	Rosai 2004	WHO 2006	Patterson 2006	Elder ² 2015
Nodulare	Nodulare	Nodulare*	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulare	Nodulo- cistico
Superficia le	Superficiale	Superficial e	Superficial e	Superficiale	Superficiale	Superficiale	Superficiale
Infiltrativ o	Infiltrativo	Infiltrativo ^	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo	Infiltrativo
Nodulare con margini infiltranti	Micronodul are		Micronodul are	Micronodul are	Micronodular e		Micronodular e
			Fibroepiteli ale	Fibroepitelial e	Fibroepitelial e	Fibroepitelial e	Fibroepitelio ma di Pinkus
			Basosquam oso	Basosquamo so (metatipico)	Basosquamos o	Basosquamo so (metatipico)	Basosquamo so (metatipico)
			Cheratosic	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico	Cheratosico

			o				
			Pigmentato	Pigmentato		Pigmentato	
			Infundibulo- cistico	Infundibulo- cistico	Differenziazi- one annessiale		
			Adenoide	Adenoide		Adenoide	Adenoide
			Cistico	Cistico			
	Sclerosante		Sclerosante	Sclerosante		Sclerosante	Morfeiforme
			Metatipico	A cellule chiare			
						Basosebace- o	Basosebaceo
	Misto	Misto	Misto				Misto

* inclusa la variante micronodulare; ^ inclusa la variante sclerosante; “Lever,2015

Il tipo di crescita e l’architettura sono di particolare importanza nel definire il rischio di invasione locale con conseguente possibile recidiva identificando due gruppi di CB a bassa e ad alta malignità (Tab 2).

Tabella 2. Rischio di recidiva delle differenti varianti del carcinoma basocellulare.

Tipo (variante) istologico	Rischio di recidiva (aggressività)
Nodulare	Basso rischio
Nodulocistica	Basso rischio
Adenoide	Basso rischio
Cheratosico	Basso rischio
Con differenziazione annessiale	Basso rischio
Superficiale (multicentrico)	Basso rischio
Pleomorfo	Basso rischio
A cellule chiare	Basso rischio
A cellule ad anello con castone	Basso rischio
Micronodulare	Alto rischio
Infiltrativo	Alto rischio
Morfeiforme	Alto rischio
Morfeiforme con invasione neurale	Alto rischio
Basosquamoso (metatipico)	Alto rischio

*Da Mackiewicz-Wysocka M. et al. ⁽²⁾ modificata

Per la parte di informazioni cliniche necessarie per l’esecuzione dell’esame istologico e per la preparazione del campione, l’esame macroscopico e la campionatura è utile far riferimento alle linee guida del Royal College of Pathologists di Londra aggiornate nel maggio 2014⁽³⁾.

3.1. Quadro istopatologico (4,5)

Il CB è caratterizzato da aggregati uniformi, talora multifocali, di cellule basaloidi (cellule epiteliali germinative indifferenziate pluripotenziali) che infiltrano il derma e/o il sottocute, frequentemente in connessione con l'epidermide. Le cellule alla periferia dei nidi neoplastici si dispongono in modo caratteristico "a palizzata" mentre nel centro dei nidi neoplastici la distribuzione e orientamento delle cellule è casuale. L'attività mitotica e cellule apoptotiche sono frequenti. Lo stroma è tipicamente mucinoso, lasso, e può essere presente un'intensa reazione desmoplastica con retrazione artefattuale e formazione di uno spazio otticamente vuoto all'interfaccia tra tumore e stroma. Le forme più aggressive tendono a perdere l'arrangiamento a palizzata con una crescita locale marcatamente infiltrativa (*ulcus rodens*). Il derma superficiale è sede di fenomeni elastolitici di degenerazione solare.

3.2. Varianti a bassa malignità (a crescita indolente)

- **CB nodulo-cistico.** È la variante più comune (60-80% dei casi) costituita da lobuli di cellule basaloidi con disposizione a palizzata ai margini, spesso associato stroma fibromixoide; aree cistiche con o senza mucina, aree adenoidi/pseudogliandolari o neuroidi. La superficie cutanea può essere ulcerata. Le mitosi sono variabili. Talora possono essere presenti anche numerosi melanociti (differenziazione divergente) e pigmento melanico nello stroma. Il **CB pigmentato** può comprendere tutte le varianti ma più frequentemente il CB nodulare e superficiale.

- **CB superficiale.** Caratterizzato da lobuli che si estendono superficialmente dallo strato basale dell'epidermide nel derma superficiale con uno spessore inferiore a 1 mm. Sebbene possa sembrare multifocale si è dimostrato che spesso le isole neoplastiche sono interconnesse suggerendo un'origine unicentrica. La proliferazione basale può estendersi ai follicoli. Lo stroma presenta fibrosi, neovascolarizzazione e infiltrati linfoidi con aspetti lichenoidi. l'ulcerazione è infrequente.

- **CB fibroepiteliale (fibroepitelioma di Pinkus).** Si caratterizza per una rete irregolare di cordoni di cellule basaloidi che si estendono dall'epidermide e circondano aree di stroma fibrovascolare creando un aspetto fenestrato.

- **CB cheratosico (pilare)** con cisti cornee, aggregati di cellule para-cheratosiche con citoplasmi eosinofili e talora differenziazione follicolare.

- **CB adenoide** con crescita reticolata e simil-ghiandolare con spazi che possono contenere materiale amorfo, granulare, simil-colloide o fibro-mixoide.

Altre varianti di CB:

- CB cheratosico/pilare
- CB infundibolocistico
- CB con differenziazione matricale
- CB con differenziazione annessiale trichilemmale
- CB con differenziazione sebacea
- CB con differenziazione eccrina/apocrina
- CB con differenziazione mioepiteliale
- CB con differenziazione neuroendocrina
- CB a cellule chiare
- CB a cellule granulari
- CB pleomorfo con cellule giganti o mostruose

3.3. Varianti ad alta malignità (a crescita aggressiva)

- **CB infiltrativo** caratterizzato da una proliferazione irregolare, scarsamente delimitata e con contorni sfrangiati che si estende ampiamente al derma reticolare e al sottocute associata a stroma fibroso. L'invasione perineurale è spesso presente.

- **CB morfeiforme (sclerosante)**. Cordoni di cellule basaloidi di uno o due strati associati ad una componente stromale prevalente. Spesso è presente invasione perineurale. Il **CB cheloideo** è una variante del CB morfeiforme.

- **CB micronodulare** con caratteri morfologici simili al CB nodulare ma i focolai neoplastici sono molto più piccoli (< 0,15 mm di diametro o con nidi con meno di 25 cellule) che infiltrano il derma reticolare e il sottocute. Lo stroma è mixoide o fibroso. Può essere presente invasione perineurale.

- **CB basosquamoso (metatipico)** caratterizzato da una componente squamocellulare maligna associata. È associato ad un rischio più elevato di invasione perineurale, vascolare e anche di metastasi.

3.4. Profilo immunoistochimico

Il CB è BerEP4, bcl2 e CD10, SOX9, p53 positivo; EMA negativo (se è presente positività questa è limitata alle aree cheratosiche o squamoidi). A differenza dell'epidermide normale nel CB vi è una sovraespressione di desmogleina 2 e una minore espressione di desmogleina 3. Nelle forme più aggressive è espressa l'actina.

Per le **diagnosi differenziali** può essere utile:

- citocheratina a basso peso molecolare e S-100 in diagnosi differenziale (dd) con il melanoma
- BerEP4 in dd con il carcinoma spinocellulare
- CK20 in dd con tricoblastoma, tricoepitelioma o fibroepitelioma in quanto questi istotipi possono contenere sparse cellule di Merkel (CD20+) mentre nel CB sono assenti o molto rare.
- recettori androgenici: focale espressione nel CB e negativi nel tricoepitelioma desmoplastico.

3.5. Fattori istopatologici predittivi di una crescita aggressiva

- Infiltrazione in profondità (derma reticolare e sottocute)
- CB di dimensioni superiori a 10 cm di diametro (CB giganti)
- Recidive multiple
- Invasione peri-neurale e vascolare
- Margini di resezione < a 1 mm dal limite più vicino del tumore
- Bassa espressione di bcl-2

3.6. Simulatori del CB

- Cheratosi attinica
- Proliferazioni basaloidi follicolocentriche
- Tricoepitelioma desmoplastico

- Carcinoma annessiale microcistico
- Carcinoma a cellule di Merkel

3.7. Genodermatosi

Numerose genodermatosi possono essere associate ad un elevato rischio di sviluppare un CB tipo come alcune sindromi: Gorlin-Golz, Rasmussen, Rombo, Bazex-Christol-Dupre, l'albinismo, lo xeroderma pigmentoso, la malattia di Darier e la sindrome del CB nevoide (BCNS) quest'ultima caratterizzata da mutazione PTCH1 (9q22.3) con sviluppo di CB multipli che insorgono nella fanciullezza.

3.8. Sindrome del CB nevoide (NBCCS) o sindrome di Gorlin

È una malattia autosomica dominante a penetranza pressoché completa ed espressività variabile. Tra le varie manifestazioni cliniche sono presenti, nell'80% dei pazienti, carcinomi basocellulari multipli, il cui numero può variare da poche decine a centinaia, con elevata eterogeneità clinica e istopatologica.

Bibliografia

1. Wade TR, Ackerman AB. The many faces of basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1978;4:23-8.
2. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowski M, Strzelecka-Weklar D, et al. Basal cell carcinoma - diagnosis. *Contemp Oncol (Pozn)* 2013;17:337-42.
3. Slater D, Walsh M. Dataset for the histological reporting of primary cutaneous basal cell carcinoma. Standards and datasets for reporting cancers. The Royal College of Pathologist, London. 2014. Available from: www.rcpath.org/resourceLibrary/g123-data-set-basal-may-2014.html
4. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. (Eds.): World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006. Pag. 13-9.
5. Patterson JW, Wick MR: Non melanocytic tumors of the skin. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. ARP press Silver Spring, Maryland, 2006. Pag. 46-56.

4. Terapia chirurgica del carcinoma basocellulare primitivo e terapie alternative alla chirurgia

4.1. Follow-up clinico e/o dermatoscopico

Un paziente con diagnosi precedente di basalioma ha un rischio approssimativo del 15% di sviluppare un altro carcinoma basocellulare in un anno e del 35% a 5 anni (1) e il rischio aumenta per pazienti con più di un carcinoma asportato. Seguire i pazienti con controlli ambulatoriali ravvicinati può permettere di individuare prontamente recidive o nuove lesioni (2).

4.2. Biopsia escissionale

La diagnosi patologica si basa sull'analisi istologica della biopsia escissionale, preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo oppure, in caso di lesioni molto voluminose o in sedi difficili (es. volto, mani), di una biopsia incisionale o punch, a livello lesionale e al margine della lesione stessa, per una conferma diagnostica preliminare a un'exeresi con conseguente danno funzionale ed estetico.

4.3. Scelta dell'approccio terapeutico primario

L'obiettivo è l'eradicazione della neoplasia ottenendo la più bassa percentuale di recidiva tramite la metodologia terapeutica più accettabile per il paziente e conveniente in termini di costo-efficacia. Principalmente la scelta del trattamento del carcinoma basocellulare dipende dalle caratteristiche del tumore (localizzazione, dimensioni, caratteristiche anatomopatologiche) che ne definiscono l'aggressività (si dividono carcinomi basocellulari a basso e ad alto rischio), dalle condizioni cliniche e dalle preferenze del paziente, dal risultato estetico, dai costi, dalla disponibilità e dalla tollerabilità della terapia stessa.

Il carcinoma basocellulare viene più frequentemente trattato mediante un approccio chirurgico primario, con il quale si ottengono ottimi risultati in termini di percentuale di recidiva e di cura (3). Se le condizioni cliniche del paziente o le caratteristiche della lesione non consentissero di intervenire chirurgicamente, sono disponibili trattamenti alternativi.

Questi ultimi vengono talvolta utilizzati al fine di un de-bulking lesionale per ottenere in un secondo tempo un risultato chirurgico accettabile dal punto di vista funzionale e cosmetico.

Tra gli approcci chirurgici e terapeutici quelli che vengono utilizzati nel trattamento del Carcinoma Basocellulare primitivo bisogna menzionare: curettage ed elettrodissezione, crioterapia, escissione a margini macroscopicamente indenni e valutazione istologica post-operatoria degli stessi (postoperative margin assessment [POMA]), chirurgia di Mohs, escissione con valutazione completa circonferenziale e del fondo lesionale estemporanea (“complete circumferential peripheral and deep-margin assessment” [CCPDMA]), radioterapia, agenti topici e intralesionali, terapia fotodinamica e terapie sperimentali.

4.4. Courettage e diatermocoagulazione

Sebbene di semplice applicazione e veloce, non permette il corretto inquadramento istologico della lesione e non esistono dati solidi riguardo alla percentuale di successo terapeutico di questo approccio. In particolare, in letteratura internazionale se ne evidenziano i limiti in alcune situazioni (5):

1. lesioni al cuoio capelluto, per la possibilità dell'estensione di cellule neoplastiche al follicolo stesso;
2. lesioni che si estendono fino a interessare l'ipo-derma, zona in cui la tecnica chirurgica non permette di raggiungere margini esenti da neoplasia con accuratezza;
3. lesioni ad alto rischio per la necessità di maggiori casi di second-look chirurgici.

4.5. Crioterapia e laser CO2

Crioterapia: utilizza le capacità citotossiche del nitrogeno liquido per congelare le lesioni. Valgono le stesse limitazioni elencate al punto 4.4.

Laser CO2: permette la distruzione del tumore causando un rapido aumento della temperatura intracellulare. Anche qui valgono le limitazioni del punto 4.4. Efficacia ed esito estetico sono pressochè sovrapponibili a quanto osservato con crioterapia (6).

In un recente studio, 240 pazienti con carcinoma basocellulare sono stati randomizzati in tre bracci (chirurgia, crioterapia, laser pulsato a CO2). Il laser pulsato a CO2 si è dimostrato sovrapponibile alla crioterapia per quanto riguarda sia la percentuale di pazienti in remissione completa dopo 3 mesi dal

trattamento sia i risultati cosmetici; entrambi i trattamenti sono comunque risultati inferiori alla chirurgia per quanto riguarda i medesimi parametri (6).

4.6. Escissione a margini macroscopicamente indenni

L'exeresi lesionale a margini macroscopicamente indenni deve essere sempre seguita dalla valutazione post-operatoria, previa adeguata processazione-colorazione del pezzo operatorio, dei margini lesionali che devono risultare indenni da interessamento neoplastico.

Dalla letteratura si evince che le lesioni a basso rischio, di diametro inferiore a 2 cm e a margini ben circoscritti, se asportate mantenendo 4 mm di cute sana peri-lesionale, dovrebbero risultare completamente escisse con un intervallo di confidenza del 95% (7) e sono associate a guarigione a 5 anni nel 95% dei casi (8); 3 mm di cute sana possono comunque essere considerati accettabili con un tasso di recidiva quasi paragonabile (9).

Per basaliomi ad alto rischio i tassi di recidiva sono maggiori.

4.7. Chirurgia di Mohs e CCPDMA

I due approcci terapeutici non sono interscambiabili, essendo la tecnica di valutazione istologica delle stesse differente, ma sono entrambe utilizzate in casi selezionati per lesioni ad alto rischio o in sedi anatomiche in cui è indicato un approccio minimamente invasivo (es. canto interno, regione rinale, ecc...)

Per efficacia in termini di guarigione e tasso di recidiva tra le due la tecnica di Mohs ottiene risultati migliori (10-12); tuttavia, anche la tecnica CCPDMA ("complete circumferential peripheral and deep-margin assessment") permette una completa valutazione dei margini lesionali con un esame estemporaneo.

La chirurgia di Mohs è auspicabile per lesioni ad alto rischio di recidiva, in aree particolari come il volto per importanza funzionale e cosmetica in quanto minimizza la quantità di tessuto sano da asportare, o in recidive. Non si applica invece a piccole lesioni primitive a basso rischio in aree come il tronco o le estremità.

La chirurgia di Mohs ottiene percentuali di cura a 5 anni del 98-99% dei basaliomi primari e del 95% delle recidive (13).

4.8. Terapia topica

Vengono utilizzate in pazienti in condizioni cliniche tali da non consentire l'approccio chirurgico o per preferenza del paziente. L'esecuzione di biopsie incisionali o punch pre-trattamento permettono di effettuare una diagnosi istologica ed evitare di utilizzare questi trattamenti in maniera inappropriata.

- **5-FLUOROURACILE TOPICO** – la formulazione al 5% crema o soluzione è quella utilizzata per la cura dei carcinomi basocellulari. Viene utilizzato principalmente per i carcinomi superficiali in quanto il trattamento di neoplasie ricorrenti, ad alto rischio o nodulari risulta in un basso indice di cura (14). Seppur i pazienti debbano evitare l'esposizione al sole durante il trattamento (in genere 3-4 settimane), il maggiore vantaggio di questa modalità terapeutica è il buon risultato estetico e cicatriziale. L'assorbimento sistematico del 5-fluorouracile può portare a morte del paziente affetto da deficit del DPD.
- **IMIQUIMOD** – Si utilizza alla formulazione crema 5% in carcinomi superficiali in aree a basso rischio, dove un'eventuale recidiva non sia accompagnata da un'importante morbilità locale, e in pazienti che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico o che non hanno una lunga aspettativa di vita. La terapia provoca eritema e irritazione locale e in alcuni casi effetti sistemici quali fatigue, stato influenzale e dermatite esfoliativa. Per basaliomi superficiali e nodulari (14-16), il programma terapeutico prevede un'applicazione una volta al giorno, 5-7 volte a settimana per 6 settimane (17). Viene utilizzato anche in pazienti affetti da xeroderma pigmentoso o sindrome del carcinoma nevico delle cellule basali
- **TERAPIA FOTODINAMICA** – Utilizza porfirine foto sensibilizzanti applicate sulle lesioni e successiva esposizione a luce visibile attivante (luce blu 400-450 nm; luce rossa 630-635 nm) con produzione di radicali liberi dell'ossigeno (18). Il protocollo terapeutico di solito comprende 2 sessioni separate da una settimana e ripetibili a 3 mesi nel caso si dovesse ottenere una risposta clinica incompleta. Le lesioni superficiali sono quelle più responsive alla terapia, anche se i dati dall'esperienza clinica suggeriscono, pur in assenza di risultati di studi controllati, che le altre terapie topiche risultano più efficaci sulla singola lesione. Tale metodica esita in eccellenti o buoni risultati

estetici.

In letteratura è disponibile tuttavia uno studio randomizzato multicentrico controllato single blind di non inferiorità (Arits, 2013) che confronta l'efficacia terapeutica della terapia fotodinamica rispetto a imiquimod e 5-fluoro-uracile topico nel trattamento di pazienti con carcinoma basocellulare superficiale confermato istologicamente. Lo studio ha arruolato 601 pazienti e la percentuale di pazienti con regressione completa della neoplasia a 3 e 12 mesi è stata 72,8% nei casi trattati con terapia fotodinamica, 83,4% nei casi trattati con imiquimod e 80,1% con fluoro-uracile topico, con una differenza significativa solo a favore di imiquimod rispetto alla terapia fotodinamica. Anche l'update della casistica dopo un follow-up di tre anni conferma come imiquimod sia superiore alla terapia fotodinamica, mentre il 5-fluoro-uracile non sia inferiore (Roozeboom, 2016).

4.9. Terapia intralesionale

4.10. Approccio ricostruttivo

Qualunque sia l'approccio ricostruttivo, questo si deve poter attuare su di un sito chirurgico esente da malattia, avvalorato talvolta da un esame estemporaneo negativo ma allo stesso tempo con la consapevolezza che l'accuratezza dell'esame istologico definitivo sarà l'unico dirimente.

Gli approcci ricostruttivi più utilizzati per il riparo dell'area cruenta residua post-asportazione della neoplasia sono:

1. chiusura per prima intenzione mediante sutura per strati;
2. innesti dermo-epidermici;
3. lembi locali;
4. guarigione per seconda intenzione;
5. lembi microchirurgici (raramente)

La scelta chirurgica e ricostruttiva dipende da vari fattori tra cui la localizzazione, la dimensione e la profondità della lesione, la lassità e la disponibilità di tessuto perilesionale, le preferenze del paziente o del chirurgo.

Se da una parte il riparo mediante innesti dermo-epidermici, a tutto spessore o a spessore parziale, e

mediante sutura diretta per piani danno una maggiore sicurezza d'immediatezza nell'individuazione della recidiva locale, soprattutto qualora nella fase demolitiva ci sia incertezza sulla completa radicalità, l'unica modalità ricostruttiva, funzionalmente ed esteticamente più adeguata in taluni casi, è il riparo mediante lembi locali.

In quest'ottica il riparo mediante lembi locali fornisce la possibilità al chirurgo di effettuare interventi di asportazione radicale a margini indenni che altrimenti non potrebbero essere ottenuti per le dimensioni del carcinoma.

4.11. Elettrochemioterapia

L'elettrochemioterapia costituisce una procedura terapeutica di recente introduzione e si fonda sul fenomeno dell'elettroporazione della membrana cellulare, conseguente all'applicazione di impulsi elettrici, che facilita la diffusione di farmaci antitumorali all'interno della cellula. Viene impiegata per il trattamento locale di metastasi cutanee e sottocutanee di vari tumori o per il trattamento di neoplasie primitive cutanee non suscettibili di asportazione chirurgica.

In uno studio prospettico europeo multicentrico che includeva pazienti con neoplasie del capo collo (EURECA), il trattamento con elettrochemioterapia è stato effettuato in un totale di 105 pazienti recidivati dopo chirurgia o ritenuti non operabili per decisione medica o del paziente. la risposta clinica è stata maggiore in pazienti con carcinoma basocellulare cutaneo (97%) rispetto ad altre neoplasie (74%) (Bertino, 2016).

In una analisi retrospettiva single-center, 84 pazienti con carcinoma basocellulare non idonei per i trattamenti convenzionali (di cui 41% con forma localmente avanzata) sono stati trattati con elettrochemioterapia. La percentuale di risposta completa è stata globalmente del 50%, con più del 70% di risposte in pazienti con carcinoma basocellulare non localmente avanzato (Campana, 2017)

Bibliografia

1. Wehner MR, Linos E, Parvataneni R, et al. Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2015;151:382.
2. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, et al. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up

- strategies. *Oncol Rep.* 2011;26(6):1423-9.
3. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, et al. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ* 2004;329:705.
 4. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomized, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):716-28.
 5. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: Curettage-electrodesiccation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1991;17:720-6.
 6. Zane C, Facchinetti E, Arisi M, et al. Pulsed CO2 laser ablation of superficial basal cell of limbs and trunk: A comparative randomized clinical trial with cryotherapy and surgical ablation. *Dermatol Surg.* 2017;43(7):920-7.
 7. Wolf DJ, Zitelli JA. Surgical margins for basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1987;123:340-4.
 8. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, et al. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical excision. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:471.
 9. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, et al. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a metaanalysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126:1222.
 10. Pennington BE, Leffell DJ. Mohs micrographic surgery: established uses and emerging trends. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:1165- 71; discussion 1171-2.
 11. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol.* 1989;15:424-31.
 12. Malhotra R, Huilgol SC, Huynh NT, et al. The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5year followup. *Ophthalmology* 2004; 111:631-6.
 13. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5year followup. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:452.
 14. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basalcell carcinoma: a single blind, noninferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:647.
 15. Geisse J, Caro I, Lindholm J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehiclecontrolled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:722-33.
 16. Butler DF, Parekh PK, Lenis A. Imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular nasal basal cell carcinomas before Mohs micrographic surgery: a randomized, double blind, vehicle controlled study. *Dermatol Surg* 2009;35:24-9.
 17. Russo I Cona C, Saponeri A, et al. Association between Toll-like receptor 7 Gln11Leu single-nucleotide polymorphism and basal cell carcinoma. *Biomed Rep.* 2016;4(4):459-62.
 18. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:389.
 19. Good M, Miller MD, High WA. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:413-22.
 20. Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, et al. European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. *Eur J Cancer.* 2016;63:41-52..
 21. Campana LG, Marconato R, Valpione S, et al. Basal cell carcinoma: 10-year experience with electrochemotherapy. *J Transl Med.* 2017;15(1):122.
 22. Arits H, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):647-54.
 23. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, et al. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. imiquimod vs. fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: A single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2016;136(8):1568-74.

4.12. Definizione di carcinoma basocellulare ad alto rischio

L'asportazione chirurgica è il trattamento che permette i migliori risultati in termini di efficacia, oltre alla possibilità di effettuare l'esame istologico su un campione rappresentativo di tutta la lesione.

In base alla presenza di specifici fattori clinici e anatomico-patologici, si possono individuare diversi gruppi prognostici a maggiore o minor rischio di recidiva. In particolare, i fattori prognostici sono costituiti da:

- Dimensioni del tumore (maggiori dimensioni implicano un maggior rischio di recidiva)
- Sede del tumore (le zone da alto rischio includono il naso e le aree peri-orificali del viso, le zone a rischio intermedio sono costituite dalla fronte, guance, mento, cuoio capelluto e collo, le zone a basso rischio gli arti e il tronco)
- Definizione dei margini (lesioni con margini scarsamente differenziabili clinicamente sono a maggior rischio)
- Tipo istologico (forme aggressive includono la varietà morfeiforme, quella infiltrante e le forme metatipiche) o aspetti istologici aggressivi (invasione perineurale)
- Recidiva dopo precedenti trattamenti
- Immunosoppressione: ruolo prognostico non completamente definito

In base alla distribuzione di tali fattori prognostici, ogni lesione può essere classificata come a maggiore o minore rischio. Le linee guida hanno pertanto proposto il concetto di lesioni “a basso” o “alto rischio” (Trakatelli et al. 2014; Telfer 2008; Rubin 2005) le linee guida francesi hanno anche introdotto il concetto di “rischio intermedio” (Dandurand 2006).

Tabella 3. Classification of BCC according to risk for recurrence (Trakatelli et al. 2014; Dandurand 2006)

LOW RISK	INTERMEDIATE RISK	HIGH RISK
Superficial primary BCC	Superficial recurrent BCC	Clinical forms: Morpheaform or ill-defined
Nodular primary BCC when : <1 cm in intermediate risk area <2 cm in low risk area	Nodular primary BCC when : <1 cm in high risk area >1 cm in intermediate risk area >2 cm in low risk area	Nodular primary BCC when: >1 cm in high risk area
Pinkus tumor BCC		Histological forms: Aggressive Recurrent forms

Altri fattori da tenere in considerazione nel processo decisionale per il trattamento del carcinoma basocellulare sono l'età, le comorbidità ed il numero delle lesioni presenti. In pazienti con lesioni multiple (anche nell'ambito quindi della sindrome di Gorlin-Goltz), si potrà procedere ad asportazione chirurgica

della o delle lesioni a maggior rischio, trattando invece quelle a basso rischio almeno in prima linea in maniera più conservativa per evitare sequele chirurgiche più severe in presenza di asportazioni multiple.

Bibliografia

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312-29.
2. Dandurand M, Petit T, Martel P, et al. Management of basal cell carcinoma in adults: Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16:394-401.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35-48.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262-9.

GRADE Quesito 5: *In pazienti con carcinoma basocellulare operabile, è indicata una escissione con margini ≥ 3 mm rispetto a < 3 mm?*

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con carcinoma basocellulare operabile una escissione con margini maggiori o uguali a 3 mm dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto a margini minori di 3 mm.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Nella meta-analisi pubblicata nel 2010 da Gulleth et al., sono state considerate 16.066 lesioni su 10.261 pazienti osservati in 37 studi. I criteri di selezione degli studi si sono basati sulla qualità e sulla presenza di dati riguardanti i margini di escissione, i valori di sicurezza per i margini, la percentuale di recidiva dei basaliomi e la dimensione delle lesioni. I criteri specifici d'inclusione degli studi riguardavano i dati sui margini di escissione chirurgica, i dati anatomopatologici, la chirurgia di Mohs e le case series di resezioni in più tempi. I criteri di esclusione specifici degli studi considerati nella meta analisi riguardavano dati su carcinomi basocellulari recidivi, lesioni precedentemente radiotrattate, revisioni narrative e carcinomi basocellulari morfeiformi. In generale le lesioni esaminate avevano una dimensione media di circa 11,7 mm +/- 5,9 mm, variando da 3 a 30 mm e i margini chirurgici misuravano in media 3.9 mm +/- 1.4 mm variando da 1 a 10 mm.

La nostra revisione della letteratura aveva come obiettivo il confronto dei margini di resezione chirurgica maggiori o uguali a 3 mm e minori di 3 mm. Gli outcomes da noi definiti come essenziali riguardavano la percentuale di recidiva (outcome di beneficio) e i danni estetici morfofunzionali (outcome di danno). Outcomes di beneficio considerati importanti sono stati l'effetto cosmetico espresso come qualità estetica della soluzione riparativa e l'accuratezza diagnostica patologica. Le complicanze chirurgiche cicatriziali quali la cicatrizzazione ipertrofica o retraente, il cheloide o la diastasi della ferita chirurgica sono stati considerati come importanti outcomes di danno. La meta-analisi di Gulleth et al ha evidenziato un rischio relativo (RR) di 1,60 quanto si comparava l'escissione del carcinoma basocellulare a 3 mm di cute sana visibile rispetto a 4 mm, pari a 15 recidive in più ogni 1000 lesioni asportate (da 1 in più a 37 in più), e di 2,40 per quanto riguarda l'escissione a 2 mm rispetto ai 4 mm, pari a 55 recidive in più ogni 1000 lesioni (da 27 in più a 97 in più). Sull'accuratezza diagnostica patologica, sull'effetto cosmetico e sulle complicanze chirurgiche cicatriziali, non è stato possibile estrapolare dati in quanto deficitari.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il bilancio degli effetti tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce l'asportazione con margini maggiori o uguali a 3 mm rispetto a margini minori di 3 mm, L'asportazione chirurgica con margini adeguati rappresenta una tecnica facilmente implementabile in tutti i Centri e, quindi, equamente distribuita e accessibile su tutto il territorio nazionale.

Implicazioni per le ricerche future:

Analisi particolare del comportamento del carcinoma basocellulare nella variante istologica morfeiforme in rapporto ai millimetri di escissione raccomandabili comparati alla percentuale di recidive o ad asportazioni incomplete

Qualità delle Evidenze

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

Non è stato possibile valutare il rischio di bias della meta-analisi a causa della mancanza di informazioni necessarie per giudicarlo. Inoltre, non è stato possibile valutare la coerenza dei risultati tra gli studi inclusi in quanto non è stata riportata la misura dell'indice dell'eterogeneità. Tuttavia, data la natura osservazionale degli studi inclusi, la qualità generale delle evidenze è stata considerata moderata.

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, et al. What is the best surgical margin for a Basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126(4):1222-31.

GRADE Quesito 6: La chirurgia di Mohs è raccomandata rispetto alla escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva?

RACCOMANDAZIONE:

La chirurgia di Mohs può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto all'escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: In letteratura sono presenti tre principali studi clinici randomizzati di cui abbiamo analizzato i risultati. Lo studio del 2014 di Loo V.E. et al analizzava 363 pazienti con 397 tumori primitivi, i dati sul follow-up a 10 anni, però riguardavano solamente 140 (35,3%) dei 397 tumori trattati in 129 pazienti. In tale studio i pazienti selezionati presentavano almeno un basalioma primitivo di dimensione maggiore o uguale 1 cm allocato nella zona H o d'istotipo aggressivo, o basaliomi recidivi del volto (sia prime sia seconde recidive). Lo studio di Mosterd K. Et al del 2008 prendeva in considerazione 408 basaliomi primitivi (204 allocati alla chirurgia tradizionale e 204 alla MMS, di questi 68 pazienti con 78 basaliomi primitivi non sono stati randomizzati) e 204 basaliomi recidivi (102 allocati alla chirurgia tradizionale e 102 alla chirurgia di Mohs, di questi 42 pazienti con 42 basaliomi recidivi non sono stati randomizzati). Per quanto riguarda le lesioni primitive 251 pazienti (129 basaliomi per la MMS e 141 basaliomi per la chirurgia tradizionale) hanno completato il follow-up a 5 anni e, per quanto riguarda le lesioni recidive, 137 pazienti (75 basaliomi per la MMS e 59 basaliomi per la chirurgia tradizionale) hanno completato il follow-up a 5 anni. I pazienti considerati nello studio presentavano almeno un carcinoma basocellulare non precedentemente trattato a livello del volto di 1 cm di diametro o superiore, localizzato nella zona H o un carcinoma basocellulare primitivo del volto d'istotipo aggressivo (morfeiforme, micronodulare, trabecolare, infiltrativo o basosquamoso); sono stati analizzati inoltre pazienti con almeno un basalioma del volto recidivo (sia prima sia seconda recidiva). Il terzo studio considerato, Smeets N.W.J. et al del 2004, esaminava 408 basaliomi primitivi (204 allocati alla chirurgia tradizionale e 204 alla MMS, di questi 68 pazienti con 78 basaliomi primitivi non sono stati randomizzati) e 204 basaliomi recidivi (102 allocati alla chirurgia tradizionale e 102 alla chirurgia di Mohs, di questi 42 pazienti con 42 basaliomi recidivi non sono stati randomizzati). Per quanto riguarda le lesioni primitive 160 basaliomi trattati con MMS e 171 basaliomi trattati con chirurgia tradizionale hanno completato il follow-up a 30 mesi mentre per quanto riguarda le lesioni recidive 95 basaliomi trattati con MMS e 93 basaliomi trattati con chirurgia tradizionale hanno completato il follow-up a 18 mesi. I pazienti considerati presentavano almeno un carcinoma basocellulare non precedentemente trattato a livello del volto di dimensioni uguali o maggiori di 1 cm di diametro localizzato nella zona H o un carcinoma basocellulare primitivo del volto d'istotipo aggressivo (morfeiforme, micronodulare, trabecolare, infiltrativo o basosquamoso) o un basalioma del volto recidivo (sia prima sia seconda recidiva). In tutti e tre gli studi, i pazienti che presentavano un'aspettativa di vita inferiore ai 3 anni sono stati esclusi e tutte le lesioni trattate sono state confermate istologicamente mediante biopsia incisionale.

Il nostro obiettivo è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale nella cura di carcinomi basocellulari recidivi o ad alto rischio di recidiva e ci siamo basati sull'analisi di multipli outcomes di beneficio (essenziali: percentuale di recidiva, percentuale di trattamenti radicali evidenziata dai margini liberi all'esame istologico; importanti: numero di re-interventi) e di danno (essenziale: durata intervento; importante: esiti cicatriziali e funzionali).

Per quanto concerne la percentuale di recidive, lo studio di Loo E.v. et al mostrava, con follow-up medio di 10 anni, un RR di 0,27 (da 0,08 a 0,94 con 95% CI) per la chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale il cui effetto si traduceva in 8 recidive in meno ogni 100 basaliomi asportati (da 1 in meno a 10 in meno con 95% CI). Per quanto riguarda la percentuale d'interventi radicali, Smeets N.W.J. et al hanno evidenziato un RR di 1,12 (da 0,95 a 1,32 con 95% CI), cioè 8 interventi radicali in più nella chirurgia di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale ogni 100 interventi (da 3 in meno a 22 in più con 95% CI). Le complicazioni dopo il trattamento sono state valutate da Mosterd K. Et al. Nello studio del 2008 che ha considerato un follow-up medio di 5 anni. In questo studio il RR tra la MMS e la chirurgia tradizionale è 0,43 (da 0,20 a 0,94 con 95% CI), vale a dire 11 complicanze in meno ogni 100 interventi (da 1 in meno a 15 in meno con 95% CI). Il numero d'interventi secondari e la durata degli interventi non sono stati valutati dagli studi.

Considerando il minor rischio di recidive e di complicanze chirurgiche della tecnica di Mohs rispetto alla chirurgia tradizionale, il bilancio beneficio/danno favorisce la tecnica di Mohs. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Tuttavia, la tecnica di Mohs richiede un'equipe di medici multidisciplinare ed altamente specializzata, e non risulta facilmente implementabile in tutti i Centri, potendo determinare diseguità e scarsa accessibilità al trattamento.

Implicazioni per le ricerche future:

È emersa dalla discussione la necessità di accreditare sul territorio nazionale italiano centri di riferimento che

eseguano la chirurgia di Mohs vera, come riferimento sicuro, considerata la domanda in aumento.

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:
Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: alto rischio di detection e attrition bias legati, rispettivamente, all'assenza di cieco per lo sperimentatore che ha valutato gli outcome soggettivi alla cospicua perdita di pazienti al follow-up. Inoltre, i risultati sono stati considerati, in generale, imprecisi in quanto non è stato possibile effettuare l'intention to treat analysis pianificata inizialmente in quanto 13 pazienti non hanno effettuato il trattamento dopo la randomizzazione. Inoltre, non è stata dimostrata la differenza tra i due trattamenti ipotizzata per l'endpoint primario dello studio.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Loo E, Mosterd K, Krekels G, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: A randomized clinical trial with 10 years follow-up. *European Journal of Cancer* 2014; 50:3011-20.
2. Mosterd K, Krekels G, Nieman F, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncology* 2008;9:1149-56.
3. Smeets NWJ, Krekels G, Ostertag J, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1766-72.

GRADE Quesito 7: Nei soggetti con carcinoma basocellulare, è raccomandabile l'elettrochemioterapia rispetto alla chirurgia e/o radioterapia?

RACCOMANDAZIONE:

L'elettrochemioterapia vs. chirurgia e/o radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in soggetti con carcinoma basocellulare

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Gli outcome di beneficio considerati dal panel per esprimere la raccomandazione sono la percentuale di recidive, il tasso di risposte complete, la sopravvivenza globale e libera da recidiva, e la soddisfazione

soggettiva del paziente. Gli esiti cicatriziali, il dolore, le infezioni, la percentuale di eventi avversi di tutti i gradi e di grado 3-5, e la loro durata, sono stati presi in considerazione come outcome di danno. Non sono stati riscontrati studi che rispondano al quesito, eccetto un abstract (Clover *et al.* 2016) di uno studio randomizzato di elettrochemioterapia (ECT) *versus* chirurgia standard, di cui non è stato possibile trovare la pubblicazione *in extenso* dei dati. Non si è quindi potuti procedere all'estrazione dei dati utili dall'abstract e non si è potuto valutare il rischio di bias. Per questa ragione, il panel non ha potuto esprimere un giudizio sull'impatto dell'intervento di interesse nei confronti della chirurgia, e il bilancio dei rischi/beneficio è risultato incerto. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. L'intervento risulta probabilmente implementabile nei vari centri e accettabile dagli stakeholders; tuttavia, ad oggi, potrebbe avere un impatto, seppur lieve, sull'equità di accesso al trattamento, non essendo la metodica equamente distribuita sul territorio nazionale.

Considerazioni sui sottogruppi di pazienti

La metodica può essere presa in considerazione come alternativa alla chirurgia ed alla radioterapia in casi selezionati di BCC, in particolare nel volto, in sede perioculare e nasale, oppure in caso di numerose lesioni. Vi sono infatti prove crescenti sull'efficacia dell'elettrochemioterapia nel trattamento dei carcinomi basocellulari avanzati e recidivi nella regione testa collo. In particolare, sono segnalati in letteratura ottimi risultati nelle lesioni della cute palpebrale e perioculare, dove la chirurgia potrebbe causare esiti cicatriziali non accettabili dai pazienti (Kis E.G., *et al.* 2019).

Implicazioni per le ricerche future: il panel ha rilevato la necessità di condurre studi clinici prospettici randomizzati per definire meglio il ruolo dell'ECT nei confronti delle metodiche standard.

OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Colombo GL, Matteo SD, Mir LM. Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporatortrade mark vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):541-8.

5. Il ruolo della radioterapia

5.1. Indicazioni alla radioterapia

La radioterapia esclusiva viene utilizzata nel trattamento dei carcinomi basocellulari della cute in caso di lesioni inoperabili, di lesioni presenti in sedi critiche del volto (es. palpebra, canto mediale dell'occhio, naso o orecchio), per cui la chirurgia avrebbe un risultato estetico inaccettabile per la qualità della vita del paziente (1), oppure ancora quando si tratta di pazienti anziani o fragili, con limitata aspettativa di vita, o di pazienti affetti da molteplici e importanti comorbidità con limitate opzioni terapeutiche (2, 3). La radioterapia adiuvante è stata oggetto di studi clinici come proposta terapeutica per i pazienti affetti da carcinomi basocellulari operati nel caso di presenza di malattia localmente avanzata, quindi T4 con estesa invasione dell'osso e dei tessuti molli, quando permangono margini positivi dopo multiple resezioni chirurgiche, se presente interessamento linfonodale o interessamento perineurale clinicamente evidente (4). Fatta eccezione per le situazioni appena citate, la radioterapia adiuvante per i carcinomi basocellulari operati non viene comunemente utilizzata, visto il basso rischio di recidiva di questa malattia (5).

5.2. Controindicazioni alla radioterapia

La radioterapia è generalmente controindicata nei pazienti con malattie genetiche, quale lo Xeroderma Pigmentosum, o con malattie del connettivo, quali Lupus o Sclerodermia (6).

5.3. Risultati

In letteratura tre ampi studi retrospettivi hanno valutato la radioterapia esclusiva come opzione terapeutica di prima intenzione per i carcinomi basocellulari del volto. Si tratta di dati provenienti da una popolazione complessiva di 3609 pazienti, che indipendentemente dalla tecnica radioterapica o dalla schedula di frazionamento impiegata, hanno evidenziato una percentuale di cura a 5 anni del 96% (Finizio et al, 7), del 95.8% (Cognetta et al, 8) e del 94.8% (Schulte et al, 9).

5.4. Tecniche di irradiazione

I carcinomi basocellulari della cute sono irradiati con diverse tecniche, impiegando fotoni di bassa energia dell'ordine dei Kv, oppure con elettroni con ordine di energia di 4-12 MeV, oppure ancora con brachiterapia interstiziale (10-11) o con tecniche a più elevata conformazione (3D-CRT o IMRT). L'energia da utilizzare viene valutata sulla base dello spessore della lesione, la cui definizione può essere stabilita mediante l'ausilio di ecografia o TC, mentre il volume viene definito clinicamente assicurandosi di includere il T con un margine di 1 cm per le lesioni di circa 2 cm di diametro oppure di 1.5 cm per le lesioni di diametro maggiore (3). I margini devono essere ulteriormente personalizzati quando si tratta di lesioni anatomicamente specifiche, come la piega naso-labiale o l'area preauricolare, per la tendenza all'infiltrazione profonda e periferica di queste sedi.

5.5. Frazionamento

Numerosi schemi di frazionamento della dose sono riportati in letteratura, con schedule di ipofrazionamento con somministrazione di 35 Gy in 5-7 frazioni 3 volte alla settimana (8) o 25-30 Gy in 5-6 frazioni settimanali (2, 3), di ipofrazionamento moderato con somministrazione di 45 Gy in 9 sedute in 3 settimane (9), oppure ancora mediante frazionamento standard (12)

5.6. Effetti collaterali

Durate il trattamento radioterapico compaiono effetti collaterali acuti a carico della cute irradiata responsivi a terapia topica specifica. In fase tardiva compaiono discromia e teleangectasie, o l'epilazione dell'area irradiata, evento raro sono le necrosi cutanee e le condriti. Gli effetti collaterali e la loro intensità sono legati alla sede ed alla dimensione del T, al frazionamento di dose utilizzato ed alla dose totale raggiunta.

Bibliografia

1. Caccialanza M, Piccinno R, Moretti Det al. Radiotherapy of carcinomas of the skin overlying the cartilage of the nose: results in 405 lesions. *Eur J Dermatol.* 2003;13:462-5.
2. Russi EG, Pelissero A, Melano A, et al. Facial basal cell carcinomas in elderly frail patients treated with low total-dose radiotherapy. *Anticancer Res.* 2015;73:4949-53.

3. Pellissero A, Russi EG, Melano A, et al. Facial basal cell carcinomas treated with hypo-fractionated radiotherapy: a retrospective analysis in 117 elderly patients. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:166-8.
4. Jackson JE, Dickie GJ, Wiltshire KL, et al. Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach. *Head Neck* 2009;31(5):604-10.
5. Lott DG, Manz R, Koch C, Lorenz RR. Aggressive behavior of nonmelanocytic skin cancers in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2010;90(6):683-7.
6. Voss N, Kim-Sing C. Radiotherapy in the treatment of dermatologic malignancies. *Dermatol Clin.* 1998;16:313-20.
7. Finizio L, Vidali C, Calacione R, et al. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori.* 2002;88:48-52.
8. Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, et al. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1235-41.
9. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:993-1001.
10. Rio E, Bardet E, Ferron C, et al. Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: retrospective study of 97 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:753-7.
11. Kregli M, Masini L, Comioli L, et al. Interstitial brachytherapy for eyelid carcinoma. Outcome analysis in 60 patients: *Strahlentherapie und Onkologie* 2014;190:245-9.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Basal cell and squamous cell skin cancers. National Comprehensive Cancer Network, Inc; 2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.

GRADE Quesito 8: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla radioterapia?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con carcinoma basocellulare primitivo e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: In letteratura è pubblicato un solo studio clinico randomizzato che confronta chirurgia e radioterapia in questo contesto clinico. Nello studio (Avril et al. 1997) sono stati arruolati 347 pazienti affetti da carcinoma basocellulare della cute del volto di dimensioni inferiori a 4 cm sottoposti a chirurgia esclusiva con tecnica Mohs (174 pazienti) o in alternativa radioterapia (173 pazienti). Dopo un follow-up medio di 41 mesi, la percentuale di recidiva locale con la chirurgia era del 0.7% (95% CI, range 0.1-3.9%) mentre con la radioterapia era del 7.5% (95% CI, range 4.2-13.1%), con HR 0.18 (0.06 – 0.56, 95% CI) e con RR 0.12 (0.02-0.98, 95% CI). Nel gruppo della radioterapia il 55% dei pazienti è stato trattato con brachiterapia, il 33% con terapia da contatto e il 12% con tecnica standard. I risultati cosmetici definiti come “buoni” si sono raggiunti nel 87% dei pazienti trattati con chirurgia vs il 69% dei pazienti trattati con radioterapia. Per i pazienti trattati con chirurgia gli effetti collaterali, come la retrazione cicatriziale, erano più accentuati durante il primo anno di follow-up per poi diminuire progressivamente; dopo radioterapia gli effetti collaterali più frequentemente registrati erano discromie cutanee e telenagectasie che tendevano a rimanere stabili durante i successivi mesi di follow-up.

Lo studio ha dimostrato un vantaggio per la chirurgia nell’endpoint del controllo locale di malattia per i carcinomi basocellulari del volto operati inferiori a 4 cm di diametro. La qualità del confronto può essere in parte inficiata dalle tecniche radioterapiche utilizzate, in parte attualmente superate. È importante ottenere un esame istologico prima di iniziare un trattamento radioterapico.

Il panel ha ritenuto accettabile, equo e fattibile, proporre la chirurgia come intervento di prima intenzione nei carcinomi basocellulari della cute operabili rispetto alla radioterapia esclusiva. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.

Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di confermare questi risultati in studio randomizzato con maggiore qualità delle evidenze

Qualità delle Evidenze

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

Lo studio presentava un alto rischio di performance bias dovuto all’assenza di cieco e alla possibilità, da parte del radioterapista oncologo, di scegliere la tecnica di irradiazione e le dosi da erogare

Qualità globale delle prove: MODERATA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer. 1997;76(1):100-6.

GRADE Quesito 9a: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a imiquimod?

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto a imiquimod

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Lo studio denominato SINS (Surgery versus Imiquimod for Nodular and Superficial basal cell carcinomas) è uno studio randomizzato di fase tre comparativo (non inferiorità) a gruppi paralleli sviluppato attraverso tre pubblicazioni. La prima (Ozolins 2010) riguarda la descrizione dello studio e gli aspetti metodologici; la seconda (Bath-Hextall 2014, Lancet Oncol 2014; 15:96-105) riporta i risultati ad un follow-up di 3 anni; la terza (Williams H.C., Journal of Investigative Dermatology 2017;137:614-619) riporta il follow-up a 5 anni. Lo studio ha arruolato un totale di 501 pazienti che venivano randomizzati di cui 401 inclusi nel modified “intention-to-treat-group” a 3 anni. I criteri di inclusione prevedevano l’inserimento di pazienti con carcinoma basocellulare superficiale o nodulare (escluso quindi morfeiforme) non trattato e non recidivato localizzato in sedi “low-risk” (escluse quindi naso, orecchio, palpebra, sopracciglia e tempie). Tutte le lesioni incluse presentavano un diametro inferiore a 2 cm. Lo studio si proponeva di valutare l’efficacia del trattamento con imiquimod topico 5% rispetto alla chirurgia). Il trattamento con imiquimod veniva applicato per 6 settimane in caso di carcinoma basocellulare superficiale o 12 settimane per i carcinomi nodulari; per quanto riguarda invece l’asportazione chirurgica veniva effettuata con margine libero di 4 mm. I dati dello studio sono stati valutati per questa indicazione anche in termini di percentuali di risposta, percentuali di recidiva, time to recurrence, esiti cosmetici (cicatrice), sequele acute e croniche, tossicità globali. Un totale di 501 pazienti veniva randomizzato di cui 401 inclusi nel modified “intention-to-treat-group” a 3 anni. I risultati pubblicati prima nel 2014 su Lancet Oncology con un follow-up di 3 anni e poi nel 2017 su Journal of Investigative Dermatology con un follow-up di 5 anni evidenziavano come, ad un follow-up di 5 anni, la percentuale di pazienti con risposta risultasse del 98% nel gruppo chirurgia e 83% nel gruppo imiquimod (RR=1.18, equivalente a 15 risposte in più ogni 100 pazienti, con un intervallo di confidenza del 95% che va da 9 risposte in più a 22). Per quanto riguarda le percentuali di recidiva, è stato documentato un RR di 0,21 (0,05-0,94) a favore della chirurgia (4 recidive in meno su 100 pazienti trattati, con un CI 95% che va da 0 a 5 recidive in meno). Per quanto riguarda gli eventi avversi, esiti cicatriziali non eccellenti sono stati riscontrati nel 16,4% dei pazienti trattati con chirurgia e nel 34,7% dei pazienti trattati con imiquimod (RR=0,47; 0,31-0,70), sequele acute come disagio rispettivamente nel 7% e 9,6% (RR 0,72; 0,39-1,33), sanguinamento nel 3,5% e 8,4% (RR 0,41; 0,19-0,92). Al contrario dolore nella sede di lesione è stato riscontrato più frequentemente in associazione alla chirurgia (7,4% versus 4,8%; RR 1,54; 0,75-3,15), così come il gonfiore (8,3% vs 4%; RR 2,07; 0,98-4,35).

I risultati dello studio hanno documentato quindi la superiorità della chirurgia testimoniando tuttavia un prolungato beneficio clinico mantenuto a cinque anni anche nel gruppo trattato con imiquimod. Tale opzione terapeutica, associata anche a un minor riscontro di alcuni effetti collaterali quali dolore (la chirurgia tuttavia presenta una significativa minor incidenza di altri effetti collaterali quali sequele cicatriziali e sanguinamento), può quindi essere presa in considerazione per selezionati casi di carcinoma basocellulare quali quelli “a basso rischio” clinicamente superficiali, o in pazienti anziani con significative comorbidità, o in presenza di lesioni multiple.

Complessivamente, il bilancio beneficio/danno è a favore della chirurgia, che risulta facilmente implementabile e accessibile su tutto il territorio nazionale. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.

Implicazioni per le ricerche future: l’efficacia clinica dei due trattamenti potrebbe essere valutata in coorti ancora più selezionate di pazienti considerando ad esempio solo carcinomi basocellulari superficiali e in sedi “non capo-collo”

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: un alto rischio di attrition bias dovuto alla cospicua perdita di pazienti al follow-up in entrambi i bracci. È stato discusso un possibile rischio di performance bias dovuto all’assenza di cieco;

tuttavia gli autori stessi si erano posti il problema chiaramente la presenza della cicatrice e l' differente tipologia di trattamento non poteva consentire uno studio in cieco, nel lavoro è riportato che comunque gli statistici erano "masked to allocation". Inoltre, i risultati sono stati considerati imprecisi in quanto l'analisi è stata effettuata sulla popolazione intention to treat modificata (24% in meno rispetto alla popolazione randomizzata) Infine, lo studio non ha dimostrato la non inferiorità.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

Bibliografia

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, et al. BCC subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):312-29.
2. Dandurand M, Petit T, Martel P, et al. Management of basal cell carcinoma in adults: Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol.* 2006;16:394-401.
3. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35-48.
4. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262-9.
5. Ozolins M, Williams HC, Armstrong SJ, et al. The SINS trial: a randomised controlled trial of excisional surgery versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal cell carcinoma. *Trials.* 2010;11:42.
6. Williams HC, Bath-Hextall F, Ozolins M, et al. Surgery Versus Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma (SINS) Study Group. Surgery Versus 5% Imiquimod for Nodular and Superficial Basal Cell Carcinoma: 5-Year Results of the SINS Randomized Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):614-9.
7. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):96-105.

GRADE Quesito 9b: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto al fluorouracile topico?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al fluorouracile topico

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate di attività terapeutica significativa per il 5-fluoro-uracile topico (oltretutto non disponibile in Italia per uso commerciale al di fuori di preparazioni galeniche effettuate da singole farmacie) rispetto alla chirurgia. Pertanto, in assenza di studi che documentino l'efficacia del 5-fluoro-uracile rispetto alla chirurgia, l'impiego di tale terapia non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente.

Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento

OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

GRADE Quesito 9c: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla terapia fotodinamica?

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla terapia fotodinamica.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Per la valutazione dell'efficacia comparata di chirurgia escissionale e terapia fotodinamica (PDT) sono state considerate due revisioni sistematiche e meta-analisi, una pubblicata nel 2015 da Wang et al. (Photodermatol Photoimmunol Photomed 2015; 31:44-53), la seconda pubblicata da Zou nel 2016 (Journal of Cosmetic Dermatology 15; 374-382). I due lavori di revisione sistematica includevano rispettivamente 1583 pazienti (Wang) e 596 (Zou). La differenza di numerosità del campione rifletteva i differenti criteri di inclusione per le due meta-analisi. Infatti, la meta-analisi di Wang et al. include studi clinici randomizzati che confrontano la terapia fotodinamica (PDT) con altri trattamenti (per lo più chirurgia ma anche imiquimod e altri). La meta-analisi di Zou et al. nel 2016 include studi clinici randomizzati che confrontano PDT versus chirurgia in pazienti con carcinoma basocellulare nodulare confermato istologicamente.

La revisione sistematica e meta-analisi di Wang et al. (2015) confronta l'efficacia, gli outcome cosmetici e la tollerabilità della terapia fotodinamica (PDT) rispetto ad altre procedure per il trattamento del carcinoma basocellulare, quindi non solo specificamente chirurgia. Include i trials clinici randomizzati pubblicati prima di ottobre 2013. La seconda meta-analisi analizza invece specificamente l'efficacia della PDT rispetto alla chirurgia per pazienti con carcinoma basocellulare nodulare in termini di percentuali di risposta completa e probabilità cumulativa di recidiva nel tempo. La revisione sistematica e meta-analisi di Wang et al. include i trials clinici randomizzati pubblicati prima di ottobre 2013. I risultati riportano 8 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione per un totale di 1583 pazienti. La terapia fotodinamica è risultata associata rispetto alla chirurgia ad una percentuale di risposte complete inferiori (RR: 0.93, 95% CI: 0.89-0.98), una maggiore percentuale di recidive ad un anno (RR: 12.42, 95% CI: 2.34-66.02) e a 5 anni (RR: 6.79, 95% CI: 2.43-18.96). L'analisi per sottogruppi per quanto riguarda la percentuale di risposte complete evidenziava tuttavia come il beneficio della chirurgia rispetto alla PDT fosse confermato per la forma di BCC superficiale ma non per quella nodulare (RR 0.93; 0.85-1.01; p= 0.09); inoltre non vi era differenza tra le due procedure per quanto riguarda carcinomi localizzati al volto (RR 0.99; 0.89-1.10; p= 0.78). infine, l'attività clinica della PDT risultava nettamente correlata al tipo di agente fotosensibilizzante. La PDT è invece risultata sovrapponibile come attività clinica all'imiquimod. Per quanto riguarda invece gli outcome estetici, la PDT ha mostrato in questa meta-analisi migliori risultati statisticamente significativi rispetto alla chirurgia.

La seconda meta-analisi analizza invece specificamente l'efficacia della PDT rispetto alla chirurgia per pazienti con carcinoma basocellulare nodulare. Lo studio selezionava 5 studi randomizzati per un totale di 596 pazienti con carcinoma basocellulare nodulare confermato istologicamente. I dati ottenuti non riportavano differenze in termini di percentuali di risposta completa tra i due trattamenti tuttavia il trattamento con PDT presentava una incrementata probabilità cumulativa di recidiva.

Per quanto riguarda globalmente la percentuale di recidive, entrambi gli studi hanno evidenziato dati a favore della chirurgia (RR 0,16; 0,06-0,45 nello studio di Wang; RR 0,12; 0,04-0,33 in quello di Zou).

Il bilancio beneficio/danno è a favore della chirurgia, che risulta facilmente implementabile e accessibile su tutto il territorio nazionale. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.

Globalmente, quindi come indicazione generale la chirurgia è sempre da considerare come trattamento di prima scelta, tuttavia per situazioni specifiche (localizzazione al viso, forma superficiale) e/o in presenza di carcinomi basocellulari multipli la PDT deve essere considerata come una valida alternativa o come una potenziale terapia da associare per il trattamento di più lesioni.

Implicazioni per le ricerche future:

prospettare la possibilità di effettuare studi biologici che definiscano quali sono i parametri non solo clinici ma anche soprattutto molecolari e immuno-patologici associati ad una miglior risposta alla PDT per definire anche da un punto di vista biologico i pazienti maggiormente responsivi a tale trattamento

Qualità delle Evidenze

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:
Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: un alto rischio di detection bias dovuto all'assenza di cieco per lo sperimentatore designato per la valutazione di outcome soggettivi. Va' segnalato inoltre un possibile rischio di performance bias. La meta-analisi di Zou et al. Presentava inoltre un alto tasso di eterogeneità tra gli studi inclusi ($I^2=56\%$) e, in generale, basso numero di eventi e/o intervalli di confidenza troppo ampi che rendono imprecisi i risultati ottenuti. Quest'ultimo limite è presente, seppur in misura minore, nella meta-analisi di Wang et.al. I lavori inclusi in questa meta-analisi presentano un tasso di eterogeneità minore rispetto alla meta-analisi di Zou et al. Tuttavia, va' segnalata l'inclusione di uno studio (Borroeta et.al) nel quale le lesioni di BCC incluse nel braccio della chirurgia non erano state confermate da un esame diagnostico (biopsia) pertanto potrebbe essere possibile una distorsione dei risultati a favore della PDT.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Wang H, Xu Y, Shi J, et al. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015;31:44–53.
2. Zou Y, Zhao Y, Yu J, et al. Photodynamic therapy versus surgical excision to basal cell carcinoma: meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 15:374-82.

GRADE Quesito 9d: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto crioterapia?*

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla crioescissione

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Per la valutazione del quesito è stato reperito in letteratura un solo studio che soddisfacesse i criteri di ricerca. Lo studio pubblicato nel 2000 da Thissen et al su *Dermatologic Surgery* era uno studio randomizzato di tipo comparativo su un campione di 96 pazienti. I criteri di inclusione erano costituiti da: pazienti di età 18-80 anni con carcinoma basocellulare confermato istologicamente e non pre-trattato. I criteri di inclusione prevedevano: carcinomi basocellulari varietà superficiale o nodulare, dimensioni inferiori a 2 cm, localizzati al capo-collo (caratteristiche principali della popolazione oggetto dello studio). I pazienti venivano randomizzati in due bracci uno che prevedeva escissione chirurgica il secondo crio-escissione. Gli autori riportano nel lavoro come end-point gli esiti cosmetici ad un anno e le percentuali di recidiva sempre ad 1 anno.

Il tasso di recidiva ad 1 anno favoriva la chirurgia con 3 pazienti recidivati nel gruppo trattato con crio-escissione rispetto a nessuna recidiva nel gruppo trattato con chirurgia (RR 0.170; 0.009 to 3.230, equivalente a 5 recidive in meno ogni 100 pazienti trattati, con un CI del 95% di 6 pazienti in meno a 14 in più). In tutti i pazienti sottoposti a chirurgia è stata possibile una valutazione istologica, mentre c'è una mancanza di informazioni per quanto riguarda la valutazione istologica nei pazienti sottoposti a crioterapia.

Gli outcome di danno scelti dal panel non erano riportati nella pubblicazione presa in esame.

Il bilancio beneficio/danno favorisce l'escissione chirurgica, che risulta facilmente implementabile da tutti i centri e ugualmente accessibile su tutto il territorio nazionale. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.

Implicazioni per le ricerche future: sono necessari ulteriori studi randomizzati su casistiche maggiori per evidenziare eventuale ruolo per la crio-escissione che al momento non è documentabile dai dati pubblicati.

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

Lo studio è basato su un gruppo relativamente piccolo di pazienti (96 in tutto, 48 per braccio) e i dettagli metodologici circa le procedure di randomizzazione e la statistica sono molto scarse.

Lo studio presentava alcuni limiti metodologici: Alto rischio di detection bias dovuto all'assenza di cieco per lo sperimentatore designato a valutare gli outcome soggettivi. Non è stato possibile valutare i rischi di selection bias e allocation concealment a causa della mancanza di informazioni necessarie per tale valutazione. Il risultato relativo al tasso di recidive è stato considerato impreciso a causa dello scarsissimo numero di eventi e, di conseguenza, all'intervallo di confidenza molto ampio. Va' segnalato inoltre che la popolazione in studio includeva solo pazienti con BCC testa e collo.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, et al. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. *Dermatol Surg.* 2000;26(8):759-64.

GRADE Quesito 9e: <i>Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a trattamenti laser?</i>
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto ai trattamenti laser
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate sul confronto tra chirurgia e il trattamento laser. Pertanto, in assenza di tali evidenze, l'impiego di tali terapie non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente. La chirurgia risulta facilmente implementabile da tutti i centri e ugualmente accessibile su tutto il territorio nazionale. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.
Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento
OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL
COI: nessun conflitto di interesse

GRADE Quesito 9f: <i>Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla cauterizzazione?</i>
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla cauterizzazione
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Non sono stati evidenziati dati in letteratura che riportino evidenze documentate sul confronto tra chirurgia e cauterizzazione. Pertanto, in assenza di tali evidenze, l'impiego di tali terapie non è raccomandabile qualora il carcinoma basocellulare risulti operabile sia considerando le caratteristiche morfologiche della lesione sia considerando l'età e comorbidità del paziente. La chirurgia risulta facilmente implementabile da tutti i centri e ugualmente accessibile su tutto il territorio nazionale. Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.
Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento
OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL
COI: nessun conflitto dichiarato

GRADE Quesito 10: In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, è indicata la radioterapia rispetto alla re-escissione?

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, la radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla re-escissione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

La nostra valutazione della letteratura si basava sugli outcomes di beneficio quali la percentuale di recidive, la sopravvivenza libera da recidiva e la qualità di vita e sugli outcomes di danno come la percentuale di sequele croniche e di sequele acute. Considerata la paucità di dati in letteratura, sono stati presi in considerazione i due studi principali che comunque rappresentano due case series.

Il primo, pubblicato da Wilson et al nel 2004, prendeva in considerazione tutti i pazienti trattati per carcinoma basocellulare dal 1990 al 1999 nell'unità Maxillofacciale del St. Richard's and Worthing & Southlands Hospital che avevano un minimo di follow-up di un anno; tra questi, 235 basaliomi sono risultati incompletamente escissi. Gli Autori hanno comparato il trattamento radioterapico al trattamento chirurgico ed all'osservazione nel tempo di lesioni istologicamente incompletamente escisse: 84 basaliomi sono stati sottoposti al trattamento radioterapico, 11 al trattamento chirurgico e 140 al follow-up in base all'età/comorbidità e alla volontà dei pazienti, al tipo di coinvolgimento dei margini, alla localizzazione anatomica della cicatrice, alla tipologia istologica del basalioma e alle scelte dei chirurghi. Sia nei pazienti radiotrattati che in quelli rioperati non sono state osservate recidive. Dei pazienti seguiti ambulatorialmente 29/140 basaliomi hanno recidivato dopo 5-76 mesi (media 25 mesi).

La seconda case serie di Liu F.F. et al del 1991, comparava il trattamento radioterapico con l'osservazione del paziente nei basaliomi istologicamente incompletamente escissi trattati tra il 1970 e il 1985 al Princess Margaret Hospital di Toronto. Venivano esclusi dallo studio i pazienti con evidenza di recidiva macroscopica, i pazienti con diagnosi clinica o istologica incorretta o in cui non erano disponibili informazioni sul follow-up. In tutto sono stati analizzati 187 pazienti, tra questi ,119 basaliomi incompletamente escissi sono stati trattati con radioterapia, 1 basalioma con terapia chirurgica e 67 lesioni sono state seguite ambulatorialmente. A 10 anni si è osservata una recidiva nel 9,2% nei pazienti trattati mediante radioterapia/reintervento e del 59,7% nei pazienti non trattati, questi dati si esprimono in un RR di 0,15 (da 0,08 a 0,28 95% CI) e in 51 meno recidive ogni 100 lesioni incompletamente escisse (da 43 in meno a 55 in meno 95% CI).

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Complessivamente, il bilancio beneficio/danno è a sfavore della radioterapia. La chirurgia risulta facilmente implementabile e accessibile su tutto il territorio nazionale.

Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi clinici randomizzati.

Qualità delle Evidenze

La qualità degli studi è stata considerata molto bassa a causa della tipologia di studio (case series), per indirectness in quanto lo studio di Liu comparava la radioterapia o la chirurgia con l'osservazione del paziente e per bias di pubblicazione. Lo studio di Wilson et al considerava solo basaliomi della regione testa-collo. Per la nostra revisione sistematica della letteratura avevamo inizialmente considerato altri quattro studi di cui però non è stato possibile reperire il full-text, possibile rischio di publication bias.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Liu FF, Maki E, Warde P, et al. A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20(3):423-8.
2. Wilson AW, Howsam G, Santhanam V, et al. Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42(4):311-4.

6. Trattamento medico del carcinoma basocellulare (BCC) localmente avanzato e metastatico

6.1 Identificazione del carcinoma basocellulare localmente avanzato

La scelta dell'approccio medico dipende in prima istanza dalla individuazione e dalla definizione condivisa di "carcinoma basocellulare localmente avanzato". Essenzialmente, la definizione di BCC localmente avanzato coincide con il campo di applicazione della terapia medica; infatti prima dell'avvento delle terapie targeted contro il BCC tale definizione non esisteva nei testi di dermatologia. Per essere contemplate in questa definizione, le lesioni devono essere non suscettibili di chirurgia e radioterapia. Si può ragionevolmente intuire come tale inquadramento comprenda un margine di soggettività e di interpretazione che deriva dall'esperienza, dalla diversa competenza oncologica degli specialisti e dal diverso approccio personale.

Per poter garantire una scelta ponderata da diversi punti di vista, la definizione di BCC localmente avanzato viene generalmente posta nel contesto di un gruppo multidisciplinare. Tale gruppo è utile comprenda le figure chirurgiche (dermatologo, chirurgo plastico, chirurgo specialista nel distretto interessato dalla malattia, quale chirurgo maxillo facciale, chirurgo muscolo-scheletrico, etc), del radioterapista e dell'oncologo medico.

La non operabilità della lesione può dipendere da diversi fattori:

a) difficoltà a ottenere una resezione curativa per estensione e localizzazione di malattia.

È limitata la percentuale di BCC che si presentano con dimensioni importanti (> 5 cm). Tali presentazioni tardive capitano per la maggior parte a causa di negligenza, patologie psichiatriche concomitanti o pazienti immunosoppressi.

b) Difficoltà nella fase ricostruttiva. Ancorchè ancor più limitate grazie ai progressi della chirurgia plastica, esistono alcune situazioni cliniche in cui la parte demolitiva può essere effettuata ma si pongono, per condizioni cliniche del soggetto o per tipologia dell'area interessata dalla lesione, problematiche ricostruttive che impediscono la fattibilità della chirurgia.

c) Sostanziale deformità o morbidità derivante dalla chirurgia. Sono i casi di lesioni a carico di occhio, orecchio, naso o a carico di arti che richiederebbero amputazioni con problematiche funzionali od estetiche importanti.

d) Lesione recidivante nella stessa sede dopo due o più resezioni, la cui rimozione chirurgica sarebbe gravata da un alto rischio di recidiva.

e) Condizioni cliniche o comorbidità che impediscano l'opzione chirurgica.

Esistono poi condizioni in cui la radioterapia non può essere indicata:

A) Radioterapia già effettuata sulla stessa sede e possibile ritrattamento non fattibile con dose considerata adeguata.

B) Vastità del campo di trattamento con radioterapia.

C) Controindicazioni cliniche all'utilizzo di radioterapia (rischio di sviluppo secondi tumori; patologie concomitanti che creino difficoltà nella riparazione dei danni al DNA indotti da radiazioni)

6.2 Indicazione e tipologia di terapia medica

Le indicazioni alla terapia medica sono essenzialmente rappresentate dalla definizione stessa di BCC localmente avanzato e dalla condizione di malattia metastatica, previo accertamento istologico della stessa.

I farmaci che hanno dimostrato un grado di attività contro il BCC quando non suscettibile di chirurgia o radioterapia sono ascrivibili alla chemioterapia e ai farmaci targeted. Prima dell'avvento di questi ultimi, la chemioterapia rappresentava l'unica arma sistemica potenzialmente attiva contro questa malattia.

6.3 Risultati della terapia medica

Brevemente, riportiamo di seguito I risultati ottenuti con le diverse classi di farmaci.

- Chemioterapia: in una epoca pre-terapia targeted, numerosi chemioterapici sono stati utilizzati, sebbene siano pubblicati principalmente in case reports sparsi e non all'interno di studi clinici. Il cisplatino è il farmaco maggiormente impiegato e con i risultati migliori; le associazioni riportate includono farmaci quali etoposide, 5-fluorouracile, bleomicina, ciclofosfamide e adriamicina. Il tasso di risposta riportato è alto, superiore al 75% sia nei casi localmente avanzati, sia nei casi metastatici, con il limite della scarsa numerosità delle casistiche e di un possibile bias di selezione.

- Retinoidi: esiste solo uno studio pubblicato su 12 pazienti, trattati con isotretinoina per os per plurimi BCC in sindrome di Gorlin, che ha evidenziato una risposta tumorale ridotta (16% delle lesioni) e una tollerabilità non ottimale (41% dropout). I retinoidi non rientrano pertanto nelle opzioni terapeutiche con profilo costo/beneficio accettabile.

- Farmaci targeted diretti contro il pathway EGFR: riportati solo case reports relativi al trattamento con cetuximab in questa patologia, insufficienti per qualsiasi indicazione.

- Farmaci targeted diretti contro il pathway Hedgehog: negli ultimi cinque anni sono stati pubblicati studi con farmaci inibitori di SMO con risultati di attività promettenti, che hanno portato ad approvazione del primo farmaco da parte di FDA, EMA e AIFA, il vismodegib.

È stato osservato un tasso di risposta del 67% nella malattia localmente avanzata e del 38% nella malattia metastatica; il tempo mediano alla migliore risposta è stato di 2.6-2.8 mesi.

Il profilo di sicurezza è relativamente simile nei diversi studi pubblicati: più del 90% dei pazienti trattati lamenta almeno una tossicità da farmaco, la maggior parte delle quali sono di grado lieve (grado 1-2 secondo CTCAE). In ordine di frequenza, gli effetti collaterali maggiormente riportati sono: spasmi muscolari (crampi), alopecia, disgeusia (e ageusia), perdita di peso, fatigue, diminuzione dell'appetito, diarrea, nausea. Il tempo di insorgenza delle tossicità è relativamente breve: circa 2 mesi per la maggior parte di essi, 4 mesi per alopecia e disturbi gastroenterici, 6 mesi per calo ponderale. La tossicità di grado lieve è però spesso di lunga durata, con conseguente riduzione della tollerabilità della terapia, che può condurre il paziente a interruzione definitiva del farmaco. Questi stop definitivi del farmaco sono riportati in percentuali molto variabili tra i diversi studi e con attribuzioni non sempre chiare, se per tossicità, scelta del paziente o del medico; nei pazienti con malattia localmente avanzata non metastatica sono però riportate accadere più frequentemente in presenza di una risposta parziale o completa. La durata media del trattamento nello studio con la maggiore numerosità è stata di 13 mesi.

Vismodegib è farmaco pertanto indicato nel trattamento dei BCC localmente avanzati o metastatici non suscettibili di una opzione chirurgica o radioterapica. Una specifica attenzione deve essere data alla teratogenicità del farmaco, effettuando un esame di gravidanza prima della somministrazione del farmaco nelle donne in età fertile e fornendo a uomini e donne le indicazioni per una adeguata contraccezione.

Analisi biochimiche con la determinazione dei livelli di Creatina-Kinasi (CK) e la funzionalità epatica sono indicate periodicamente nel corso della terapia, poiché alterazioni in questi esami ematici sono riportate negli studi clinici pubblicati e in fase di post-marketing.

Sonidegib è un ulteriore farmaco che agisce sul pathway di hedgehog, inibendo SMO. Uno studio ha rilevato che la dose di 200 mg è la più attiva, con una responsività di malattia simile a quella identificata con vismodegib ed un analogo profilo di tossicità.

Anche l'antifungino itraconazolo ha dimostrato una azione di inibizione sul pathway di hedgehog. Uno studio ha evidenziato una attività dose-dipendente nei confronti di BCC, anche se il tempo di trattamento è stato limitato. Non vi sono al momento indicazioni specifiche per l'utilizzo di questo farmaco, data la casistica limitata in cui è stato studiato in quanto a sicurezza e attività.

6.4 Gestione effetti collaterali della terapia

Le maggiori tossicità che impattano nel trattamento medico dei BCC sono quelle relative agli inibitori di hedgehog, anche dovuto al fatto che tali terapie, per la loro efficacia, vengono somministrate per un periodo maggiore e quindi hanno una probabilità più alta di portare a effetti collaterali, anche di lunga durata.

Non esistono ad oggi linee guida specifiche sul trattamento degli effetti collaterali indotti da inibitori di hedgehog, che sono pertanto frutto di expert opinion. La sospensione temporanea del farmaco, fino ad un periodo massimo di quattro settimane come da indicazioni AIFA, può permettere una riduzione degli effetti collaterali e garantire una più lunga permanenza del paziente in terapia. Sono stati condotti studi anche con una sospensione più lunga del trattamento, ma tuttora tale scheda non è ammessa da scheda tecnico del farmaco in Italia.

6.5 Gestione multidisciplinare dei pazienti in trattamento medico

Nella gestione del paziente in terapia medica per BCC localmente avanzato è fondamentale una collaborazione tra diverse figure mediche, sia per le scelte decisionali terapeutiche, sia per la valutazione e il trattamento degli effetti collaterali.

La scelta terapeutica medica iniziale infatti deve essere valutata congiuntamente tra oncologo medico (o dermatologo qualora sia tale figura il prescrittore), chirurgo e radioterapista, onde escludere la fattibilità di

una terapia curativa locoregionale. Inoltre, la collaborazione tra differenti expertise mediche permette una migliore gestione del paziente nel momento in cui possa sviluppare una resistenza secondaria.

La gestione multidisciplinare è richiesta inoltre nell'approccio alle tossicità del farmaco. In particolare, la figura del nutrizionista è importante sia interpellata in fase precoce, di fronte a pazienti con bassi indici nutrizionali pre-terapia o ai primi segni di disgeusia o anoressia, sintomi prodromici di possibile successivo calo ponderale.

6.6 Prospettive future

In data 20 maggio 2021, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo raccomandando una modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il cemiplimab. Il CHMP ha adottato nuove indicazioni come segue: cemiplimab in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico che è progredito o è intollerante a un inibitore della via di Hedgehog.

L'impiego di cemiplimab nella suddetta indicazione non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

Il parere positivo sulla nuova indicazione si è basato sui dati di uno studio multicentrico di fase 2 (ClinicalTrials.gov, NCT03132636), nel quale tra il novembre 2017 e il gennaio 2019 sono stati arruolati e trattati con cemiplimab 84 pazienti. Ad un follow-up mediano di 15 mesi, una risposta obiettiva per revisione centrale indipendente è stata osservata in 26 (31%; 95% CI 21-42) di 84 pazienti (Stratigos et al., *Lancet Oncology* 2021).

Bibliografia

1. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob J-J, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): A pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:729–36.
2. Peris K, Licitra L, Ascierto PA, et al. Identifying locally advanced basal cell carcinoma eligible for treatment with vismodegib: an expert panel consensus. *Future Oncol.* 2015;11:703-12.
3. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009;361:1164–72.
4. Weinstock MA, Bogaars HA, Ashley M, et al. Nonmelanoma skin cancer mortality: a population-based study. *Arch Dermatol.* 1991;127:1194–7.

5. Zoccali G, Pajand R, Papa P, et al. Giant basal cell carcinoma of the skin: literature review and personal experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):942–52.
6. Mohan SV, Chang J, Li S, et al. Increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma after vismodegib therapy for basal cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2016;152(5):527-32.
7. Pfeiffer P, Hansen O, Rose C. Systemic cytotoxic therapy of basal cell carcinoma. a review of the literature. *Eur. J. Cancer* 1990;26:73–7.
8. Spates .T, Mellette JR Jr, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29:650–2.
9. Kalapurakal SJ, Malone J, Robbins KT, et al. Cetuximab in refractory skin cancer treatment. *J Cancer.* 2012;3:257-61.
10. Peck GL, DiGiovanna JJ, Sarnoff DS, et al. Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19:176–185.
11. Kim DJ, Kim J, Montoya KSJ, et al. Open-label, exploratory phase II trial of oral itraconazole for the treatment of basal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32 (8):745–51.
12. Sekulic A, Migden MR, Oro AE. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl J Med.* 2012;366:2171–9.
13. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6): 716-28.
14. Ventarola DJ, Silverstein DI. Vismodegib-associated hepatotoxicity: a potential side effect detected in postmarketing surveillance. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):397-8.
15. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, et al. Vismodegib, itraconazole and sonidegib as hedgehog pathway inhibitors and their relative competencies in the treatment of basal cell carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;98:235-41.
16. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, et al. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: A systematic review and pooled analysis of interventional studies. *JAMA Dermatol.* 2016;152:816-24.
17. Alexander J Stratigos , Aleksandar Sekulic , Ketty Peris, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):848-857

GRADE Quesito 11: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata una stadiazione strumentale?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico può essere presa in considerazione una stadiazione strumentale.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Il panel, dopo attenta disamina della letteratura, osserva come manchino completamente studi di confronto in questa tipologia di pazienti tra una stadiazione radiologica ed una valutazione puramente clinica. Inoltre, si evidenzia come la definizione di carcinoma basocellulare localmente avanzato sia di recente introduzione, legata all'identificazione di pazienti in cui il trattamento chirurgico e la radioterapia siano controindicati, non possano essere radicali o siano gravati da esiti funzionali ed estetici non accettabili. Si consideri che in tale definizione di pazienti localmente avanzati sono compresi pazienti con interessamento non più superficiale di malattia, tanto da richiedere una

valutazione radiologica per determinarne l'estensione precisa. Inoltre, l'identificazione di malattia localmente avanzata e/o metastatica può essere prodromica all'utilizzo di una terapia medica, il cui profilo di beneficio clinico deve essere soppesato anche in virtù della eventuale presenza di una ulteriore patologia neoplastica sincrona, che può essere identificata in fase di stadiazione. Infatti, la scelta di effettuare una terapia medica deve essere ponderata su più fattori, poiché tale tipologia di trattamento può essere gravata da importanti effetti collaterali. Uno di questi fattori è la presenza di una eventuale neoplasia sincrona, che porterebbe a spostare la scelta terapeutica verso la malattia dal profilo biologico più aggressivo o spingere alla decisione di non attivare alcun trattamento oncologico attivo in considerazione di prognosi sfavorevoli nel breve tempo. Si consideri poi altresì che, in caso di malattia localmente avanzata con interessamento non solo superficiale di malattia o in caso di malattia metastatica, risulta necessaria una stadiazione radiologica onde permettere una valutazione corretta della efficacia dei trattamenti medici attivati. Tutto ciò considerato, il panel ritiene che una stadiazione iniziale con imaging radiologico a giudizio del curante sia raccomandata in questo setting di pazienti.

Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento

OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

GRADE Quesito 12: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandato un follow-up strumentale?*

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato può essere preso in considerazione un follow up strumentale.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: In considerazione del fatto che tali lesioni si presentano frequentemente dopo una serie di precedenti ulteriori terapie e che hanno una estensione tale per cui occorre una valutazione radiologica basale, il panel, pur in assenza di dati chiari in letteratura ritiene che sia raccomandato anche un follow up strumentale con metodiche radiologiche analoghe a quelle già effettuate in fase di stadiazione e con una tempistica che sarà determinata a giudizio del clinico.

Quando infatti il programma di follow up di tali lesioni segue l'effettuazione di una terapia medica, occorre verificare l'efficacia di tale terapia nel corso del tempo, individuare l'eventuale comparsa di nuove lesioni che possano essere trattate precocemente e identificare eventuali seconde neoplasie metacrone che possano condizionare la prognosi. Poiché non vi sono dati di letteratura che possano suffragare tale raccomandazione e considerando la difficoltà di intraprendere studi che possano portare ad una evidenza forte, riteniamo che

questa sia da considerarsi una raccomandazione con una forza positiva debole.

Implicazioni per le ricerche future: esplorare la possibilità di disegnare studi che possano portare evidenze riguardo queste tipologie di trattamento

OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

COI: nessun conflitto dichiarato

GRADE Quesito 13: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata la terapia con inibitori del pathway di Hedgehog?*

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, un trattamento con un inibitore del pathway di Hedgehog dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione

Nota 1: sia il vismodegib che il sonidegib sono stati registrati per il trattamento delle forme localmente avanzate di carcinoma basocellulare che non sono suscettibili di intervento chirurgico curativo o radioterapia, mentre solo il vismodegib ha ricevuto l'indicazione anche per il trattamento delle forme con metastasi a distanza.

Nota 2: a partire da aprile 2021, sono stati apportati degli aggiornamenti al registro AIFA di sonidegib per consentire il passaggio alla molecola in pazienti pre-trattati con inibitori del pathway di Hedgehog qualora il medico prescrittore ritenesse necessario adottare la schedula a giorni alterni per una migliore gestione delle reazioni avverse.

Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE*

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Gli outcome di beneficio considerati dal panel per esprimere la raccomandazione sono la percentuale di controllo di malattia, il tasso e la durata delle risposte, la sopravvivenza libera da progressione di malattia. La percentuale di eventi avversi di tutti i gradi e di grado 3-5, e la loro durata, sono stati presi in considerazione come outcome di danno, oltre alla perdita di peso ed ai crampi muscolari.

Sono stati individuati tre studi non randomizzati in cui pazienti con carcinoma localmente avanzato o metastatico sono stati trattati con inibitori di hedgehog (vismodegib e sonidegib). Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione soprattutto dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, a fronte di tossicità giudicate come moderate, il bilancio tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce il trattamento sistemico con inibitori di hedgehog rispetto al solo follow-up/best supportive care.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. L'intervento risulta facilmente implementabile e accettabile dagli stakeholders, senza impatto sull'equità di accesso al trattamento.

Implicazioni per le ricerche future: esistono ancora diversi quesiti sul migliore utilizzo di vismodegib nel carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico, qui riassunti:

- durata di eventuali sospensioni del farmaco per migliorare la tollerabilità senza che vi sia un impatto sulla attività
- gestione del farmaco al raggiungimento della risposta completa: sospensione o prosecuzione?
- possibilità di re-challenge del farmaco a successiva progressione
- utilizzo del farmaco in situazioni borderline per chirurgia in setting neoadiuvante
- utilizzo del farmaco in setting adiuvante postchirurgia o radioterapia
- miglior utilizzo del farmaco in pazienti con Sindrome di Gorlin in malattia considerata non operabile

Qualità delle Evidenze: MOLTO BASSA

La qualità delle evidenze è stata considerata molto bassa a causa di una serie di limiti metodologici. Innanzitutto, per il disegno dello studio non in cieco e per la mancanza di una revisione centralizzata della risposta. I risultati pubblicati si riferiscono ad un'analisi ad interim e l'analisi di efficacia non è stata condotta sulla popolazione "intention-to-treat come pianificato, dunque i dati sono considerati imprecisi.

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

- **L'assenza di uno standard terapeutico per il carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico non ha reso possibile la conduzione di studi clinici randomizzati**
- **Nella pratica clinica quotidiana, ad oggi non esiste un'alternativa terapeutica all'utilizzo degli inibitori del pathway di Hedgehog per il trattamento del carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico**

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA

COI: nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: a preplanned interim analysis. *The Lancet Oncology* 2015;16:729-36.
2. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-months update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *American Academy of Dermatology* 2015;72(6):1021-6.
3. Lear JT, Migden MR, Lewis K, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):372-81.



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): MC

Date: 16 June 2017 (aggiornato 2020)

Question 1: Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Sanchez 2016, Cochrane Database of Systematic Review 2016, Issue 7 Art. No.:CD011161

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sun protection	none	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	65/812 (8.0%)	63/809 (7.8%)	RR 1.03 (0.74 to 1.43)	10 more per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Actinic or solar Keratoses at any follow-up time (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	serious ^b	not serious	serious ^a	not serious	none	-/812	-/809	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	10 fewer per 1.000 (from 10 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. It is not clear whether these results are applicable to the wider population

b. Attrition bias due to the high number of lost to follow-up (> 30%)

DOMANDA 1

Dovrebbe un filtro solare vs nessun filtro solare essere utilizzato per popolazione che si espone al sole	
POPULATION:	popolazione che si espone al sole
INTERVENTION:	un filtro solare
COMPARISON:	nessun filtro solare
MAIN OUTCOMES:	BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up; Actinic or solar Keratoses at any follow-up time;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nella revisione sistematica (Sánchez et al. 2016) prodotta dalla Cochrane Library che analizza i dati pubblicati relativi al ruolo della fotoprotezione nella prevenzione del carcinoma baso- e spino-cellulare, gli autori hanno analizzato i database (Cochrane SkinGroup Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, e LILACS) includendo solo i trials clinici randomizzati. Un singolo studio veniva incluso, condotto su un totale di 1621 partecipanti (cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto). I soggetti inclusi erano assegnati a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. Gli outcome definiti dal panel sono l'incidenza di carcinomi basocellulari e l'incidenza di cheratosi solari o attiniche (come marker di danno attinico).</p> <table border="1" data-bbox="577 727 1462 1307"> <thead> <tr> <th data-bbox="577 727 772 970">Esiti</th> <th data-bbox="772 727 873 970">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="873 727 974 970">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="974 727 1064 970">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1064 727 1198 970">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1198 727 1462 970">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="772 826 873 970">Rischio con nessun filtro solare</td> <td data-bbox="873 826 974 970">Rischio con un filtro solare</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="577 970 772 1139">BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up follow up: mediana 4.5 anni</td> <td data-bbox="772 970 873 1139">Popolazione in studio 8 per 100</td> <td data-bbox="873 970 974 1139">8 per 100 (6 a 11)</td> <td data-bbox="974 970 1064 1139">RR 1.03 (0.74 a 1.43)</td> <td data-bbox="1064 970 1198 1139">1621 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1198 970 1462 1139">⊕⊕⊕○ MODERATA^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="577 1139 772 1307">Actinic or solar Keratoses at any follow-up time follow up: mediana 4.5 anni</td> <td data-bbox="772 1139 873 1307">Popolazione in studio 0 per 100</td> <td data-bbox="873 1139 974 1307">0 per 100 (0 a 0)</td> <td data-bbox="974 1139 1064 1307">RR 0.95 (0.75 a 1.20)</td> <td data-bbox="1064 1139 1198 1307">1621 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1198 1139 1462 1307">⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="622 1347 1346 1398">a. It is not clear whether these results are applicable to the wider population</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con nessun filtro solare	Rischio con un filtro solare				BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up follow up: mediana 4.5 anni	Popolazione in studio 8 per 100	8 per 100 (6 a 11)	RR 1.03 (0.74 a 1.43)	1621 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a	Actinic or solar Keratoses at any follow-up time follow up: mediana 4.5 anni	Popolazione in studio 0 per 100	0 per 100 (0 a 0)	RR 0.95 (0.75 a 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																					
	Rischio con nessun filtro solare	Rischio con un filtro solare																								
BCC confirmed clinically or Histopatologically at any follow-up follow up: mediana 4.5 anni	Popolazione in studio 8 per 100	8 per 100 (6 a 11)	RR 1.03 (0.74 a 1.43)	1621 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^a																					
Actinic or solar Keratoses at any follow-up time follow up: mediana 4.5 anni	Popolazione in studio 0 per 100	0 per 100 (0 a 0)	RR 0.95 (0.75 a 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}																					

	b. Attrition bias due to the high number of lost to follow-up (> 30%)	
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessun esito di danno è stato votato dal panel né è stato trovato all'interno delle pubblicazioni considerate	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	La certezza nelle prove è stata giudicata MODERATA per rischio di bias	

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Nonostante lo studio randomizzato considerato non abbia riscontrato effetti statisticamente significativi sugli outcome considerati, il panel ha ritenuto che ci sia un rapporto benefico/danno favorevole al suo impiego (vedi note). L'utilizzo di filtri solari è una procedura che richiede costanti attività di sensibilizzazione della popolazione.	
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know

GIUDIZI							
EFFECTS						ies	kno w
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Variations	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Variations	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know

GIUDIZI							
FEASIBILI TY	No	Probab ly no	Probabl y yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention X	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

Nella popolazione che si espone al sole, l'impiego di filtri solari può essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione.

Question 2: Should Dermoscopy evaluation versus naked-eye evaluation be used to diagnose skin cancer in skin cancer screening and prevention?

Authors: IDS, MC

Date: 11 July 2017 (aggiornato 2020)

Bibliography: Argenziano G. et al "Dermoscopy improves accuracy of primary care physicians to triage lesions suggestive of skin cancer". J Clin Oncol 24(12):1877-1882

Sensitivity	0.66 (95% CI: 0.58 to 0.73) ^{a,b}	Prevalences 6.4%
Specificity	0.72 (95% CI: 0.70 to 0.73) ^a	

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence					Effect per 1.000 patients tested pre-test probability of 6.4%	Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias		
True positives (patients with skin cancer)	1 studies 2522 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious ^c	not serious ^d	not serious	not serious	none	42 (37 to 47)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives (patients incorrectly classified as not having skin cancer)								22 (17 to 27)	
True negatives (patients without skin cancer)	1 studies 2522 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	not serious ^c	not serious ^d	not serious	not serious	none	674 (655 to 683)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives (patients incorrectly classified as having skin cancer)								262 (253 to 281)	

Explanations

a. Inferential calculation of sensibility and specificity

b. Inferential calculation of: Positive predictive value = 0.14, Negative predictive value = 0.97

c. QUADAS-2 tool was used for the study quality assessment. After a recruitment and training period, primary care physicians (PCP) were randomized to evaluate lesions by dermoscopy or by standard clinical evaluation. After the PCPs were assigned to an evaluation arm, consecutive patients asking for screening were considered for inclusion. All patients were re-evaluated by at least two melanoma experts.

d. The study population included a little percentage of melanoma tumors. Primary care physicians were trained by a 1-day training course.

Question 3: Should Reflectance confocal microscopy in association with dermoscopy be used to diagnose doubtful skin lesions in skin cancer diagnosis?

Authors: IDS, MC

Date: 12 July 2017 (aggiornato 2020)

Bibliography: Nelson S.A. et al. "Accuracy and confidence in the clinical diagnosis of basal cell cancer using dermoscopy and reflex confocal microscopy" International Journal of Dermatology 2016, 55, 1351-1356

Witkowski A.M. et al. "Non-invasive diagnosis of pink basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy and reflectance confocal microscopy?" Skin Research and Technology 2016; 22:230-237

Pellecani G. et al. "Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improve diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study" British Journal of Dermatology 2014; 171: 1044-1051

Alarcon I. "Impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the number needed to treat melanoma in doubtful lesions" British Journal of Dermatology 2014; 170: 802-808

Sensitivity	0.84 (95% CI: 0.81 to 0.88) ^a
Specificity	0.48 (95% CI: 0.43 to 0.52) ^a

Prevalences	4.7%
-------------	------

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease quality of evidence						Effect per 1.000 patients tested ^c pre-test probability of 4.7%	Test accuracy QoE
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias			
True positives (patients with doubtful skin lesions)	4 studies 928 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	39 (38 to 41)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
False negatives (patients incorrectly classified as not having doubtful skin lesions)								8 (6 to 9)		
True negatives (patients without doubtful skin lesions)	4 studies 928 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious ^b	not serious	not serious	not serious	none	457 (410 to 496)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
False positives (patients incorrectly classified as having doubtful skin lesions)								496 (457 to 543)		

Explanations

a. Inferential calculation of sensitivity and specificity

b. The risk of bias is, sometimes, unclear in the included studies due to the poor reporting and/or insufficient data

c. Inferential calculation of: PPV 0.59 and NPV 0.76

DOMANDA 4

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

POPOLAZIONE:	soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei BCC
INTERVENTO:	un trattamento di chemioprevenzione
CONFRONTO:	nessun trattamento di chemioprevenzione
ESITI PRINCIPALI:	Incidenza nuove lesioni BCC; Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide; Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti; Incidenza nuove lesioni BCC - retinoidi; Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib; Teratogenesi; Fotosensibilità; Dermatite irritativa; Epatotossicità - Nicotinamide; Nefrotossicità - Nicotinamide
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

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

Effetti desiderabili								
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Varia ○ Non lo so 	Studi inclusi: (1) Nicotinamide (Chen 2015) (2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadokia 2012). (3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990). (4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)							
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with un trattamento di chemioprevenzione					
	Incidenza nuove lesioni BCC	The mean incidenza nuove lesioni BCC was 0	SMD 0.04 lower (0.16 lower to 0.07 higher)	-	626 (8 RCTs)		⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)		⊕⊕○○ LOW ^b	
Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.06 higher (0.02 lower to 0.13 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^b			
Incidenza nuove	The mean incidenza nuove	SMD 0.18 lower	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○			

lesioni BCC - retinoidi	lesioni BCC - retinoidi was 0	(0.47 lower to 0.12 higher)			LOW ^b	
Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib was 0	SMD 0.32 lower (0.57 lower to 0.07 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^b	
	1 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^b	
	1 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
<p>a. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selection bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study</p> <p>b. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only</p> <p>d. Chen 2015</p>						

Effetti indesiderabili							
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi ○ Moderati ○ Piccoli ● Irrilevanti ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Studi inclusi:</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoidi: Quattro studi sono stati inclusi: acitretina vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); retinolo orale vs isotretinoina orale vs placebo (Levine 1997); isotretinoina vs placebo (Tangrea 1992); acitretina vs placebo (Kadokia 2012).</p> <p>(3) Antiossidanti – due studi inclusi: Selenio orale vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)</p>						
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with un trattamento di chemioprevenzione				
	Incidenza nuove lesioni BCC	The mean incidenza nuove lesioni BCC was 0	SMD 0.04 lower (0.16 lower to 0.07 higher)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	Incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^b	
Incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni BCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.06 higher (0.02 lower to 0.13 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^b		
Incidenza nuove	The mean incidenza nuove	SMD 0.18 lower	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○		

lesioni BCC - retinoidi	lesioni BCC - retinoidi was 0	(0.47 lower to 0.12 higher)			LOW ^b	
Incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni BCC - celecoxib was 0	SMD 0.32 lower (0.57 lower to 0.07 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c}	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^b	
	1 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^b	
	1 per 100	0 per 100 (0 to 4)				
<p>a. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selection bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study</p> <p>b. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment</p> <p>c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only</p> <p>d. Chen 2015</p>						

Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata BASSA a causa dell'imprecisione delle stime</p>	
Valori		
C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente non importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 	<p>La valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata non favorire né l'intervento né il confronto.</p>	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.</p>

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

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	Molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Possibile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna importante incertezza o variabilità			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	A favore del confronto	Probabilmente a favore del confronto	Non è favorevole né al confronto né all'intervento	Probabilmente a favore dell'intervento	A favore dell'intervento	Varia	Non so
EQUITA'	Riduce l'equità	Probabilmente riduce l'equità	Probabilmente nessun impatto sull'equità	Probabilmente migliora l'equità	Migliora l'equità	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

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

Author(s): MC

Date: 16 June 2017 (aggiornato 2020)

Question 5: Surgery with ≥ 3 mm margins compared to surgery with < 3 mm margins for resectable basocellular carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Gulleth Y, Plast. Reconstr. Surg. 2010; 126:1222

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery with ≥ 3 mm margins	surgery with < 3 mm margins	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
Recurrence 4 mm vs 3 mm													
37	observational studies	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious	strong association dose response gradient	112 cases 6109 controls 80/ exposed 32/ unexposed	2.6%	RR 1.60 (1.05 to 2.44)	-	15 more per 1.000 (from 1 more to 37 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Recurrence 4 mm vs 2 mm													
37	observational studies	serious ^a	not serious ^b	not serious	not serious	very strong association dose response gradient	129 cases 6074 controls 80/ exposed 49/ unexposed	4.0%	RR 2.40 (1.68 to 3.46)	-	55 more per 1.000 (from 27 more to 97 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Pathological exam accuracy - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cosmetic effects - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Surgical scar - not reported													

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery with ≥ 3 mm margins	surgery with < 3 mm margins	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. We cannot evaluate the risk of bias of the included studies because authors do not report information about that. We decided, anyway, to downgrade for risk of bias due to the non randomized selection of patients (selection bias) given the nature of included studies.

b. We cannot evaluate inconsistency among studies. Information are not provided

DOMANDA 5

Dovrebbe surgery with ≥ 3 mm margins vs surgery with < 3 mm margins essere utilizzato per resectable basocellular carcinoma	
POPULATION:	resectable basocellular carcinoma
INTERVENTION:	surgery with ≥ 3 mm margins
COMPARISON:	surgery with < 3 mm margins
MAIN OUTCOMES:	Recurrence 4 mm vs 3 mm; Recurrence 4 mm vs 2 mm; Pathological exam accuracy; Cosmetic effects; Surgical scar;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	

Desirable Effects									
How substantial are the desirable anticipated effects?									
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't 	know	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	
		Rischio con surgery with <3 mm margins	Rischio con surgery with ≥3 mm margins						
		Recurrence 4 mm vs 3 mm	Moderate	26 per 1.000	41 per 1.000 (27 a 62)	RR 1.60 (1.05 a 2.44)	112 casi 6109 controlli 80/0 esposti 32/0 non esposti (37 studi osservazionali)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^{a,b}	
		Recurrence 4 mm vs 2 mm	High	40 per 1.000	95 per 1.000 (67 a 137)	RR 2.40 (1.68 a 3.46)	129 casi 6074 controlli 80/0 esposti 49/0 non esposti (37 studi osservazionali)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{a,b}	
		Pathological exam accuracy - non riportato	-	-	-	-	-	-	
		Cosmetic effects - non riportato	-	-	-	-	-	-	
Surgical scar - non riportato	-	-	-	-	-	-			

	<p>a. We can not evaluate inconsistency among studies. Information are not provided</p> <p>b. We can not evaluate the risk of bias of the included studies beause authors do not report information about that. We decided, anyway, to downgrade for risk of bias due to the non randomized selection of patients (selection bias) given the nature of included studies.</p>	
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>○ Large</p> <p>○ Moderate</p> <p>○ Small</p> <p>○ Trivial</p> <p>○ Varies</p> <p>● Don't</p> <p style="text-align: right;">know</p>	<p>Nessuno effetto dannoso è stato riportato negli studi.</p>	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza delle prove è stata giudicata MODERATA per rischio di distorsione	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	Nessuna evidenza trovata

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important	Possibly important	Probably not important	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	---



CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con carcinoma basocellulare operabile una escissione con margini maggiori o uguali a 3 mm dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto a margini minori di 3 mm

Setting: inpatients

Bibliography: Loo v.E. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: A randomized clinical trial with 10 years follow-up". European Journal of Cancer (2014) 50, 3011-3020

Mosterd K. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: A prospective randomized controlled trial with 5-years' follow-up". Lancet Oncology 2008; 9:1149-56

Smeets N.W.J. et al. "Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomized controlled trial". Lancet 2004; 364: 1766-72

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs' micrographic surgery	surgical excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
rate of recurrences - Loo E.v. et al. 2014 (follow up: median 10 years)												
1	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^{d,e,f}	none	3/99 (3.0%)	11/102 (10.8%)	RR 0.27 (0.08 to 0.94)	8 fewer per 100 (from 1 fewer to 10 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
rate of complete excision Smeets N.W.J. et al. 2004												
1	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	not serious ^{d,e}	none	77/99 (77.8%) ^g	71/102 (69.6%)	RR 1.12 (0.95 to 1.32)	8 more per 100 (from 3 fewer to 22 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
number of second surgeries												
1	randomised trials	very serious ^b	not serious	serious ^c	not serious	none		25/102 (24.5%) ^h	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008 (follow up: median 5 years) ⁱ												
1	randomised trials	very serious ^{a,b}	not serious	serious ^c	serious ^{d,e,f}	none	8/99 (8.1%)	19/102 (18.6%)	RR 0.43 (0.20 to 0.94)	11 fewer per 100 (from 1 fewer to 15 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Length of intervention - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. Possible performance bias. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment evaluation
- b. We decide to downgrade for attrition bias. Authors stated that "Only 35-40% of all patients completed a 10-years follow-up. In this study, death (unrelated to BCC) occurred in 30-40% of all patients. Another 20% of cases was lost to follow-up because of other reasons."
- c. We decide to downgrade for indirectness due to the tuomor characteristics of recurrent basal-cell carcinomas: the mean tumor diameter in MMS group was 17.89, minor than that in SE group (19.42).
- d. Inferential calculation of RR
- e. The preplanned intention to treat analysis was not performed due to the number of patients (13) that received no treatment after randomization and was excluded from analysis. Authors stated that "a modified intention to treat analysis had to be applied"
- f. We decide to downgrade for imprecision because the optimal information size criterion is not met and the number of events is low
- g. Mean number of Mohs' stages was 2.00 (SD 0.93). 78 (78%) carcinomas were completely excised after two Mohs' stages.
- h. In the SE group, 31 BCC were not completely excised after the first attempt. 25 were re-excised, 5 were treated by MMS and one was treated by photodynamic therapy.
- i. Authors stated that "The most common complication included wound infection, necrosis of grafts or flaps, or a combination of both."

DOMANDA 6

Dovrebbe Mohs' micrographic surgery vs surgical excision essere utilizzato per patients with high risk basal-cell carcinoma

POPULATION:	patients with high risk basal-cell carcinoma
INTERVENTION:	Mohs' micrographic surgery
COMPARISON:	surgical excision
MAIN OUTCOMES:	rate of recurrences - Loo E.v. et al. 2014; rate of complete excision Smeets N.W.J. et al. 2004; number of second surgeries; Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008; Length of

SETTING:	intervention;		
	inpatients		
	PERSPECTIVE:	popolazione	
	BACKGROUND:		
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun	conflitto	dichiarato

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no yes	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con surgical excision</th> <th>Rischio con Mohs' micrographic surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>rate of</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td>RR 0.27</td> <td>201</td> <td>⊕⊕⊕⊕</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con surgical excision	Rischio con Mohs' micrographic surgery	rate of	Popolazione in studio		RR 0.27	201	⊕⊕⊕⊕		
Esiti	Effetto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con surgical excision	Rischio con Mohs' micrographic surgery																
rate of	Popolazione in studio		RR 0.27	201	⊕⊕⊕⊕													

recurrences - Loo E.v. et al. 2014 follow up: mediana 10 anni	11 per 100	3 per (1 a 10)	100	(0.08 a 0.94)	(1 RCT)	MOLTO BASSA ^{a,b,c,d,e,f}
rate of complete excision Smeets N.W.J. et al. 2004	Popolazione in studio			RR 1.12 (0.95 a 1.32)	201 (1 RCT) ^g	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c,d,e}
	70 per 100	78 per (66 a 92) ^g	100			

- a. Possible performance bias. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment evaluation
- b. We decide to downgrade for attrition bias. Authors stated that "Only 35-40% of all patients completed a 10-years follow-up. In this study, death (unrelated to BCC) occurred in 30-40% of all patients. Another 20% of cases was lost to follow-up because of other reasons."
- c. We decide to downgrade for indirectness due to the tomor characteristics of recurrent basal-cell carcinomas: the mean tumor diameter in MMS group was 17.89, minor than that in SE group (19.42).
- d. Inferential calculation of RR
- e. The preplanned intention to treat analysis was not performed due to the number of patients (13) that received no treatment after randomization and was excluded from analysis. Authors stated that "a modifiedintention to treat analysis had to be applied"
- f. We decide to downgrade for imprecision because the optimal information size criterion is not met and the number of events is low
- g. Mean number of Mohs' stages was 2.00 (SD 0.93). 78 (78%) carcinomas were completely excised after two Mohs' stages.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																														
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">N^o dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #d9d9d9;">Commenti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con surgical excision</th> <th style="background-color: #d9d9d9;">Rischio con Mohs' micrographic surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>number of second surgeries</td> <td colspan="2">Popolazione in studio 25 per 100^a 0 per 100 (0 a 0)</td> <td>non stimabile</td> <td>102 (1 RCT)^a</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008 follow up: mediana 5 anni^d</td> <td colspan="2">Popolazione in studio 19 per 100 8 per 100 (4 a 18)</td> <td>RR 0.43 (0.20 a 0.94)^a</td> <td>201 (1 RCT)</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{b,c,e,f,g,h}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Length of intervention - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;"> a. In the SE group, 31 BCC were not completely excised after the first attempt. 25 were re-excised, 5 were treated by MMS and one was treated by photodynamic therapy. b. We decide to downgrade for indirectness due to the tumor characteristics of recurrent basal-cell carcinomas: the mean tumor diameter in MMS group was 17.89, minor than that in SE group (19.42). c. We decide to downgrade for attrition bias. Authors stated that "Only 35-40% of all patients completed a 10-years follow-up. In this study, death (unrelated to BCC) occurred in 30-40% of all patients. Another 20% of cases was lost to follow-up because of other reasons." d. Authors stated that "The most common complication included wound infection, necrosis of grafts or flaps, or a combination of both." </p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con surgical excision	Rischio con Mohs' micrographic surgery	number of second surgeries	Popolazione in studio 25 per 100 ^a 0 per 100 (0 a 0)		non stimabile	102 (1 RCT) ^a	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}		Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008 follow up: mediana 5 anni ^d	Popolazione in studio 19 per 100 8 per 100 (4 a 18)		RR 0.43 (0.20 a 0.94) ^a	201 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,e,f,g,h}		Length of intervention - non riportato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																						
	Rischio con surgical excision	Rischio con Mohs' micrographic surgery																														
number of second surgeries	Popolazione in studio 25 per 100 ^a 0 per 100 (0 a 0)		non stimabile	102 (1 RCT) ^a	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}																											
Complications after treatment - Mosterd K. et al. 2008 follow up: mediana 5 anni ^d	Popolazione in studio 19 per 100 8 per 100 (4 a 18)		RR 0.43 (0.20 a 0.94) ^a	201 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c,e,f,g,h}																											
Length of intervention - non riportato	-	-	-	-	-																											

	<p>e. Inferential calculation of RR</p> <p>f. The preplanned intention to treat analysis was not performed due to the number of patients (13) that received no treatment after randomization and was excluded from analysis. Authors stated that "a modified intention to treat analysis had to be applied"</p> <p>g. We decide to downgrade for imprecision because the optimal information size criterion is not met and the number of events is low</p> <p>h. Possible performance bias. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment evaluation</p>	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	low La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA per imprecisione e rischio di distorsione.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input checked="" type="radio"/> Probably reduced impact <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	richiede equipe di medici multidisciplinare e altamente specializzata
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no yes Nessuna evidenza trovata	richiede equipe di medici multidisciplinare e altamente specializzata

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncert	Possibly import	Probably no import	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

La chirurgia di Mohs può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione rispetto all'escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva

DOMANDA 7

Nei soggetti con carcinoma basocellulare, è raccomandabile l'elettrochemioterapia rispetto alla chirurgia e/o radioterapia?

POPOLAZIONE:	soggetti con BCC
INTERVENTO:	Elettrochemioterapia
CONFRONTO:	chirurgia e/o radioterapia
ESITI PRINCIPALI:	recidive %; Risposte complete; Esiti cicatriziali; dolore; infezioni; OS; Relapse free survival; Soddisfazione del paziente
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema

Il problema è una priorità?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Il carcinoma basocellulare rappresenta la neoplasia cutanea più frequente. L'elettrochemioterapia (ECT) è un trattamento ablative locale che combina la somministrazione di un agente citotossico con l'applicazione locale di un impulso elettrico che aumenta la permeabilità di membrana, aumentando la diffusione intracellulare del farmaco (Esmaeili 2019).	

Effetti desiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	<p>Abbiamo Trovato uno studio clinic randomizzato pubblicato come abstract (Clover 2016) ed uno come protocollo (Euctr, I. (2010) Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma. Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2010-019260-37-ie).</p> <p>Non è stato possibile reperire nessuna ulteriore pubblicazione dello studio di Clover et al.</p> <p>Non abbiamo avuto la possibilità di estrarre dati utili dall'abstract o di valutare il rischio di bias.</p> <p>Nessun altro studio incontrava il PICO</p>	
Effetti indesiderabili		
Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input checked="" type="radio"/> Non lo so 	<p>Abbiamo Trovato uno studio clinic randomizzato pubblicato come abstract (Clover 2016) ed uno come protocollo (Euctr, I. (2010) Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma. Http://www.who.int/trialsearch/trial2.aspx? Trialid=euctr2010-019260-37-ie).</p> <p>Non è stato possibile reperire nessuna ulteriore pubblicazione dello studio di Clover et al.</p> <p>Non abbiamo avuto la possibilità di estrarre dati utili dall'abstract o di valutare il rischio di bias.</p> <p>Nessun altro studio incontrava il PICO</p>	

Qualità delle prove Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ● Nessuno studio incluso 		
Valori C'è incertezza o variabilità su quanto le persone possano considerare importanti gli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o 	Nessuno studio incluso	Il panel ha considerato un grande numero di outcome di danno e di beneficio, inclusa la soddisfazione soggettiva del paziente, per cui non si ritiene che possa esserci incertezza sulla corrispondenza

variabilità o Nessuna importante incertezza o variabilità		degli outcome considerati con quelli considerati di valore dai pazienti.
---	--	--

Bilancio degli effetti

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o È in favore del confronto o Probabilmente è in favore del confronto o Non è in favore né dell'intervento né del confronto o Probabilmente è in favore dell'intervento o È in favore dell'intervento o Varia ● Non lo so 		

Risorse necessarie

Quanto grandi sono le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> o Costi molto elevati o Costi moderati ● Costi e risparmi irrilevanti o Risparmi moderati o Grandi risparmi o Varia o Non so 	<p>Abbiamo trovato uno studio di costo-efficacia (Colombo 2008) che ha analizzato per il SSN i costi e l'efficacia dell'ECT rispetto ai trattamenti convenzionali.</p> <p>Recentemente, l'ECT è entrata nella pratica clinica quotidiana in Italia usando il Cliniporator™ (IGEAsrl, Carpi [MO], Italy).</p> <p>Table 1 Cost of electrochemotherapy</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Costs of all the categories with drugs and electrodes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment A BIm</td> <td>€1,239.33</td> </tr> <tr> <td>Treatment A CDDP</td> <td>€1,229.25</td> </tr> <tr> <td>Treatment B</td> <td>€1,254.02</td> </tr> <tr> <td>Treatment C BIm</td> <td>€1,357.45</td> </tr> <tr> <td>Treatment C CDDP</td> <td>€1,347.37</td> </tr> <tr> <td>Treatment D</td> <td>€1,372.14</td> </tr> <tr> <td>(A) Average cost value of the different therapeutic courses</td> <td>€1,299.93</td> </tr> <tr> <td>Amortization cost of the equipment and maintenance</td> <td>€97.50</td> </tr> <tr> <td>Annual full service</td> <td>€120.00</td> </tr> <tr> <td>(B) Average cost value of amortization and service cost</td> <td>€108.75</td> </tr> <tr> <td>(A+B) Total cost</td> <td>€1,408.68</td> </tr> </tbody> </table> <p>Note: Treatment A (BIm): Local anesthesia, intratumoral administration of bleomycin. Treatment A (CDDP): Local anesthesia, intratumoral administration of cisplatin. Treatment B: Local anesthesia, intravenous administration of bleomycin. Treatment C (BIm): General anesthesia, intratumoral administration of bleomycin. Treatment C (CDDP): General anesthesia, intratumoral administration of cisplatin. Treatment D: General anesthesia, intravenous administration of bleomycin.</p> <p>Table 6 Summary of costs (all treatment alternatives)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Cost</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Radiotherapy</td> <td>€1,124.23</td> <td>Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator</td> </tr> <tr> <td>Electrochemotherapy (ECT)</td> <td>€1,408.68</td> <td>Cost survey data collection</td> </tr> <tr> <td>Interferon-alpha treatment</td> <td>€14,052.98</td> <td>Informatore Farmaceutico 2007</td> </tr> <tr> <td>Hyperthermia+ Chemo+Radio</td> <td>€2,089.96</td> <td>Richting et al 2003; Informatore Farmaceutico, 2007, Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator</td> </tr> <tr> <td>Isolated limb perfusion</td> <td>€18,530.47</td> <td>Cost survey data collection</td> </tr> </tbody> </table>	Costs of all the categories with drugs and electrodes		Treatment A BIm	€1,239.33	Treatment A CDDP	€1,229.25	Treatment B	€1,254.02	Treatment C BIm	€1,357.45	Treatment C CDDP	€1,347.37	Treatment D	€1,372.14	(A) Average cost value of the different therapeutic courses	€1,299.93	Amortization cost of the equipment and maintenance	€97.50	Annual full service	€120.00	(B) Average cost value of amortization and service cost	€108.75	(A+B) Total cost	€1,408.68	Treatment	Cost	Source	Radiotherapy	€1,124.23	Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator	Electrochemotherapy (ECT)	€1,408.68	Cost survey data collection	Interferon-alpha treatment	€14,052.98	Informatore Farmaceutico 2007	Hyperthermia+ Chemo+Radio	€2,089.96	Richting et al 2003; Informatore Farmaceutico, 2007, Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator	Isolated limb perfusion	€18,530.47	Cost survey data collection	
Costs of all the categories with drugs and electrodes																																												
Treatment A BIm	€1,239.33																																											
Treatment A CDDP	€1,229.25																																											
Treatment B	€1,254.02																																											
Treatment C BIm	€1,357.45																																											
Treatment C CDDP	€1,347.37																																											
Treatment D	€1,372.14																																											
(A) Average cost value of the different therapeutic courses	€1,299.93																																											
Amortization cost of the equipment and maintenance	€97.50																																											
Annual full service	€120.00																																											
(B) Average cost value of amortization and service cost	€108.75																																											
(A+B) Total cost	€1,408.68																																											
Treatment	Cost	Source																																										
Radiotherapy	€1,124.23	Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator																																										
Electrochemotherapy (ECT)	€1,408.68	Cost survey data collection																																										
Interferon-alpha treatment	€14,052.98	Informatore Farmaceutico 2007																																										
Hyperthermia+ Chemo+Radio	€2,089.96	Richting et al 2003; Informatore Farmaceutico, 2007, Health Ministry 2006, National Tariff Nomenclator																																										
Isolated limb perfusion	€18,530.47	Cost survey data collection																																										

Qualità delle prove relativamente alle risorse necessarie

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Molto bassa ○ Bassa ● Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>Lo studio incluso non ha confrontato l'ECT con la chirurgia.</p>	
--	---	--

Costo efficacia

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ● Non è in favore né del confronto né dell'intervento ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ○ È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Nessuno studio incluso 	<p>Lo studio costo-efficacia incluso ha confermato il profile favorevole dell'ECT, con un costo di 1.901,50 € per ogni risposta ottenuta.</p>	

Equità

Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ● Probabilmente riduce l'equità ○ Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Ad oggi la metodica non risulta equamente distribuita sul territorio nazionale.</p>
<p>Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>L'intervento risulta probabilmente accettabile dagli stakeholders</p>
<p>Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente si ○ Si ○ Varia ○ Non lo so 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>La tecnica risulta facilmente implementabile in centri di riferimento.</p>

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

L'elettrochemioterapia vs. chirurgia e/o radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in soggetti con BCC

Considerazioni relative ai sottogruppi

La metodica può essere presa in considerazione come alternativa alla chirurgia ed alla radioterapia in casi selezionati di BCC, in particolare nel volto, in sede perioculare e nasale, oppure in caso di numerose lesioni. Vi sono infatti prove crescenti sull'efficacia dell'elettrochemioterapia nel trattamento dei carcinomi basocellulari avanzati e recidivi nella regione testa collo. In particolare, sono segnalati in letteratura ottimi risultati nelle lesioni della cute palpebrale e perioculare, dove la chirurgia potrebbe causare esiti cicatriziali non accettabili dai pazienti (Kis E.G., et al. 2019).

Author(s): MC

Date: 5 July 2017 (aggiornato 2020)

Question 8: Surgery compared to radiotherapy for primary basal cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Avril M.F. BJC 1997;76(1):100-106

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (follow up: mean 41 months)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	11/173 (6.4%)	HR 0.18 (0.06 to 0.56) ^b	5 fewer per 100 (from 3 fewer to 6 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Recurrence %												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	1/174 (0.6%)	8/173 (4.6%)	RR 0.12 (0.02 to 0.98)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Quality of Life - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response % - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cicatricial outcome (follow up: mean 41 months; assessed with: photographs at each follow-up by an independent dermatologist as good cosmetic result)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	137/174 (78.7%)	69/174 (39.7%)	RR 1.97 (1.62 to 2.41)	38 more per 100 (from 25 more to 56 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
Chronic sequelae (follow up: mean 41 months)												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	During the first year after surgery, the main characteristics of scars were deformations and constrictions, which tended to decrease during the follow-up period, but continued to affect 25% and 5% of the patients respectively at 4 years. After radiotherapy, dyspigmentations and telangiectasia developed, involving more than 65% of the patients at 4 years. Radiodystrophy concerned 41% of the patients at 4 years, and 5% of the patients in the radiotherapy group had necrosis that did not occur after contacttherapy. Three ophthalmologic complications were observed: one ectropion after surgery and one cataract and one lachrymal duct stenosis after radiotherapy.		⊕⊕○○ LOW		IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Performance bias due to lack of blinding and because radiologist could decide the type of radiotherapy
- b. Inferential calculation of HR
- c. few events

DOMANDA 8

Dovrebbe surgery vs radiotherapy essere utilizzato per primary basal cell carcinoma	
POPULATION:	primary basal cell carcinoma
INTERVENTION:	surgery
COMPARISON:	radiotherapy
MAIN OUTCOMES:	Time to recurrence; Recurrence %; Quality of Life; Response %; Cicatricial outcome; Chronic sequelae;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	POPOLAZIONE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																																						
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't 	<p style="text-align: center;">know</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th data-bbox="562 464 719 632">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="719 464 949 539">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="949 464 1039 632">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1039 464 1173 632">N^o dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1173 464 1352 632">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1352 464 1473 632">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="719 539 860 632">Rischio con radiotherapy</th> <th data-bbox="860 539 949 632">Rischio con surgery</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="562 632 719 804">Time to recurrence (TTR) follow up: medio 41 mesi</td> <td colspan="2" data-bbox="719 632 949 676">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="949 632 1039 804">HR 0.18 (0.06 a 0.56)^a</td> <td data-bbox="1039 632 1173 804">347 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1173 632 1352 804">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="719 676 860 804">6 per 100</td> <td data-bbox="860 676 949 804">1 per 100 (0 a 4)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 804 719 948">Recurrence %</td> <td colspan="2" data-bbox="719 804 949 849">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="949 804 1039 948">RR 0.12 (0.02 a 0.98)</td> <td data-bbox="1039 804 1173 948">347 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1173 804 1352 948">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="719 849 860 948">5 per 100</td> <td data-bbox="860 849 949 948">1 per 100 (0 a 5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 948 719 1043">Quality of Life - non misurato</td> <td data-bbox="719 948 860 1043">-</td> <td data-bbox="860 948 949 1043">-</td> <td data-bbox="949 948 1039 1043">-</td> <td data-bbox="1039 948 1173 1043">-</td> <td data-bbox="1173 948 1352 1043">-</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 1043 719 1114">Response % - non riportato</td> <td data-bbox="719 1043 860 1114">-</td> <td data-bbox="860 1043 949 1114">-</td> <td data-bbox="949 1043 1039 1114">-</td> <td data-bbox="1039 1043 1173 1114">-</td> <td data-bbox="1173 1043 1352 1114">-</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 1114 719 1402">Cicatricial outcome valutato con: photografs at each follow-up by an independent dermatologist as good cosmetic result</td> <td colspan="2" data-bbox="719 1114 949 1158">Popolazione in studio</td> <td data-bbox="949 1114 1039 1402">RR 1.97 (1.62 a 2.41)</td> <td data-bbox="1039 1114 1173 1402">348 (1 RCT)</td> <td data-bbox="1173 1114 1352 1402">⊕⊕⊕○ MODERATA^b</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="719 1158 860 1402">40 per 100</td> <td data-bbox="860 1158 949 1402">78 per 100 (64 a 96)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con radiotherapy	Rischio con surgery					Time to recurrence (TTR) follow up: medio 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.18 (0.06 a 0.56) ^a	347 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b			6 per 100	1 per 100 (0 a 4)					Recurrence %	Popolazione in studio		RR 0.12 (0.02 a 0.98)	347 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b			5 per 100	1 per 100 (0 a 5)					Quality of Life - non misurato	-	-	-	-	-		Response % - non riportato	-	-	-	-	-		Cicatricial outcome valutato con: photografs at each follow-up by an independent dermatologist as good cosmetic result	Popolazione in studio		RR 1.97 (1.62 a 2.41)	348 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b			40 per 100	78 per 100 (64 a 96)					
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																																																																		
	Rischio con radiotherapy	Rischio con surgery																																																																						
Time to recurrence (TTR) follow up: medio 41 mesi	Popolazione in studio		HR 0.18 (0.06 a 0.56) ^a	347 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b																																																																			
	6 per 100	1 per 100 (0 a 4)																																																																						
Recurrence %	Popolazione in studio		RR 0.12 (0.02 a 0.98)	347 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b																																																																			
	5 per 100	1 per 100 (0 a 5)																																																																						
Quality of Life - non misurato	-	-	-	-	-																																																																			
Response % - non riportato	-	-	-	-	-																																																																			
Cicatricial outcome valutato con: photografs at each follow-up by an independent dermatologist as good cosmetic result	Popolazione in studio		RR 1.97 (1.62 a 2.41)	348 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA ^b																																																																			
	40 per 100	78 per 100 (64 a 96)																																																																						

	<table border="1"> <tr> <td>follow up: medio mesi</td> <td>41</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>a. Inferential calculation of HR b. Performance bias due to lack of blinding and because radiologist could decide the type of radiotherapy</p>	follow up: medio mesi	41							
follow up: medio mesi	41									

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con radiotherapy</th> <th>Rischio con surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronic sequelae follow up: medio 41 mesi</td> <td colspan="2">During the first year after surgery, the main characteristics of scars were deformations and constrictions, which tended to decrease during the follow-up period, but continued to affect 25% and 5% of the patients respectively at 4 years. After radiotherapy, dyspigmentations and telangiectasia developed, involving more than 65% of the patients at 4 years. Radiodystrophy concerned 41% of the patients at 4 years, and 5% of the patients in the radiotherapy group had necrosis that did not occur after contacttherapy. Three ophthalmologic complications were observed: one conjunctivitis after</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ BASSA^{a,b}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con radiotherapy	Rischio con surgery	Chronic sequelae follow up: medio 41 mesi	During the first year after surgery, the main characteristics of scars were deformations and constrictions, which tended to decrease during the follow-up period, but continued to affect 25% and 5% of the patients respectively at 4 years. After radiotherapy, dyspigmentations and telangiectasia developed, involving more than 65% of the patients at 4 years. Radiodystrophy concerned 41% of the patients at 4 years, and 5% of the patients in the radiotherapy group had necrosis that did not occur after contacttherapy. Three ophthalmologic complications were observed: one conjunctivitis after		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}		<p>know</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti								
	Rischio con radiotherapy	Rischio con surgery																
Chronic sequelae follow up: medio 41 mesi	During the first year after surgery, the main characteristics of scars were deformations and constrictions, which tended to decrease during the follow-up period, but continued to affect 25% and 5% of the patients respectively at 4 years. After radiotherapy, dyspigmentations and telangiectasia developed, involving more than 65% of the patients at 4 years. Radiodystrophy concerned 41% of the patients at 4 years, and 5% of the patients in the radiotherapy group had necrosis that did not occur after contacttherapy. Three ophthalmologic complications were observed: one conjunctivitis after		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{a,b}													

	<table border="1" data-bbox="577 272 1462 368"> <tr> <td data-bbox="577 272 994 368">surgery and one cataract and one lachrymal duct stenosis after radiotherapy.</td> <td data-bbox="994 272 1084 368"></td> <td data-bbox="1084 272 1218 368"></td> <td data-bbox="1218 272 1352 368"></td> <td data-bbox="1352 272 1462 368"></td> </tr> </table> <p data-bbox="622 411 1429 485"> a. Performance bias due to lack of blinding and because radiologist could decide the type of radiotherapy b. few events </p>	surgery and one cataract and one lachrymal duct stenosis after radiotherapy.					
surgery and one cataract and one lachrymal duct stenosis after radiotherapy.							
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE					
<p data-bbox="138 758 564 885"> <input type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies </p>	<p data-bbox="577 758 1462 782">La certezza delle prove è stata giudicata MODERATA a causa di un alto rischio di performance bias</p>						
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE					
<p data-bbox="138 1236 564 1364"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability </p>	<p data-bbox="577 1236 1462 1260">Nessuna evidenza trovata</p>						

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced impact <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nessuna evidenza trovata 	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Nessuna evidenza trovata 	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">no yes know</p> <p>Nessuna evidenza trovata</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncert	Possibly import	Probably no import	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	---



CONCLUSIONI

Recommendation

Nei pazienti con carcinoma basocellulare primitivo e operabile, la chirurgia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla radioterapia

Author(s): MC

Date: 7 July 2017 (aggiornato 2020)

Question 9a: Surgery compared to Iniquimod for non recurrent basal-cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Williams H.C., Journal of Investigative Dermatology 2017;137:614-619 - Bath-Hextall 2014, Lancet Oncol 2014; 15:96-105 - Ozolins 2010; Trials 2010, 11:42

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (follow up: 3 years)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^d	none	-/188	-/212	HR 12.50 (3.13 to 50.00)	13 more per 100 (from 3 more to 50 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Recurrence (follow up: 5 years; assessed with: percentage)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	very serious _{d,e}	none	2/177 (1.1%)	11/206 (5.3%)	RR 0.21 (0.05 to 0.94)	4 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of Life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response (follow up: 5 years; assessed with: percentage)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	very serious _{d,f}	none	173/177 (97.7%)	170/206 (82.5%)	RR 1.18 (1.11 to 1.27)	15 more per 100 (from 9 more to 22 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Cicatricial effects (follow up: 3 years; assessed with: All sites; cosmetic appearance of lesion (excellent or good))												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^d	none	32/195 (16.4%)	74/213 (34.7%)	RR 0.47 (0.31 to 0.70)	18 fewer per 100 (from 10 fewer to 24 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Soreness at tumour site)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^e	none	16/229 (7.0%)	24/249 (9.6%)	RR 0.72 (0.39 to 1.33)	3 fewer per 100 (from 3 more to 6 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Bleeding at tumour site)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^e	none	8/229 (3.5%)	21/249 (8.4%)	RR 0.41 (0.19 to 0.92)	5 fewer per 100 (from 1 fewer to 7 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Acute sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Pain at tumour site)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^e	none	17/229 (7.4%)	12/249 (4.8%)	RR 1.54 (0.75 to 3.15)	26 more per 1.000 (from 12 fewer to 104 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Chronic sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Heart attack or heart failure)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^e	none	4/229 (1.7%)	3/249 (1.2%)	RR 1.45 (0.33 to 6.41)	1 more per 100 (from 1 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Overall Toxicities (follow up: 3 years)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	not serious	none	208/229 (90.8%)	242/254 (95.3%)	RR 0.96 (0.90 to 1.02)	4 fewer per 100 (from 10 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Iniquimod	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Acte sequelae (follow up: 3 years; assessed with: Swelling at tumour site)												
1	randomised trials	serious _{a,b,c}	not serious	not serious	serious ^e	none	19/229 (8.3%)	10/249 (4.0%)	RR 2.07 (0.98 to 4.35)	43 more per 1.000 (from 1 fewer to 135 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- Attrition bias. 31 (12%) participants in the imiquimod group and 41 (17%) in the surgery group were lost to follow-up
- Possible performance bias
- We decided not to downgrade for detection bias because author stated "Masking of outcome assessors was only partly possible because surgery left a visible scar".
- Analysis performed on a modified ITT (24% less than the randomized sample)
- small number of events
- Non inferiority not met

DOMANDA 9A

SURGERY COMPARED TO INIQUIMOD FOR NON RECURRENT BASAL-CELL CARCINOMA	
POPULATION:	patients with primary and non recurrent BCC
INTERVENTION:	Surgery
COMPARISON:	iniquimod
MAIN OUTCOMES:	Time to recurrence; Recurrence;; Quality of life; Response; Cicatricial effects ; Acute sequelae; Chroni sequeleae; Overall toxicities;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No <p style="text-align: right;">included studies</p>	<p style="text-align: right;">low</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di imprecisione e rischio di distorsione</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced impact <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	Nessuna evidenza trovata

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncert	Possibly import	Probably no import	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia di può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla iniquimod

Author(s): MC

Date: 5 July 2017 (aggiornato 2020)

Question Q9c: Surgery compared to Photodynamic therapy for non recurrent basal-cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Wang 2014, Photodermatolo photoimmunol Photomed 2015; 31:44-53 - Zou 2016, Journal of Cosmetic Dermatology, 15, 374-382

Quality assessment							N° of patients		Effect		Quality	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Time to recurrence (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Recurrence (Wang 2014) (follow up: median 5 years; assessed with: percentage)												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	4/137 (2.9%)	25/126 (19.8%)	RR (0.06 to 0.45)	0.16 fewer per 1.000 (from 109 fewer to 187 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Recurrence at 5 years (follow up: range 3 months to 5 years; assessed with: percentage)												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	serious ^c	none	4/140 (2.9%)	32/136 (23.5%)	RR (0.04 to 0.33)	0.12 fewer per 1.000 (from 158 fewer to 226 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Quality of Life (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of Life (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Response (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Response at 5 years (Zou 2016) (follow up: range 3 months to 5 years; assessed with: complete response rate)												
2	randomised trials	serious ^{a,b}	serious ^d	not serious	serious ^e	none	103/140 (73.6%)	78/136 (57.4%)	RR 1.27 (0.97 to 1.64)	155 more per 1.000 (from 17 fewer to 367 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Cicatricial effects (Wang 2014) (follow up: median 5 years; assessed with: cosmetic appearance of lesion (excellent or good))												
4	randomised trials	very serious ^{a,b,f}	not serious ^g	not serious	not serious	none	269/273 (98.5%)	257/282 (91.1%)	RR 0.93 (0.89 to 0.98)	64 fewer per 1.000 (from 18 fewer to 100 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Cicatricial effects (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Acute sequelae (Wang 2014) (follow up: median 3 years; assessed with: Itching at tumour site)												
4	randomised trials	serious ^{a,b}	not serious	not serious	not serious	none	The adverse events in the PDT group included local pain, burning or stinging sensation during irradiation, crusting, erythema, bleeding, and itching. Most of the adverse events were transient and manageable local reaction and mild to moderate intensity				⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Acute sequelae (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Chronic sequelae (Wang 2014) - not reported												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	Photodynamic therapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Chronic sequelae (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall Toxicities (Wang 2014) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall toxicities (Zou 2016) - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Explanations

- a. Possible performance bias
- b. We decided to downgrade for detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment assignment.
- c. small number of events
- d. I-squared=56%
- e. Wide confidence interval: It includes the non-effect and an appreciable benefit
- f. In Borroeta et al. BCC lesion in surgery group were included without a priori diagnostic biopsy, and it could be argued that the study design was biased in favour of a better response to PDT
- g. I-squared=19%

DOMANDA 9C

Surgery compared to Photodynamic therapy for non recurrent basal-cell carcinoma

POPULATION:	patients with primary and non recurrent BCC
INTERVENTION:	Surgery
COMPARISON:	Photodynamic therapy
MAIN OUTCOMES:	Time to recurrence; Recurrence;; Quality of life; Response; Cicatricial effects ; Acute sequelae; Chronic sequelae; Overall toxicities;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		

Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	vedi evidence profile	
Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	vedi evidence profile	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No <p style="text-align: right;">included studies</p>	<p style="text-align: right;">low</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di eterogeneità e rischio di distorsione</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced impact ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	Nessuna evidenza trovata

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertain	Possibly important	Probably no important	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
--	--	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia di può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla terapia fotodinamica

Author(s): IDS, MC

Date: 17 July 2017 (aggiornato 2020)

Question 9d: Surgery compared to cryosurgery in patients with primary and resectable BCC

Setting: outpatients

Bibliography: Thissen M.R.T.M. et al. "Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck" *Dermatologic surgery*; 26(8): 759-764

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	cryosurgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Time to recurrence - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of recurrence (follow up: median 12 months) ^a												
1	randomised trials	serious ^{b,c}	not serious	not serious ^d	serious ^e	none	0/48 (0.0%)	3/48 (6.3%)	RR 0.170 (0.009 to 3.230)	5 fewer per 100 (from 6 fewer to 14 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Histologic examinations performed												
1	randomised trials	not serious ^b	not serious	not serious ^d	not serious	none	An inclusion criterion for study entry was the histopathologically proven BCC. In the surgery arm, all patients performed a standard histologic examination. There was a lack of information for the cryosurgery arm			⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL	
Quality of life - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of responses - not measured												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Cicatricial effects - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of acute sequelae - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of chronic sequelae - not reported												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	cryosurgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Overall toxicities - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. This was not a study outcome
- b. Unclear risk of selection bias and allocation concealment
- c. Risk of detection bias because outcome assessors were not blinded to the treatment evaluation
- d. The study population included only head and neck basal cell carcinomas e. small number of events

DOMANDA 9D

Dovrebbe Surgery vs cryosurgery essere utilizzato per patients with primary and resectable BCC	
POPULATION:	patients with primary and resectable BCC
INTERVENTION:	Surgery
COMPARISON:	cryosurgery
MAIN OUTCOMES:	Time to recurrence; Rate of recurrence; Histologic examinations performed; Quality of life; Rate of responses; Cicatricial effects ; Rate of acute sequelae; Rate of chroni sequeleae; Overall toxicities;
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																			
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">N^o dei partecipanti (studi)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con cryosurgery</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con Surgery</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Time to recurrence - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Rate of recurrence follow up: mediana 12 mesi^a</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 0.170 (0.009 a 3.230)</td> <td rowspan="2">96 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ BASSA^{b,c,d,e}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>6 per 100</td> <td>1 per 100 (0 a 20)</td> </tr> <tr> <td>Histologic examinations performed</td> <td colspan="2">An inclusion criterion for study entry was the histopathologically proven BCC. In the surgery arm, all patients performed a standard histologic examination. There was a lack of information for the cryosurgery arm</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕⊕ ALTA^{b,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Quality of life - non misurato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Rate of responses - non misurato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-left: 20px;">a. This was not a study outcome b. The study population included only head and neck basal cell carcinomas c. small number of events</p>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con cryosurgery	Rischio con Surgery					Time to recurrence - non riportato	-	-	-	-	-		Rate of recurrence follow up: mediana 12 mesi ^a	Popolazione in studio		RR 0.170 (0.009 a 3.230)	96 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c,d,e}		6 per 100	1 per 100 (0 a 20)	Histologic examinations performed	An inclusion criterion for study entry was the histopathologically proven BCC. In the surgery arm, all patients performed a standard histologic examination. There was a lack of information for the cryosurgery arm		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{b,d}		Quality of life - non misurato	-	-	-	-	-		Rate of responses - non misurato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N ^o dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																															
	Rischio con cryosurgery	Rischio con Surgery																																																			
Time to recurrence - non riportato	-	-	-	-	-																																																
Rate of recurrence follow up: mediana 12 mesi ^a	Popolazione in studio		RR 0.170 (0.009 a 3.230)	96 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA ^{b,c,d,e}																																																
	6 per 100	1 per 100 (0 a 20)																																																			
Histologic examinations performed	An inclusion criterion for study entry was the histopathologically proven BCC. In the surgery arm, all patients performed a standard histologic examination. There was a lack of information for the cryosurgery arm		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^{b,d}																																																
Quality of life - non misurato	-	-	-	-	-																																																
Rate of responses - non misurato	-	-	-	-	-																																																

- d. Unclear risk of selection bias and allocation concealment
e. Risk of detection bias because outcome assessors were not blinded to treatment evaluation

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't <p style="text-align: center;">know</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="562 627 723 794" rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2" data-bbox="723 627 981 699">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th data-bbox="981 627 1081 794" rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th data-bbox="1081 627 1223 794" rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th data-bbox="1223 627 1350 794" rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th data-bbox="1350 627 1473 794" rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th data-bbox="723 699 871 794">Rischio con cryosurgery</th> <th data-bbox="871 699 981 794">Rischio con Surgery</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="562 802 723 890">Cicatrical effects - non riportato</td> <td data-bbox="723 802 871 890" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="871 802 981 890" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="981 802 1081 890" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1081 802 1223 890" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1223 802 1350 890" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1350 802 1473 890"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 898 723 986">Rate of acute sequelae - non riportato</td> <td data-bbox="723 898 871 986" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="871 898 981 986" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="981 898 1081 986" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1081 898 1223 986" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1223 898 1350 986" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1350 898 1473 986"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 994 723 1082">Rate of chroni sequeleae - non riportato</td> <td data-bbox="723 994 871 1082" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="871 994 981 1082" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="981 994 1081 1082" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1081 994 1223 1082" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1223 994 1350 1082" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1350 994 1473 1082"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="562 1090 723 1177">Overall toxicities - non riportato</td> <td data-bbox="723 1090 871 1177" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="871 1090 981 1177" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="981 1090 1081 1177" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1081 1090 1223 1177" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1223 1090 1350 1177" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1350 1090 1473 1177"></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con cryosurgery	Rischio con Surgery	Cicatrical effects - non riportato	-	-	-	-	-		Rate of acute sequelae - non riportato	-	-	-	-	-		Rate of chroni sequeleae - non riportato	-	-	-	-	-		Overall toxicities - non riportato	-	-	-	-	-		
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																													
	Rischio con cryosurgery	Rischio con Surgery																																					
Cicatrical effects - non riportato	-	-	-	-	-																																		
Rate of acute sequelae - non riportato	-	-	-	-	-																																		
Rate of chroni sequeleae - non riportato	-	-	-	-	-																																		
Overall toxicities - non riportato	-	-	-	-	-																																		

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Very <input checked="" type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No <p style="text-align: right;">included studies</p>	<p>low</p> <p>La certezza delle prove è stata giudicata BASSA a causa di indirectness, imprecisione e rischio di distorsione</p>	
Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input checked="" type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced impact <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">no yes know</p> <p>Nessuna evidenza trovata</p>	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncert	Possibly import	Probably no import	No important			

GIUDIZI							
	ainty or variability	ant uncertainty or variability	ant uncertainty or variability	uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Variations	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Variations	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Variations	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
--	---	---	---



CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile la chirurgia di dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla crioscissione

Author(s): IDS, MC

Date: 25 July 2017 (aggiornato 2020)

Question 10: Radiotherapy compared to re-excision in patients with incompletely excised basal cell carcinomas

Setting: outpatients

Bibliography: Liu F.F. et al. "A management approach to incompletely excised basal cell carcinomas of skin". Int J Radiation oncology Biol. Phys. 1991; 20: 423-428

Wilson A.W. "Surgical management of incompletely excised basal cell carcinomas of the head and neck" 2004; 42: 311-314

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy	re-excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Rate of relapses - Liu F.F. et al. (follow up: median 32 months)												
1	observational studies	not serious	not serious	very serious ^a	not serious	publication bias strongly suspected ^b	11/120 (9.2%)	40/67 (59.7%)	RR 0.15 (0.08 to 0.28)	51 fewer per 100 (from 43 fewer to 55 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Rate of relapses - Wilson A.W. et al.												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious ^c	not serious	publication bias strongly suspected ^b	0/84 (0.0%)	0/11 (0.0%)	not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Relapse Free survival - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Relapse free survival - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of life - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of chronic sequelae - Liu F.F. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of chronic sequelae - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Rate of acute sequelae - Liu F.F. et al - not reported												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy	re-excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Rate of acute sequelae - Wilson A.W. et al. - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- We decide to downgrade two levels for indirectness due to the different comparison of the study. Showed results are referred to radiation (119 patients) or surgery (1 patient) versus observation (67 patients)
- We decide to downgrade the quality of all outcomes for publication bias. Four studies were considered eligible from the systematic review of the literature, but we did not found the full texts
- The study population included only Head and neck basal cell carcinomas

DOMANDA 10

Radiotherapy compared to re-excision for incomplete excision of basal-cell carcinoma

POPULATION: patients with primary and non recurrent BCC

INTERVENTION: Radiotherapy

COMPARISON:	Re-excision
MAIN OUTCOMES:	Rate of relapse; Relapse free survival;; Quality of life; rate of Acute sequelae; Rate of Chronic sequelae
SETTING:	outpatients
PERSPECTIVE:	popolazione
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	no yes know	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> <input checked="" type="radio"/> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't	Small Moderate know vedi evidence profile	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		<p>Nonostante una riduzione nel tasso di ricadute e a fronte della non reperibilità di dati rispetto agli altri esiti prioritizzati, il panel non si esprime probabilmente a sfavore dell'intervento</p>
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably no reduced impact ● Probably no increased impact ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">yes</p> <p style="text-align: right;">know</p>		
Feasibility			
Is the intervention feasible to implement?			
GIUDIZI		RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably <input checked="" type="radio"/> Probably <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't 	<p style="text-align: right;">no</p> <p style="text-align: right;">yes</p> <p style="text-align: right;">know</p>	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI								
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes				Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large				Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial				Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High					No included studies

GIUDIZI							
							ies
VALUES	Import ant uncert ainty or variabi lity	Possibl y import ant uncert ainty or variabil ity	Probab ly no import ant uncert ainty or variabil ity	No import ant uncerta inty or variabil ity			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the compa rison	Probab ly favors the compa rison	Does not favor either the interve ntion or the compa rison	Probabl y favors the interve ntion	Favors the interve ntion	V ar ie s	Don 't kno w
EQUITY	Reduc ed	Probab ly reduce d	Probab ly no impact	Probabl y increas ed	Increas ed	V ar ie s	Don 't kno w
ACCEPTA BILITY	No	Probab ly no	Probab ly yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w
FEASIBILI TY	No	Probab ly no	Probab ly yes	Yes		V ar ie s	Don 't kno w

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
--	---	--	--

CONCLUSIONI

Recommendation

In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, la radioterapia non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla re-escissione

DOMANDA 13

Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata la terapia con inibitori del pathway di Hedgehog?

POPOLAZIONE:	Pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico
INTERVENTO:	Inibitori del pathway di Hedgehog
CONFRONTO:	
ESITI PRINCIPALI:	Disease control rate - Lear et al. 2018; Disease control rate - Basset-Seguin N. et al. ; Disease control rate - Sekulic A. et al. 2015; Response rate - Lear et al. 2018; Response rate - Basset-Seguin N. et al. ; Response rate - Sekulic et al. 2015; Duration of response - Lear et al. 2018; Duration of response - Basset-Seguin N et al.; Duration of response - Sekulic et al. 2015; Overall survival - Lear et al. 2018; Overall survival - Basset-Seguin N. et al.; Overall survival - Sekulic et al. 2015; Quality of life - Lear 2018; Quality of life - Basset-Seguin N. et al. ; Quality of life - Sekulic et al. 2015; Progression free survival - Lear et al. 2018; Progression free survival - Basset-Seguin N. et al.; Progression free survival - Sekulic A. et al. 2015; Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018; Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegeb for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al.; Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegeb for 12 months or longer - Basset-Seguin N. et al.; Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015; Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018; Rate of all grades adverse events in patients given vismotegeb for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al.; Rate of all grades adverse events in patients given vismotegeb for 12 months or longer - Basset-Seguin N. et al.; Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015; Duration of AEs - Lear et al. 2018; Duration of AEs - Basset-Seguin N. et al.; Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015; Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018; Weight loss grade > 1 - Basset-Seguin N. et al.; Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015; Muscle spasms - Lear et al. 2018; Muscle spasms - Basset-Seguin N. et al. ; Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015
SETTING:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI DI INTERESSE:	

VALUTAZIONE

Problema																								
Il problema è una priorità?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>I pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato o metastatico hanno sempre avuto opzioni terapeutiche limitate. Recentemente, gli inibitori del pathway di Hedgehog sono stati sviluppati per bloccare la proliferazione cellulare sostenuta dal medesimo pathway nella maggior parte dei carcinomi basocellulari. Gli inibitori del pathway di Hedgehog hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato e metastatico (Lear 2018).</p>																							
Effetti desiderabili																								
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?																								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																		
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Impact</th> <th>Nº of participants (studies)</th> <th>Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months</td> <td>Study population</td> <td></td> <td>not estimable</td> <td>66 (1 observational study)</td> <td>⊕⊕⊕○ MODERATE^{a,b}</td> </tr> <tr> <td></td> <td>0 per 1.000</td> <td>0 per 1.000 (0 to 0)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)			Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)								<p>Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione soprattutto dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, l'impatto del trattamento sugli outcome desiderabili è stato giudicato ampio.</p>
Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)																					
Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}																			
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)																						

Disease control rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Low		not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Disease control rate - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 12 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Response rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Response rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Study population		not estimable	482 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Response rate - Sekulic et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Duration of response - Lear et al. 2018 assessed with: median time 26.1 months follow up: 30 months	Low		not estimable	66 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			

Duration of response - Basset-Seguin N et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of response - Sekulic et al. 2015 assessed with: median time of 7.6 months follow up: median 22.4 months	Low		not estimable	96 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Sekulic et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Quality of life - Lear 2018 assessed with: physical functioning follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,f}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Quality of life - Basset-Seguin N. et al. -	-	-	-	-	-	

not reported						
Quality of life - Sekulic et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Progression free survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Progression free survival - Sekulic A. et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismoteigib for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	314 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

	Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Adverse events (AEs), regardless of causality, reported in ≥20% of all patients treated with sonidegib		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}
	Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguín N. et al. follow up: median 12 months	Study population		not estimable	314 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}
0 per 1.000		0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

Duration of AEs - Lear et al. 2018 - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of AEs - Basset-Seguin N. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	
Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Muscle spasms - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td data-bbox="450 272 833 352">Muscle spasms - Basset-Seguin N. et al.</td> <td colspan="2" data-bbox="833 272 1249 352">Study population</td> <td data-bbox="1249 272 1397 352">not estimable</td> <td data-bbox="1397 272 1559 352">499 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1559 272 1718 352">⊕⊕○○ LOW^{d,e,g}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 352 833 459"></td> <td data-bbox="833 352 1001 459">0 per 1.000</td> <td data-bbox="1001 352 1249 459">0 per 1.000 (0 to 0)</td> <td data-bbox="1249 352 1397 459"></td> <td data-bbox="1397 352 1559 459"></td> <td data-bbox="1559 352 1718 459"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 459 833 544">Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months</td> <td colspan="2" data-bbox="833 459 1249 544">Study population</td> <td data-bbox="1249 459 1397 544">not estimable</td> <td data-bbox="1397 459 1559 544">104 (1 observational study)</td> <td data-bbox="1559 459 1718 544">⊕○○○ VERY LOW^{a,b}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 544 833 651"></td> <td data-bbox="833 544 1001 651">0 per 1.000</td> <td data-bbox="1001 544 1249 651">0 per 1.000 (0 to 0)</td> <td data-bbox="1249 544 1397 651"></td> <td data-bbox="1397 544 1559 651"></td> <td data-bbox="1559 544 1718 651"></td> </tr> </tbody> </table>	Muscle spasms - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e,g}		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Muscle spasms - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e,g}																					
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)																								
Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}																					
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)																								
<p>a. Results referred to an independent review</p> <p>b. We decided to downgrade for imprecision because the optimal information size is not met</p> <p>c. We decided to downgrade for risk of bias due to the open-label nature of the study. No central review was performed</p> <p>d. We decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias because authors stated that "This study was designed by the investigator and representatives of the funder. Funder representatives participated in study design, study steering committee meetings, gathering, analysis or interpretation of the data, writing the report, and had access to the raw data".</p> <p>e. Although results referred to an interim analysis we decided to not downgrade for imprecision because OIS met</p> <p>f. Self-reported questionnaire</p> <p>g. Self-reported AEs</p>																										
<h3>Effetti indesiderabili</h3> <p>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>																										
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandi <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="450 1082 833 1225">Outcomes</th> <th data-bbox="833 1082 1001 1225">Impact</th> <th data-bbox="1001 1082 1249 1225">Nº of participants (studies)</th> <th data-bbox="1249 1082 1397 1225">Certainty of the evidence (GRADE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="450 1225 833 1305">Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months</td> <td colspan="2" data-bbox="833 1225 1249 1305">Study population</td> <td data-bbox="1249 1225 1397 1305">not estimable</td> </tr> <tr> <td data-bbox="450 1305 833 1417"></td> <td data-bbox="833 1305 1001 1417">0 per 1.000</td> <td data-bbox="1001 1305 1249 1417">0 per 1.000 (0 to 0)</td> <td data-bbox="1249 1305 1397 1417"></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)						<p>Data la natura degli studi senza un braccio di controllo, non è stato possibile stimare l'effetto relativo ed assoluto del trattamento sui vari outcome. Tuttavia, in considerazione dell'alta incidenza di effetti collaterali, anche se generalmente di grado lieve o moderato (grado 1 e 2), l'impatto del trattamento sugli outcome indesiderabili è stato giudicato</p>								
Outcomes	Impact	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)																							
Disease control rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable																							
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)																								

	Disease control rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Low	not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	moderato.
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Disease control rate - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 12 months	Study population	not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Response rate - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population	not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Response rate - Basset-Seguin N. et al. follow up: median 12 months	Study population	not estimable	482 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Response rate - Sekulic et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population	not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Duration of response - Lear et al. 2018 assessed with: median time 26.1 months follow up: 30 months	Low	not estimable	66 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}		
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

Duration of response - Basset-Seguin N et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of response - Sekulic et al. 2015 assessed with: median time of 7.6 months follow up: median 22.4 months	Low		not estimable	96 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Overall survival - Sekulic et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Quality of life - Lear 2018 assessed with: physical functioning follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,f}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Quality of life - Basset-Seguin N. et al. -	-	-	-	-	-	

not reported						
Quality of life - Sekulic et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival - Lear et al. 2018 assessed with: number of events follow up: 30 months	Study population		not estimable	66 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Progression free survival - Basset-Seguin N. et al. assessed with: number of events follow up: median 12 months	Study population		not estimable	482 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Progression free survival - Sekulic A. et al. 2015 assessed with: number of events follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	96 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of grade 3-5 adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismoteigib for less than 12 months - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	314 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

	Rate of grade 3-5 adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Rate of grade 3-5 adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
		0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
	Rate of all grades adverse events - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Adverse events (AEs), regardless of causality, reported in ≥20% of all patients treated with sonidegib		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}
	Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for less than 12 months - Basset-Seguín N. et al. follow up: median 12 months	Study population		not estimable	314 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{c,d,e}
0 per 1.000		0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of all grades adverse events in patients given vismotegib for 12 months or longer - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	185 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,d,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Rate of all grades adverse events - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

Duration of AEs - Lear et al. 2018 - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of AEs - Basset-Seguin N. et al. - not reported	-	-	-	-	-	
Duration of AEs - Sekulic A. et al. 2015 - not reported	-	-	-	-	-	
Weight loss grade > 1- Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Basset-Seguin N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{d,e,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Weight loss grade > 1 - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				
Muscle spasms - Lear et al. 2018 follow up: 30 months	Study population		not estimable	79 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,g}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)				

Muscle spasms - Basset-Seguín N. et al.	Study population		not estimable	499 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW ^{d,e,g}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
Muscle spasm - Sekulic A. et al. 2015 follow up: median 22.4 months	Study population		not estimable	104 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)			
<p>a. Results referred to an independent review</p> <p>b. We decided to downgrade for imprecision because the optimal information size is not met</p> <p>c. We decided to downgrade for risk of bias due to the open-label nature of the study. No central review was performed</p> <p>d. We decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias because authors stated that "This study was designed by the investigator and representatives of the funder. Funder representatives participated in study design, study steering committee meetings, gathering, analysis or interpretation of the data, writing the report, and had access to the raw data".</p> <p>e. Although results referred to an interim analysis we decided to not downgrade for imprecision because OIS met</p> <p>f. Self-reported questionnaire</p> <p>g. Self-reported AEs</p>					
Qualità delle prove					
Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?					
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Bassa ○ Moderata ○ Alta ○ Nessuno studio incluso 	<p>La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA a causa del rischio di bias e dell'imprecisione di alcune stime</p>	<p>Il principale motivo per cui la qualità delle evidenze è stata giudicata molto bassa è l'assenza di studi randomizzati che rispondano al quesito. Tuttavia, occorre sottolineare che lo studio non randomizzato era l'unico disegno di studio possibile in quanto non esiste un trattamento sistemico alternativo considerato uno standard terapeutico nel setting considerato.</p>
--	--	--

Valori

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Importante incertezza o variabilità ○ Possibile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente non importante incertezza o variabilità ○ Nessuna importante incertezza o variabilità 	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	<p>Il panel ha considerato un grande numero di outcome di beneficio e di danno che verosimilmente comprendono gli outcome considerati importanti da parte dei pazienti</p>

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ È in favore del confronto ○ Probabilmente è in favore del confronto ○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto ○ Probabilmente è in favore dell'intervento ● È in favore dell'intervento ○ Varia ○ Non lo so 		<p>Il bilancio tra outcomes desiderabili e non desiderabili favorisce l'intervento soprattutto in considerazione dell'alto tasso di risposte e di controllo di malattia, a fronte di tossicità giudicate come moderate.</p>
Equità		
Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Riduce l'equità ○ Probabilmente riduce l'equità ● Probabilmente nessun impatto ○ Probabilmente aumenta l'equità ○ Aumenta l'equità ○ Varia ○ Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	<p>L'intervento risulta facilmente implementabile e accettabile dagli stakeholders, senza impatto sull'equità di accesso al trattamento.</p>

Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 	Nessuna evidenza trovata	Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati.
Fattibilità È fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non lo so 		L'intervento risulta facilmente implementabile e accettabile dagli stakeholders

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Un trattamento con anti-hedgehog dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti con BCC localmente avanzato o metastatico



Appendice 2: Flow di selezione degli studi



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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((("Sunscreening Agents"[Mesh]) OR "sunscreen spf" OR "Sunscreen SPF 30" OR "Sunscreen SPF 40" OR "Sunscreen SPF 50" OR sunblock* OR 'sun tan lotion' OR suntan lotion* OR sun screen* OR sunburn cream* OR sun cream* OR block out OR sunscreen*OR suncream OR sunblock OR "suncream emulsion" OR "high sun protection factors (SPF)" AND (((((((("Ultraviolet Rays"[Mesh]) OR "ultraviolet radiation" OR "uvr" OR "ultraviolet radiation UVR" AND (excessive OR exposure OR Prolonged))))))

Records: 701

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

#1 'sunscreen'/exp/mj

#2 (((((((('sunscreen spf' OR 'sunscreen spf 30or' OR 'sunscreen spf 40' OR 'sunscreen spf 50' OR sunblock* OR sun) AND tan AND lotion* OR suntan) AND lotion* OR sun) AND screen* OR sunburn) AND cream* OR sun) AND cream* OR block) AND out OR sunscreen*or) AND suncream OR sunblock OR 'suncream emulsion' OR 'high sun protection factors (spf)':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'ultraviolet radiation'/exp/mj

#5 (('ultraviolet radiation' OR 'uvr' OR 'ultraviolet radiation uvr') NEAR/4 (excessive OR exposure OR prolonged)):ti,ab

#6 #4 OR #5

#8 #3 AND #6

Records: 698

Cochrane Library: 6 results

selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

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

Records: 730

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

#1 'skin tumor'/exp/mj OR 'melanoma'/exp/mj OR 'pigmented nevus'/exp/mj

#2 'skin neoplasms' OR melanoma OR nevus OR 'skin lesions' OR 'atypical nevus' OR 'early melanoma' OR 'pigmented lesions':ti,ab

#3 #10 OR #11

#4 'differential diagnosis'/exp/mj

#5 'digital dermoscopy' OR dermoscopy:de,ti,ab

#6 #3 AND #4 AND #5

Records: 385

selezionati 1 record

Q3: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile l'utilizzo della microscopia confocale rispetto alla sola dermoscopia

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((("Melanoma/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Melanoma/pathology"[Mesh])) OR ("Nevus, Pigmented/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Nevus, Pigmented/pathology"[Mesh])) OR (((("Skin Neoplasms/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Skin Neoplasms/pathology"[Mesh])) OR ((("skin neoplasms"[Title/Abstract] OR melanoma[Title/Abstract] OR nevus[Title/Abstract] OR "skin lesions"[Title/Abstract] OR "atypical nevus"[Title/Abstract] OR "early melanoma"[Title/Abstract])) OR pigmented lesions[Title/Abstract]) AND (((("Diagnosis, Differential"[Mesh] AND (((("Dermoscopy"[Mesh] OR "Microscopy, Confocal"[Mesh:noexp]) OR (dermoscopy OR "digital dermoscopy" OR "Confocal microscopy" OR "confocal laser scanning microscopy (CLSM)"))

Records: 1003

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

#1 'melanoma'/exp/mj OR 'pigmented nevus'/exp/mj OR 'skin tumor'/exp/mj
#2 ('skin neoplasms' OR melanoma OR nevus OR 'skin lesions' OR 'atypical nevus' OR 'early melanoma' OR pigmented) AND lesions:ti,ab
#3 'epiluminescence microscopy'/exp/mj OR 'confocal microscopy'/exp/mj
#4 dermoscopy OR 'digital dermoscopy' OR 'confocal microscopy' OR 'confocal laser scanning microscopy (clsm)':ti,ab
#5 (#1 OR #2) AND (#3 OR #4)

Records: 372

selezionati 4 records

Q4: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma basocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2019)

((((((("Carcinoma, Basal Cell/prevention and control"[Mesh])) OR (((("basal cell carcinoma*" [Title/Abstract] OR ("nodular BCC"[Title/Abstract] OR "naevoid BCC"[Title/Abstract])) OR ("basal cell nevus syndrome"[Title/Abstract] OR "basal cell epithelioma"[Title/Abstract])) OR ("Basal Cell Epithelioma*" [Title/Abstract] OR "Carcinoma, Basal Cell, Pigmented"[Title/Abstract] OR "basal cell skin cancer (BCC)" [Title/Abstract]))) AND ("Skin Neoplasms"[Mesh] OR ("skin neoplasm*" [Title/Abstract] OR "skin cancer" [Title/Abstract] OR cutaneous[Title/Abstract] OR skin[Title/Abstract] OR epiderm* OR "non melanoma skin cancer" [Title/Abstract]) AND (((("Chemoprevention"[Mesh] OR "Niacinamide"[Mesh] OR "Capecitabine"[Mesh] OR "Retinoids"[Mesh])) OR (Chemoprevention[Title/Abstract] OR nicotinamide[Title/Abstract] OR capecitabina[Title/Abstract] OR retinoid[Title/Abstract] OR Chemoprophylaxis[Title/Abstract] OR Xeloda[Title/Abstract] OR "Vitamin B 3"[Title/Abstract] OR "3-Pyridinecarboxamide"[Title/Abstract] OR "3 Pyridinecarboxamide"[Title/Abstract] OR "Vitamin B3"[Title/Abstract] OR Nicotinamide[Title/Abstract] OR "Vitamin PP"[Title/Abstract] OR Papulex[Title/Abstract] OR "Nicotinsäureamid Jenapharm"[Title/Abstract] OR Enduramide[Title/Abstract] OR Nicobion[Title/Abstract])

Records: 2059

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'skin tumor'/exp
#5 'skin neoplasm*' OR 'skin cancer' OR cutaneous OR skin OR epiderm* OR 'non melanoma skin cancer':de,ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'chemoprophylaxis'/exp/mj
#8 'nicotinamide'/exp/mj OR 'capecitabine'/exp/mj OR 'retinoid'/exp/mj
#9 chemoprevention OR capecitabina OR retinoid OR chemoprophylaxis OR xeloda OR 'vitamin b 3' OR '3-pyridinecarboxamide' OR '3 pyridinecarboxamide' OR 'vitamin b3' OR nicotinamide OR 'vitamin pp' OR papulex OR 'nicotinsäureamid jenapharm' OR enduramide OR nicobion:de,ti,ab
#10 #7 OR #8 OR #9
#11 #3 AND #6 AND #10
Records: 1297

selezionati 4 records

Q5: : In pazienti con carcinoma basocellulare operabile, è indicata una escissione con margini ≥ 3 mm rispetto a < 3 mm?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

"Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma" OR "non melanoma skin cancer" AND (((((((("surgical procedures"[Title/Abstract] OR "surgical excision"[Title/Abstract] OR "excision margins"[Title/Abstract] OR "margins"[Title/Abstract]))) OR /=0.3 mm) OR <0.3 mm)
Records: 1066

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#4 #1 OR #2
#5 'surgical margin'/exp/mj
#6 'surgical procedures' OR 'surgical excision' OR 'excision margins':ti,ab
#7 #4 AND (#5 OR #6)
Records: 887

selezionati 1 record

Q6: La chirurgia di Mohs è raccomandata rispetto alla escissione semplice in pazienti con carcinoma basocellulare ricorrente o ad alto rischio di recidiva?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")) AND (((((((("Mohs Surgery"[Mesh] OR "mohs surgery" [Title/Abstract]) OR "micrographic mohs surgery"[Title/Abstract]) OR "mohs micrographic surgery"[Title/Abstract])
Records: 1199

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp

#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab

#4 #1 OR #2

#5 'mohs micrographic surger

#6 'mohs surgery' OR 'micrographic mohs surgery' OR 'mohs micrographic surgery':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 #4 AND #7

Records: 1002

selezionati 4 records

Q7: Nei soggetti con carcinoma basocellulare, è raccomandabile l'elettrochemioterapia rispetto alla chirurgia e/o radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] AND Humans[Mesh])) OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) AND ((electrochemotherapy[Mesh] OR electrochemotherapy[Title/Abstract] OR electrochemotherapies[Title/Abstract]))

Records: 58

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp

#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'electrochemotherapy'/exp/mj

#5 'electrochemotherapy' OR electrochemotherapies:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Records: 126

selezionati 0 record

Q8: Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla radioterapia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) OR ("Carcinoma, Basal Cell/radiotherapy"[Mesh] AND (((("Radiotherapy"[Mesh] OR radiotherapy[Title/Abstract]))

Records: 1167

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp

#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab

#4 #1 OR #2

#5 Radiotherapy/exp

#6 Radiotherapy:ti,ab

#7 #5 OR #6
#8 #4 AND #7
Records: 285

selezionati 1 record

Q9a: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a imiquimod?*

Q9b: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto al fluorouracile topico?*

Q9c: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla terapia fotodinamica?*

Q9d: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a crioterapia?*

Q9e: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto a trattamenti laser?*

Q9f: *Nei pazienti con carcinoma basocellulare non ricorrente e operabile, la chirurgia è raccomandata rispetto alla cauterizzazione?*

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma")))))) AND (((((((((((("imiquimod"[Supplementary Concept]) OR "Fluorouracil"[Mesh:noexp]) OR "Cryosurgery"[Mesh]) OR "photodynamic therapy pdt"[Title/Abstract]) OR "co2 laser"[Title/Abstract]) OR "carbon dioxide laser ablation"[Title/Abstract]) OR "curettage electrodesiccation"[Title/Abstract]) OR "imiquimod"[Title/Abstract]) OR "5 fluorouracil 5 fu"[Title/Abstract]) OR "cryosurgery"[Title/Abstract])

Records: 1255

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp

#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab

#4 #1 OR #2

#5 'imiquimod'/exp/mj OR 'fluorouracil'/exp/mj OR 'cryosurgery'/exp/mj

#6 'photodynamic therapy pdt' OR 'co2 laser' OR 'carbon dioxide laser ablation' OR 'curettage electrodesiccation' OR 'imiquimod' OR '5 fluorouracil 5 fu' OR cryosurgery:ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 #4 AND #7

Records: 3041

selezionati 6 records

Q10: *In pazienti con asportazione chirurgica incompleta di un carcinoma basocellulare, è indicata la radioterapia rispetto alla re-escissione?*

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))))) AND (((("Recurrence"[Mesh:noexp] OR (recurrence[Title/Abstract] OR relapse[Title/Abstract])) AND (radiotherapy OR surgery)

Records: 1068

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#4 #1 OR #2
#5 'recurrent disease'/exp/mj
#6 recurrence OR relapse:ti,ab
#7 Radiotherapy OR surgery:ti,ab
#8 (#5 OR #6) AND #7
Records: 1508

selezionati 2 records

Q11: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata una stadiazione strumentale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[All Fields])) AND (((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract]))

Records: 221

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 "advanced cancer" OR neoplas OR tumor* OR tumour* OR malignan*:de,ti,ab
#5 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp
#6 PET OR CT OR PET-CT Scan OR MRI OR whole-body PET-MRI OR Total body CT:ti,ab
#7 #3 AND #4 AND (#5 OR #6)
Records: 343

selezionati 0 record

Q12: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandato un follow-up strumentale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

((((((((((((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma") OR "nodular BCC") OR naevoid BCC) OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms]) OR "basal cell nevus syndrome") OR "basal cell epithelioma") OR "non melanoma skin cancer")))) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[All Fields])) AND (((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh] OR ("Magnetic Resonance Imaging"[Mesh]))) OR ((PET[Title/Abstract] OR CT[Title/Abstract] OR PET-CT Scan[Title/Abstract] OR MRI[Title/Abstract] OR whole-body PET-MRI[Title/Abstract] OR Total body CT[Title/Abstract])) AND ("follow up" OR "follow-up"))

Records: 60

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

#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 "advanced cancer" OR neoplas OR tumor* OR tumour* OR malignan*:de,ti,ab
#5 'positron emission tomography-computed tomography'/exp OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp
#6 PET OR CT OR PET-CT Scan OR MRI OR whole-body PET-MRI OR Total body CT:ti,ab
#7 ("follow up" OR "follow-up"):de,ti,ab
#8 #3 AND #4 AND (#5 OR #6) AND #7

Records: 89

selezionati 0 record

Q13: Nei pazienti con carcinoma basocellulare localmente avanzato (i.e. chirurgia e/o radioterapia sono controindicati o non possono essere radicali con esiti funzionali ed estetici accettabili) o metastatico, è raccomandata la terapia con inibitori del pathway di Hedgehog?

MEDLINE (PubMed) (1966 a dicembre 2020)

(((((("Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR "basal cell carcinoma" OR "nodular BCC" OR naevoid BCC OR basal cell nevus syndrome[MeSH Terms] OR "basal cell nevus syndrome" OR "basal cell epithelioma"))) AND (((("advanced cancer"[Title/Abstract] OR (neoplas*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR malignan*[All Fields]))) AND (((((((("Hedgehog pathway inhibitor") OR Vismodegib OR (GDC-0449) [Title/Abstract] OR Vismodegib[Title/Abstract] OR "erivedge"[Title/Abstract] OR "sonidegib"[Title/Abstract])) OR (((("Palliative Care"[Mesh] OR "palliative care"[Title/Abstract] OR "best supportive care"[Title/Abstract]))

Records: 104

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

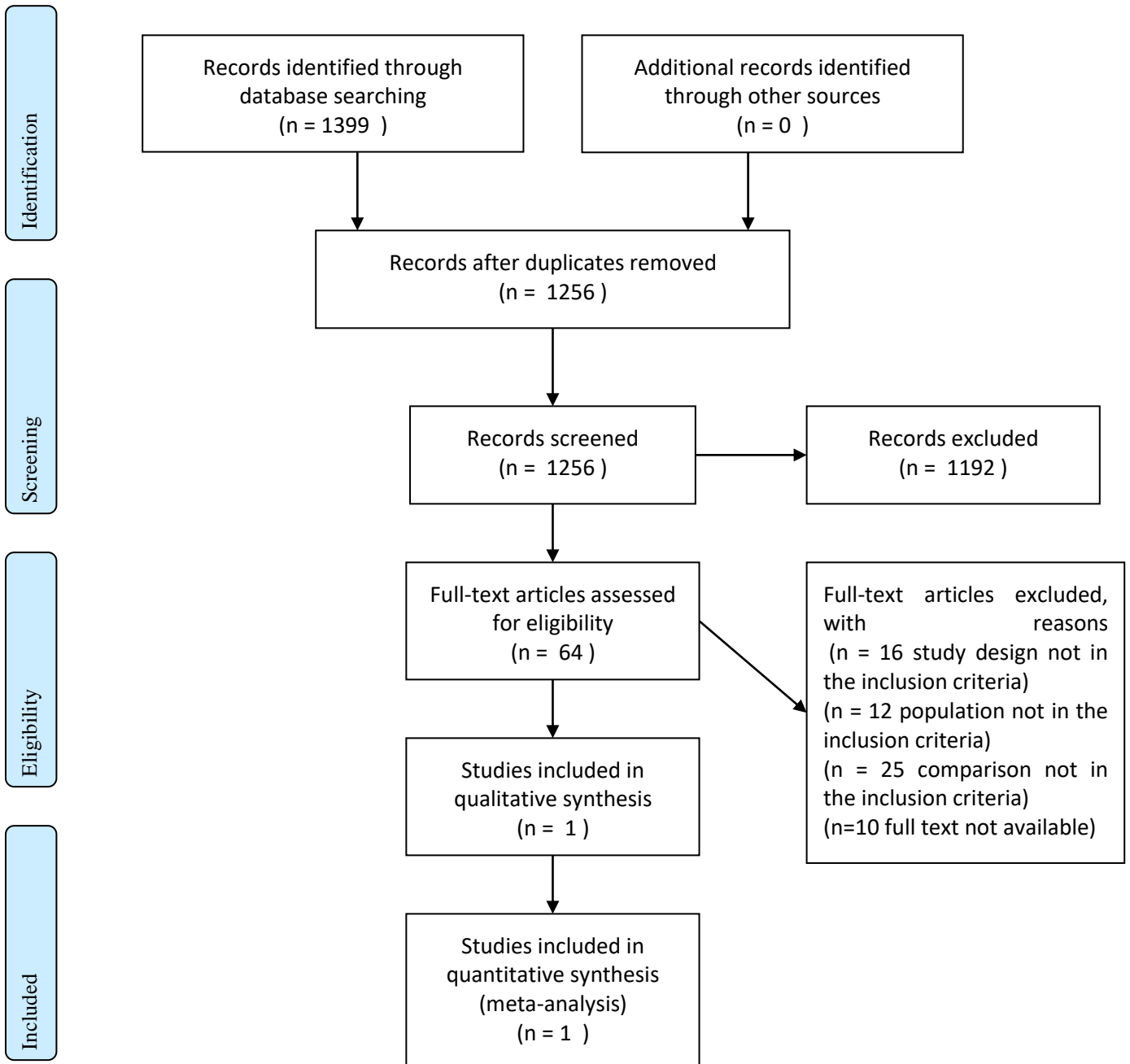
#1 'basal cell carcinoma'/exp
#2 'basal cell carcinoma*' OR 'nodular bcc' OR 'naevoid bcc' OR 'basal cell nevus syndrome' OR 'basal cell epithelioma' OR 'basal cell epithelioma*' OR 'carcinoma, basal cell, pigmented' OR 'basal cell skin cancer (bcc)':de,ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 "advanced cancer" OR neoplas OR tumor* OR tumour* OR malignan*:de,ti,ab
#5 'hedgehog pathway inhibitor'/exp/mj
#6 'palliative therapy'/exp/mj
#7 'Hedgehog pathway inhibitor' OR Vismodegib OR (GDC-0449) OR Vismodegib OR "erivedge" OR "sonidegib" OR "Palliative Care" OR "palliative care" OR "best supportive care":ti,ab
#8 #3 AND #4 AND (#5 OR #6 OR #7)

Records: 125

selezionati 3 records



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1

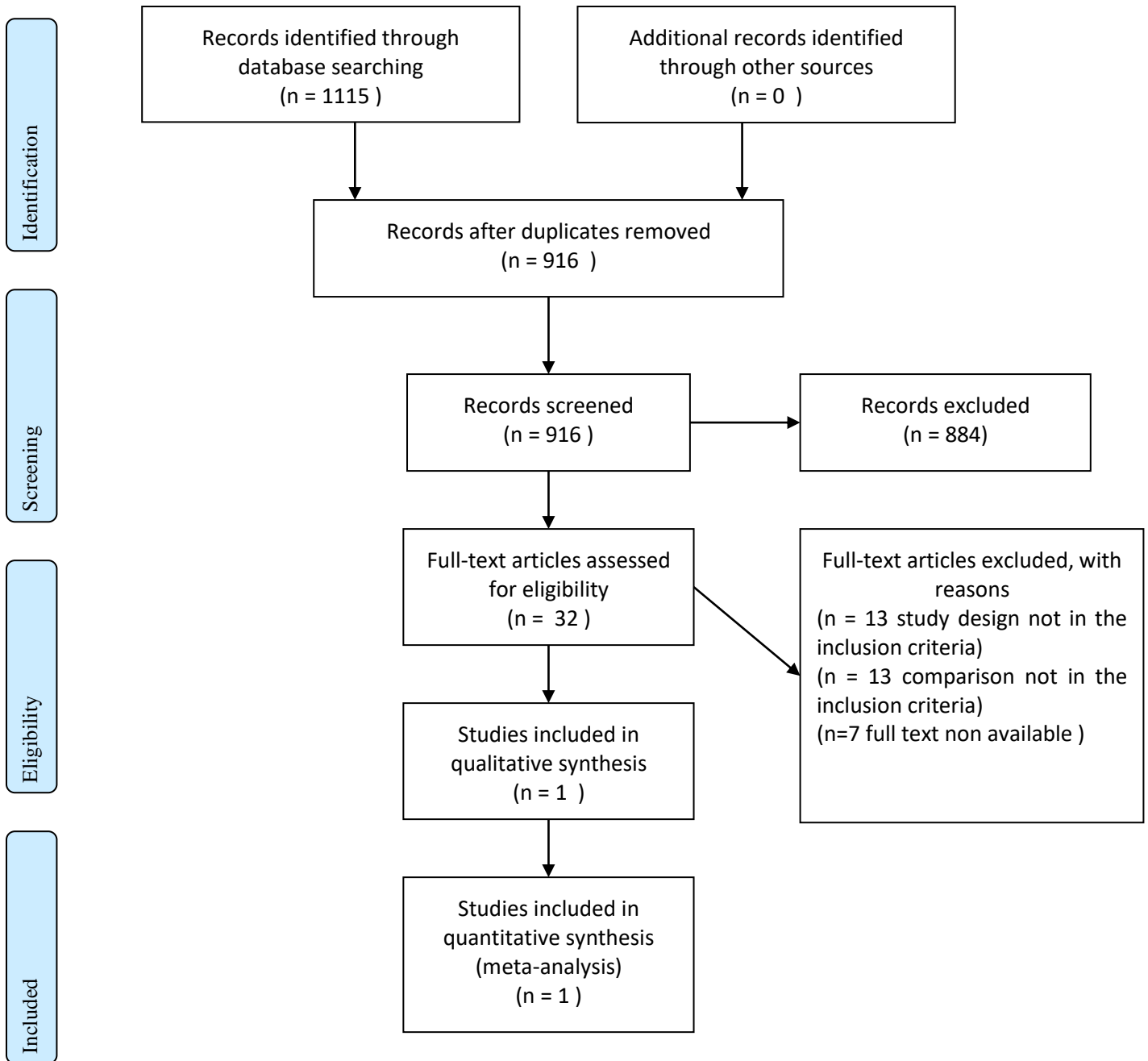


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2

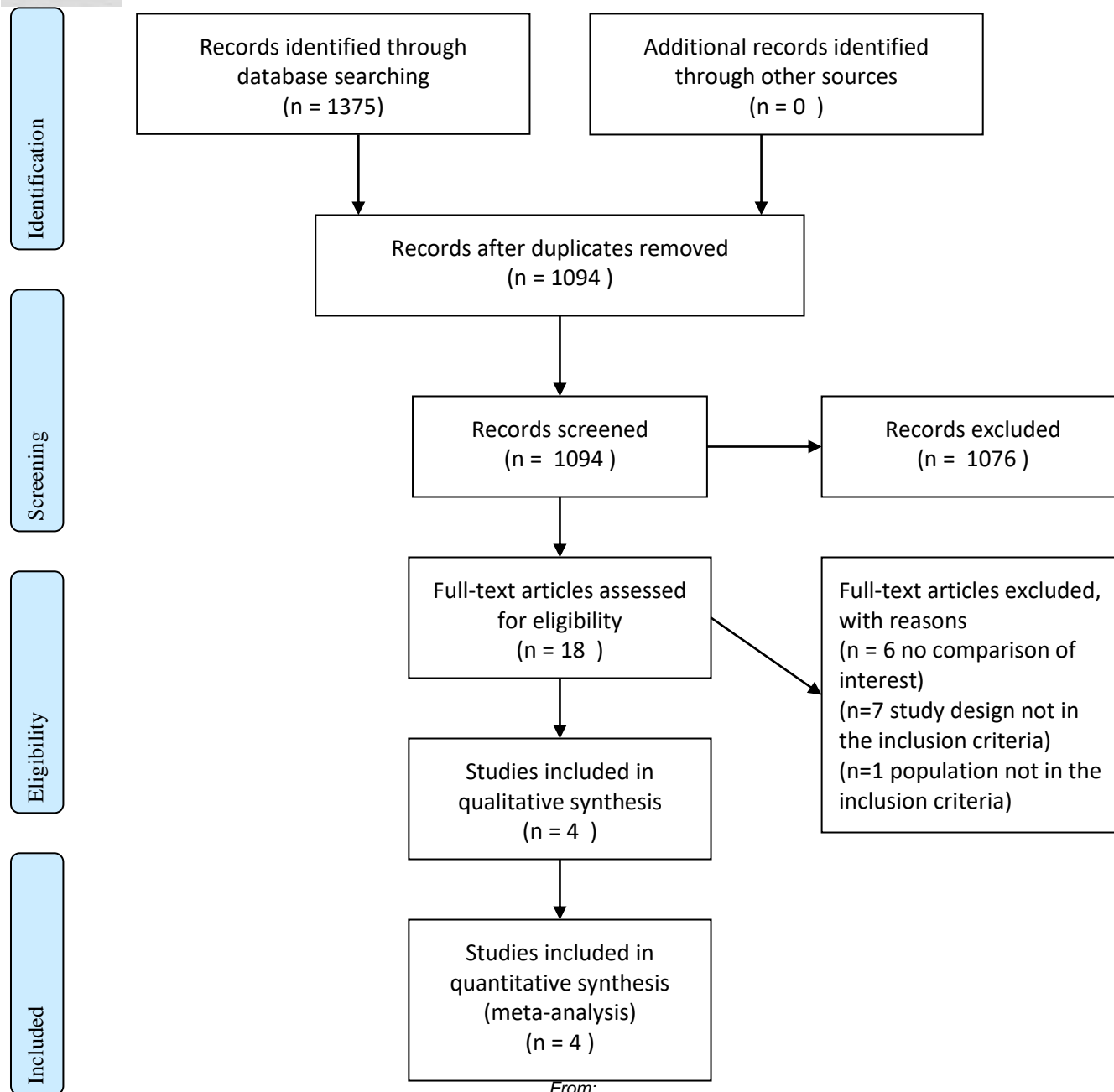


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3

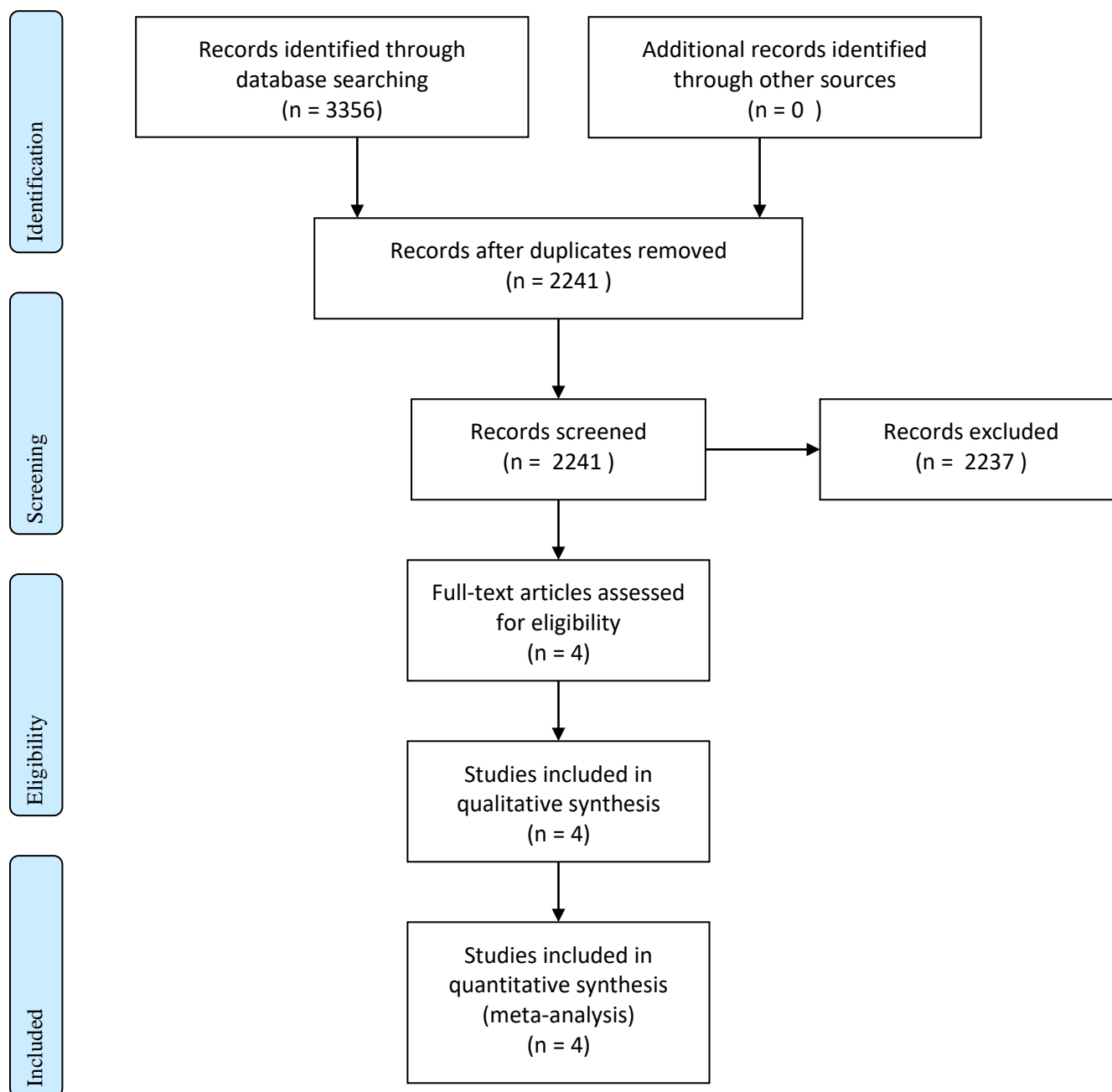


Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4

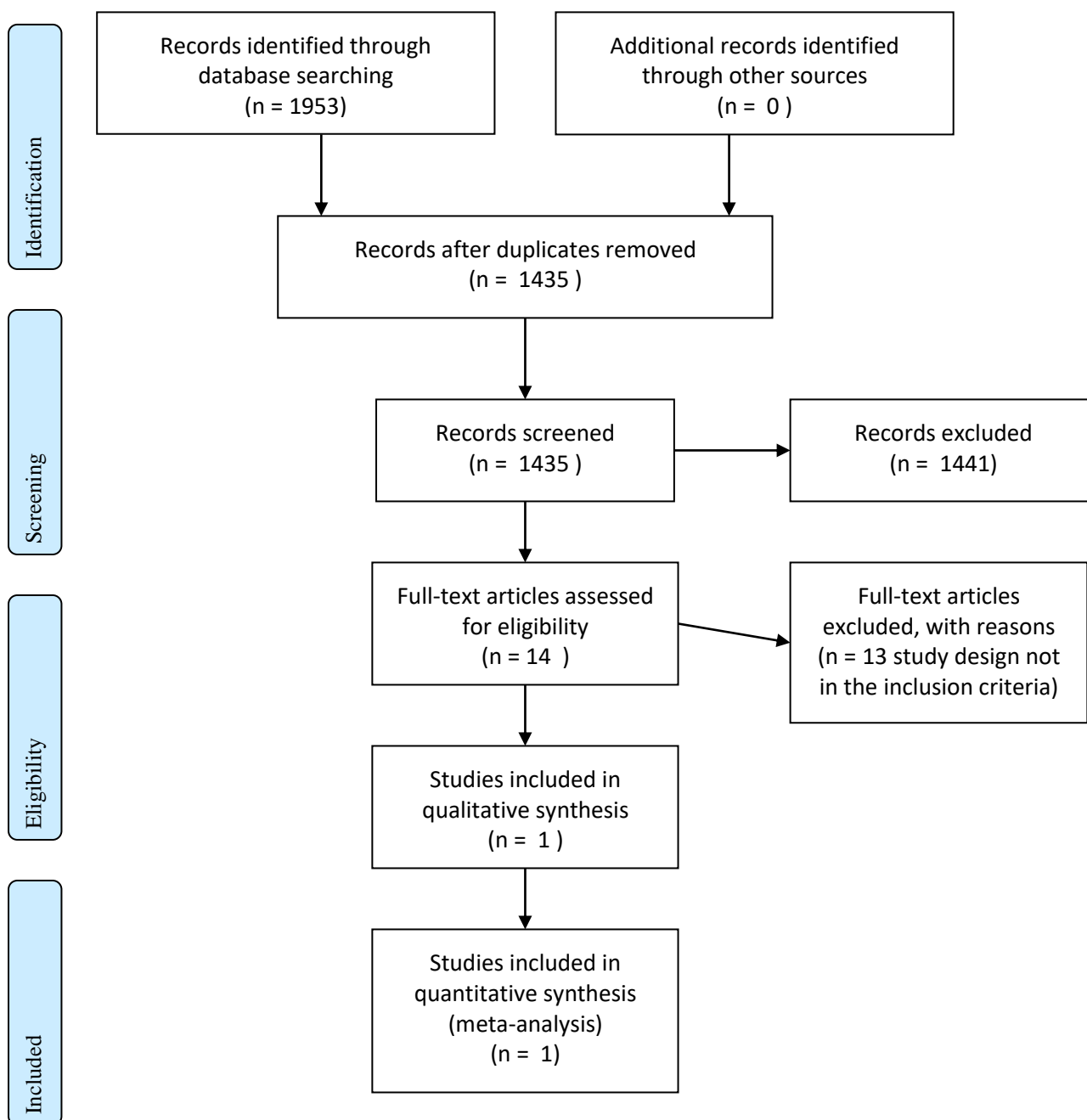


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Q5

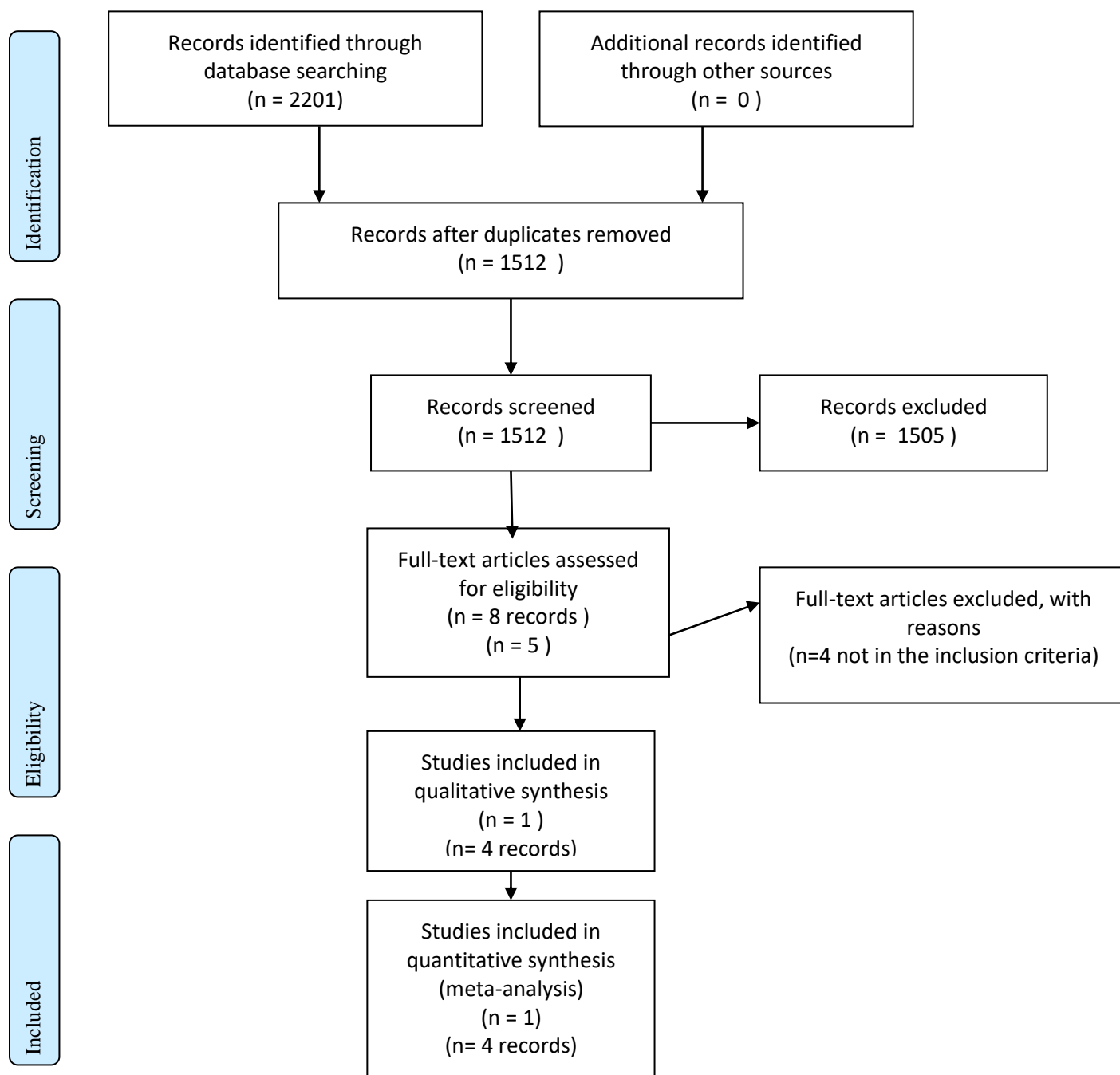


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



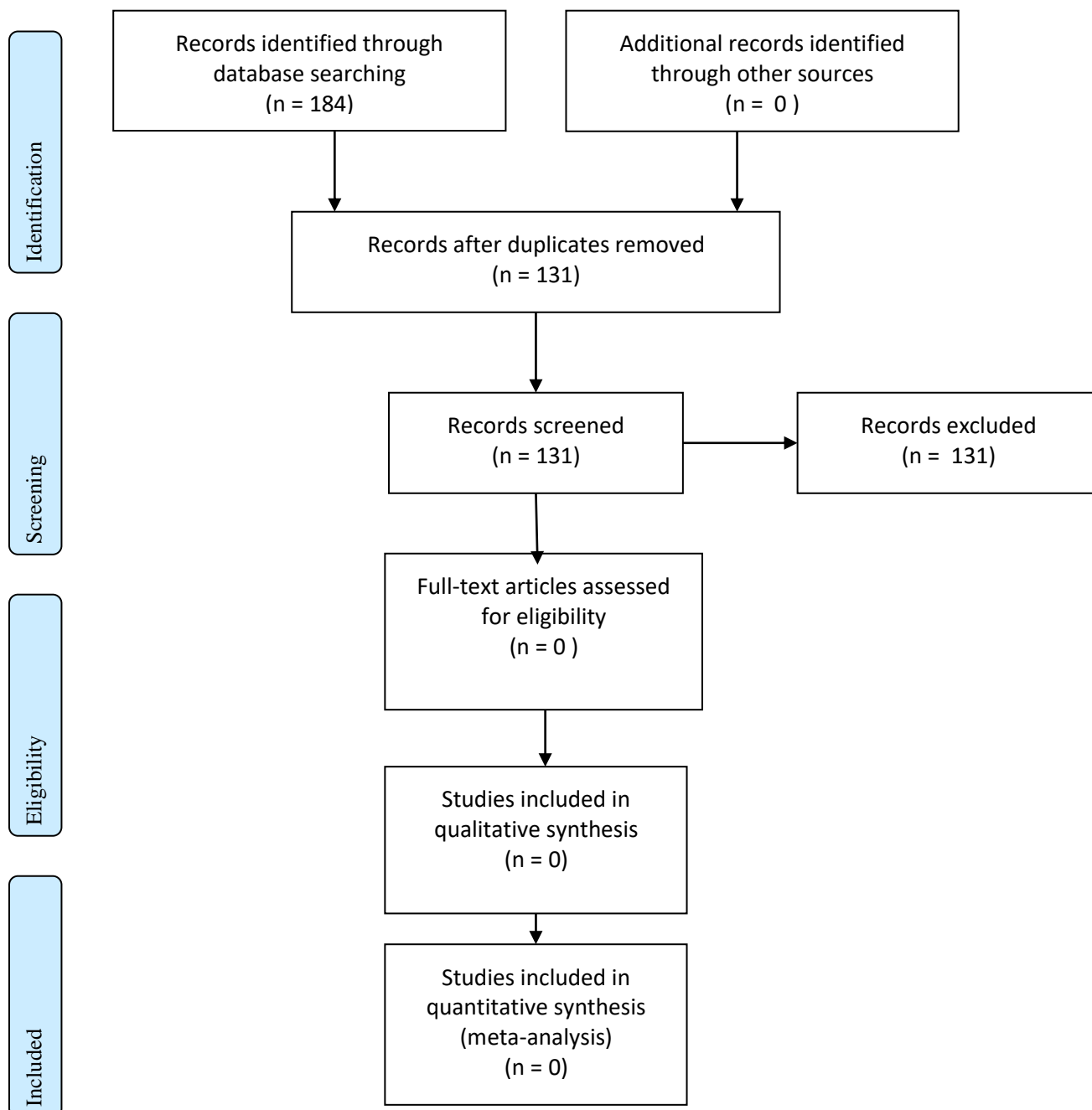
PRISMA 2009 Flow Diagram Q6



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

PRISMA 2009 Flow Diagram Q7

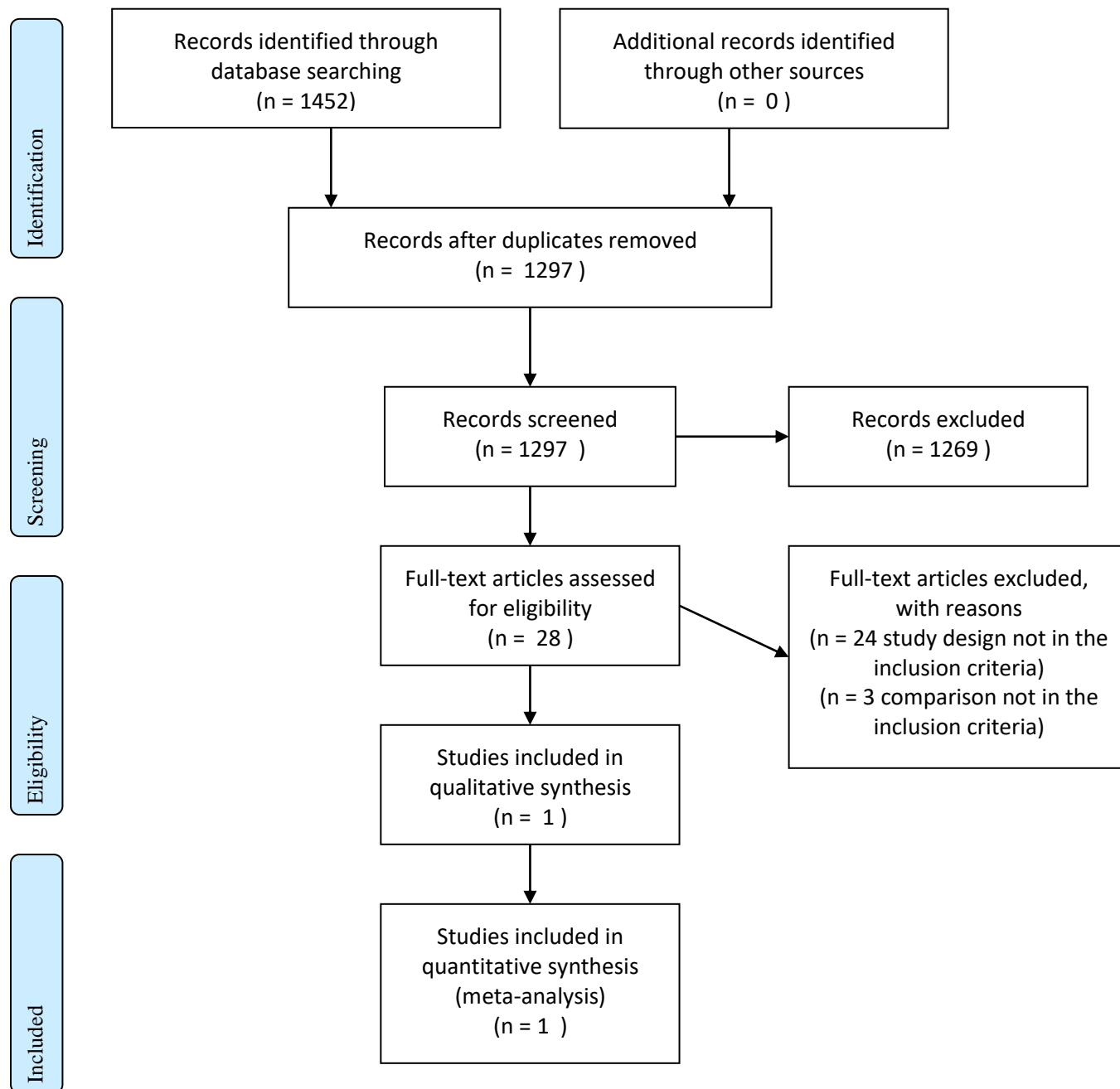


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Q8

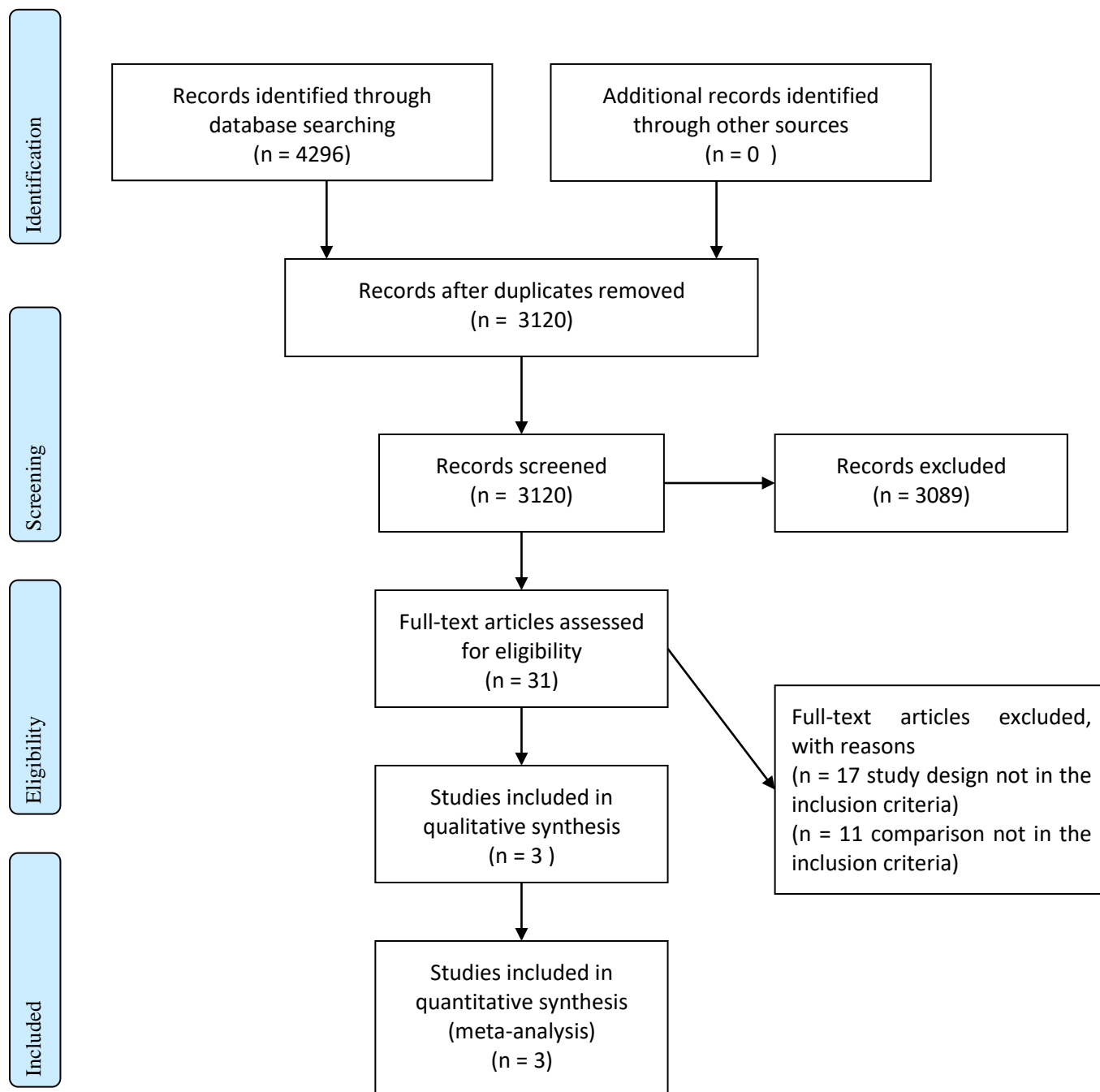


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Q9a

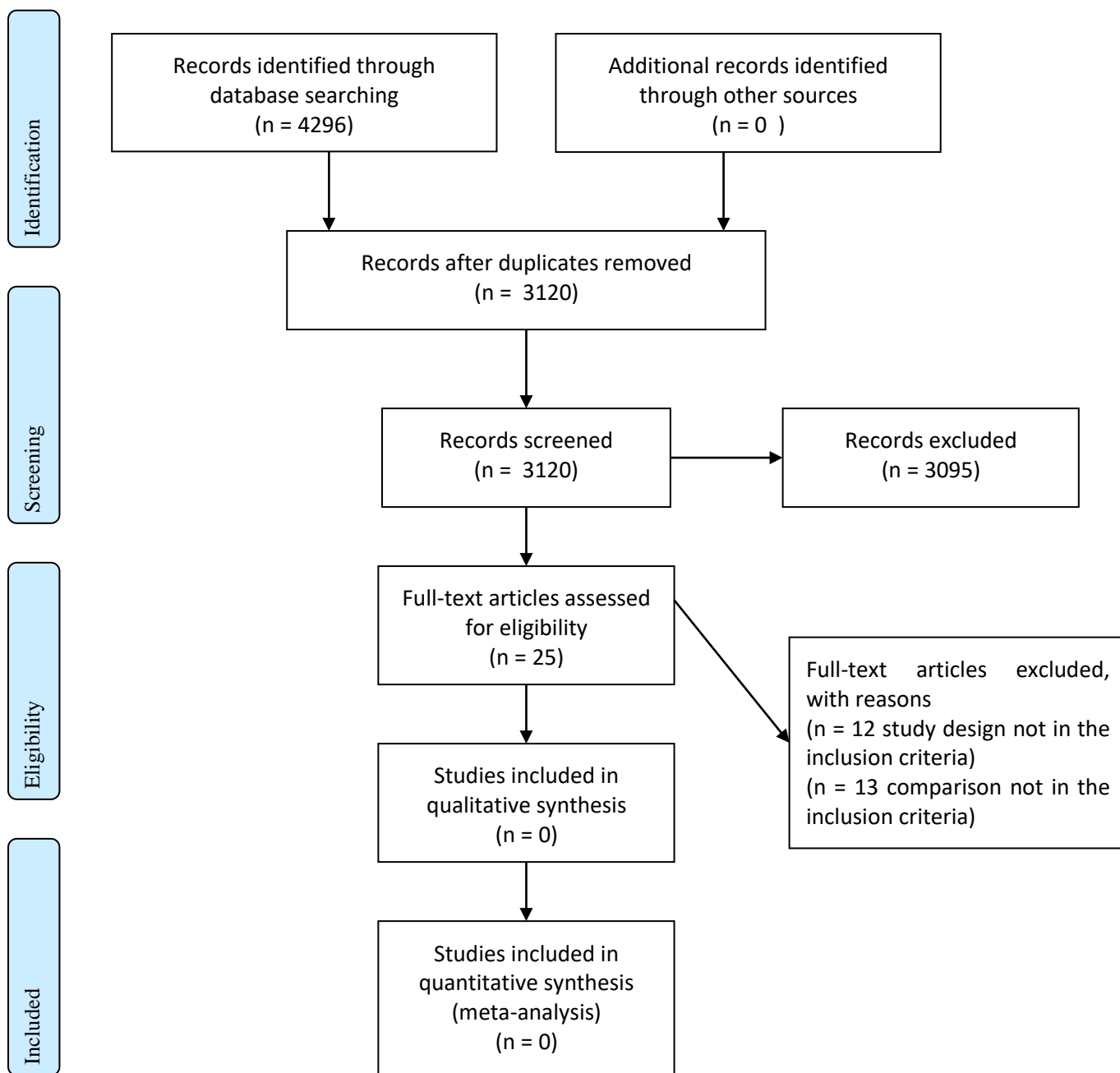


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram Q9b

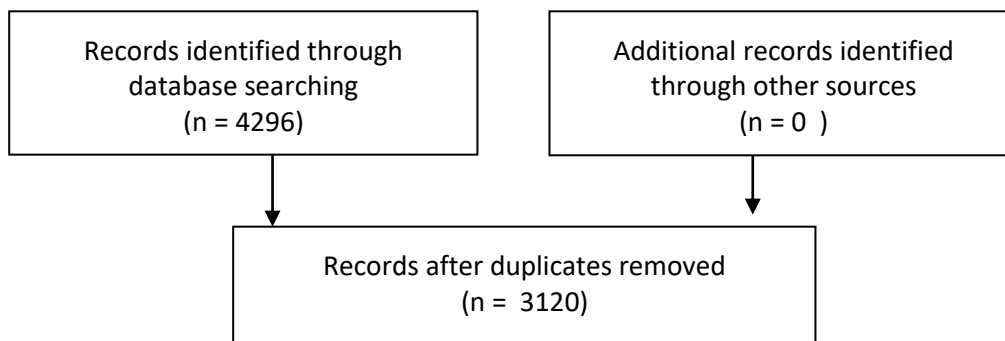


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.

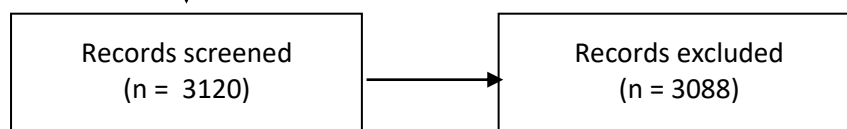


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9c

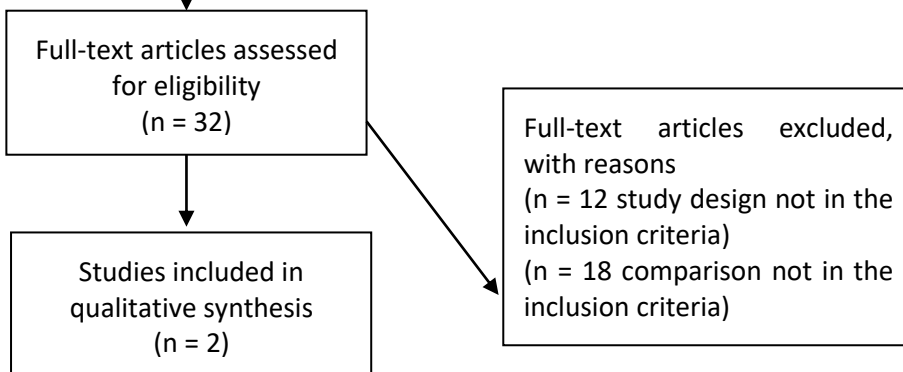
Identification



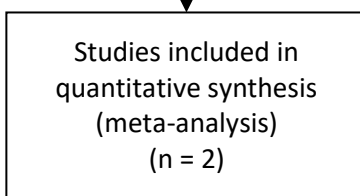
Screening



Eligibility

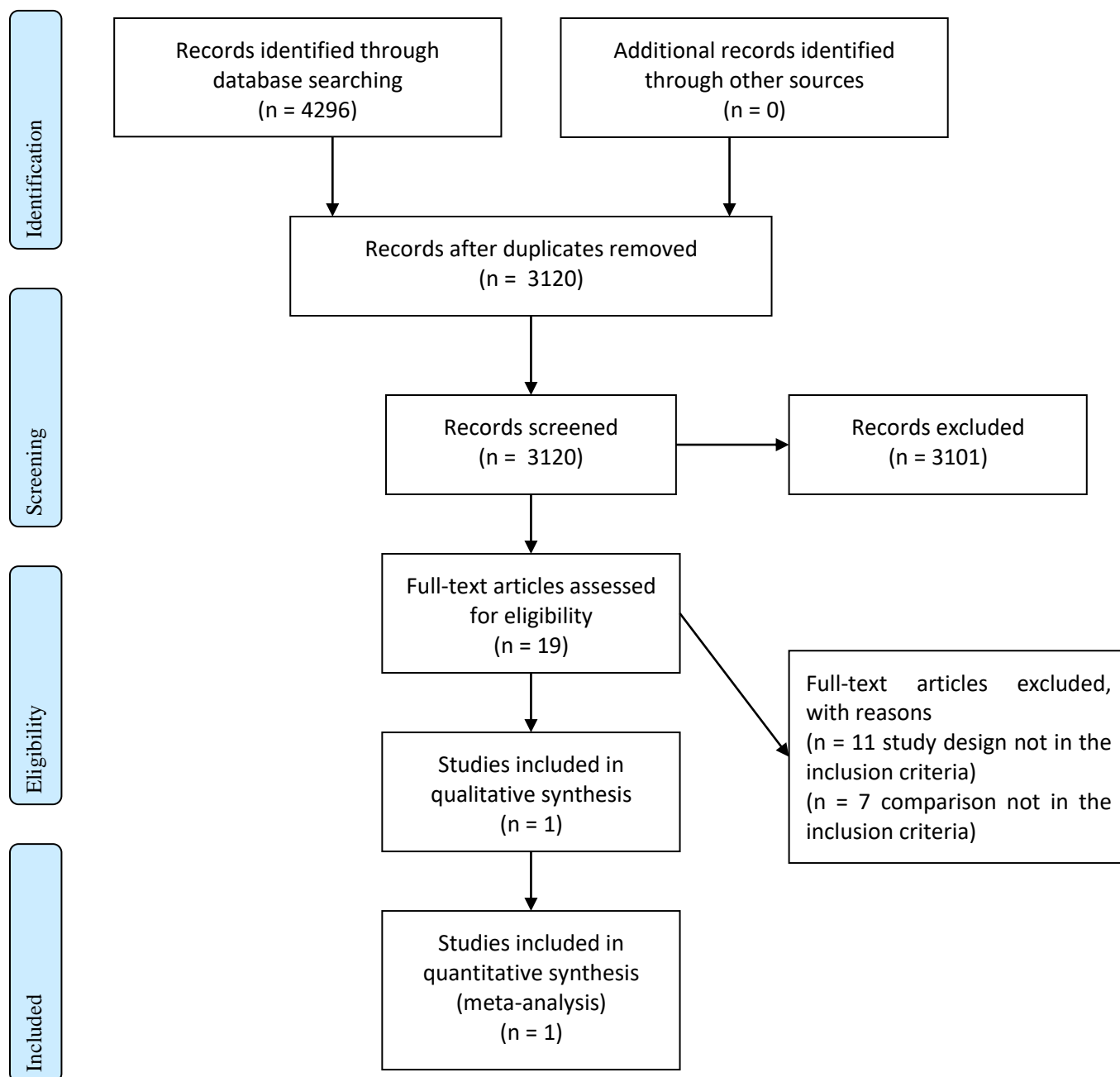


Included



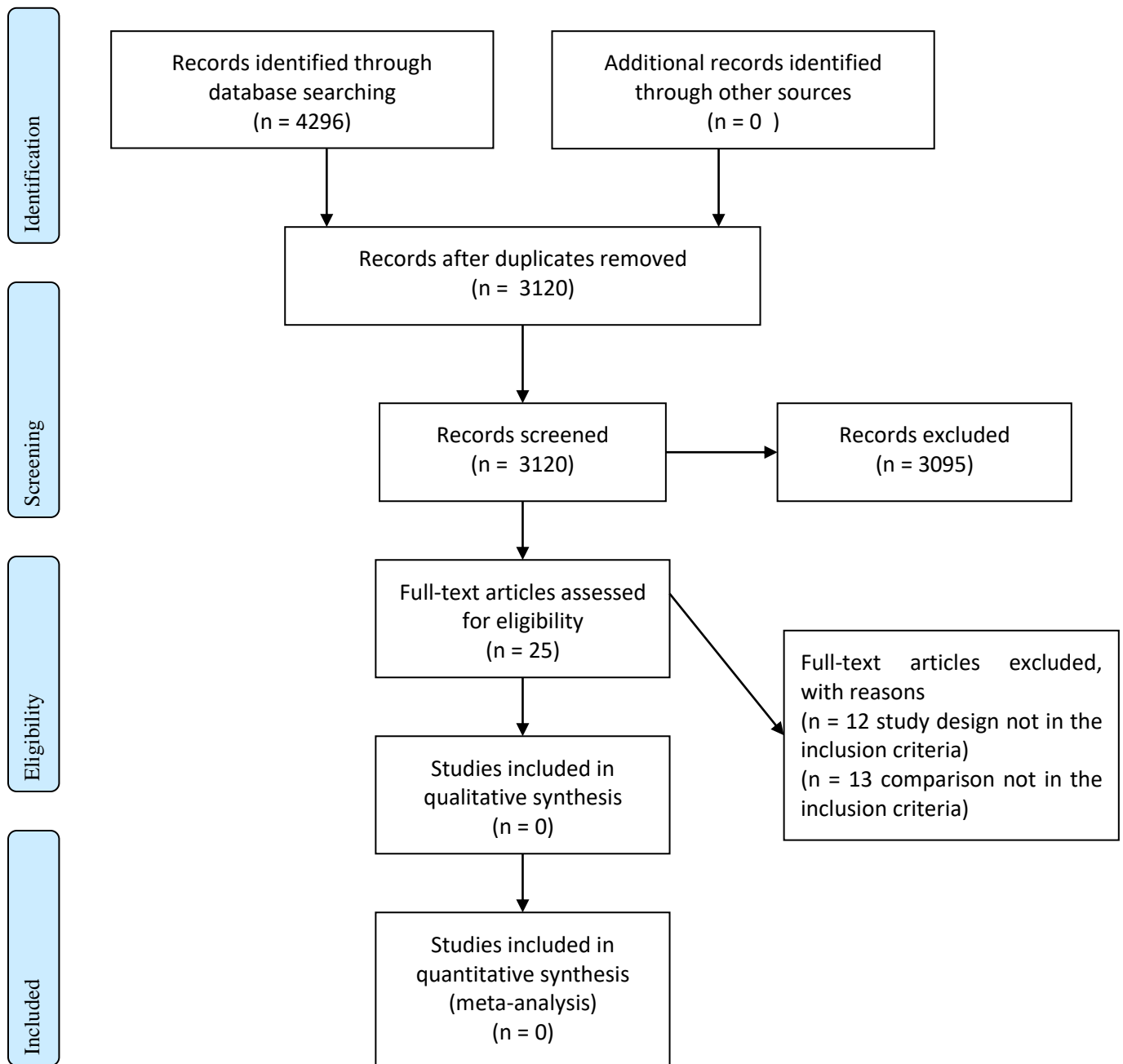


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9d



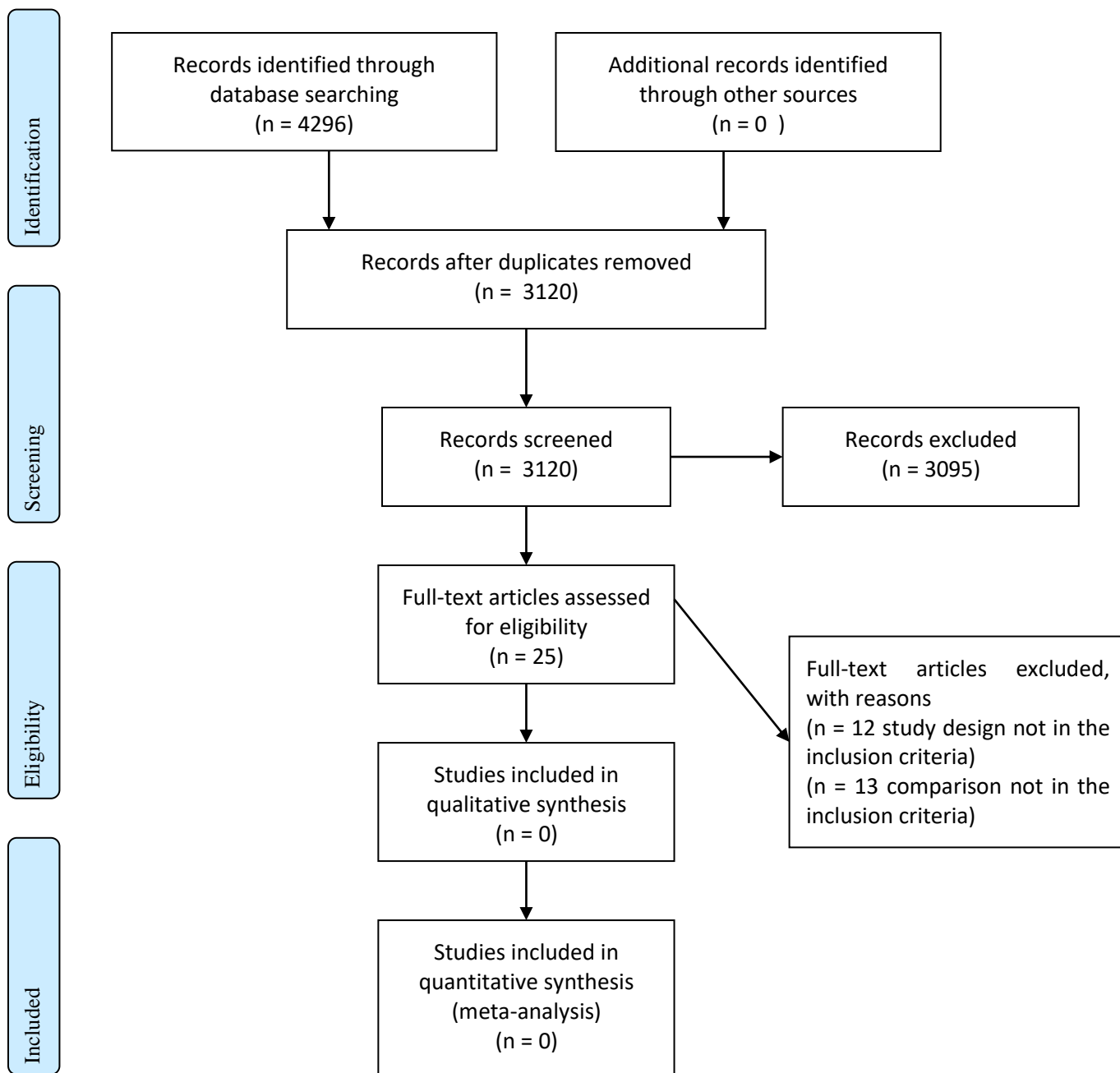


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9e



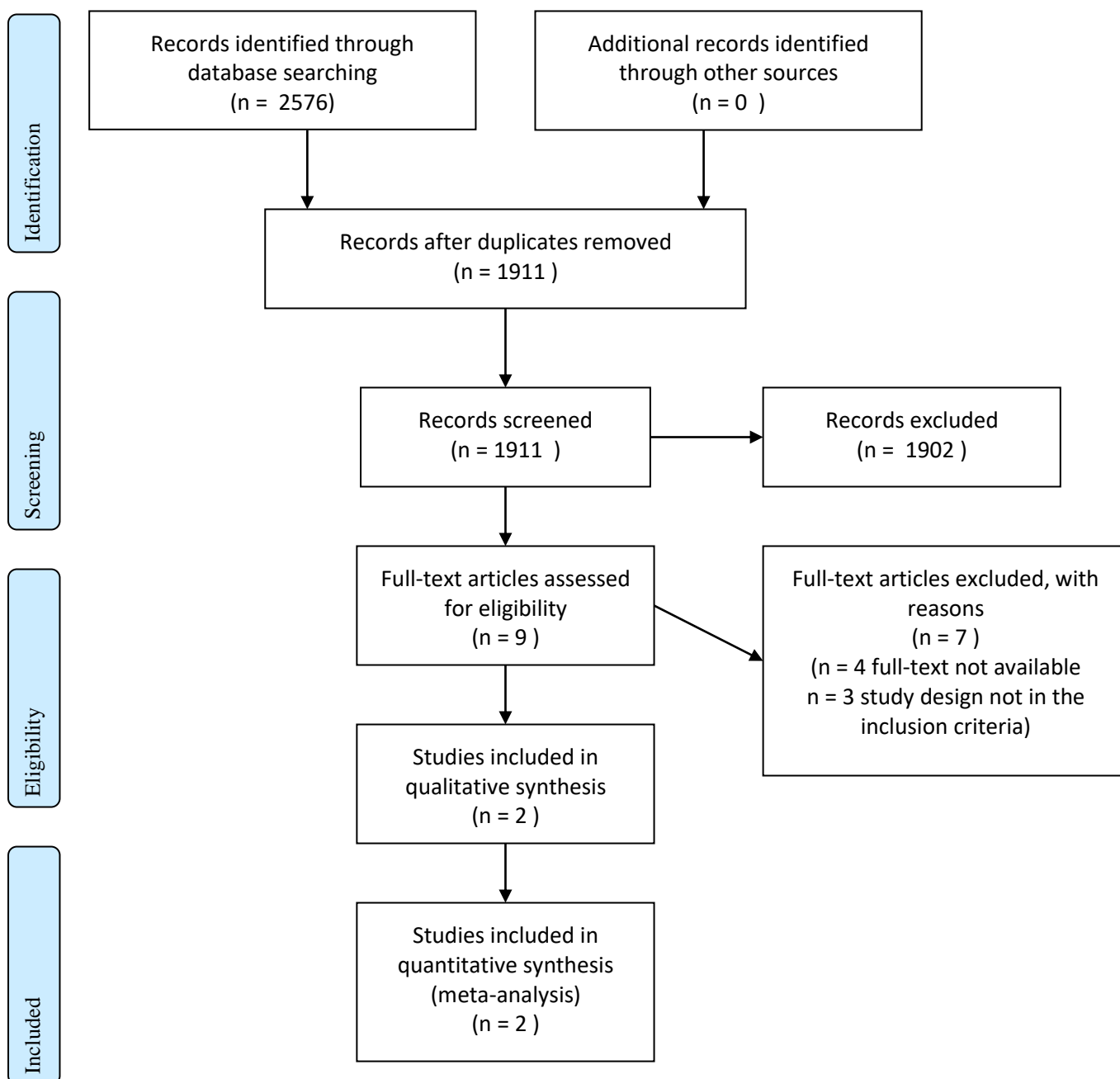


PRISMA 2009 Flow Diagram Q9f





PRISMA 2009 Flow Diagram Q10

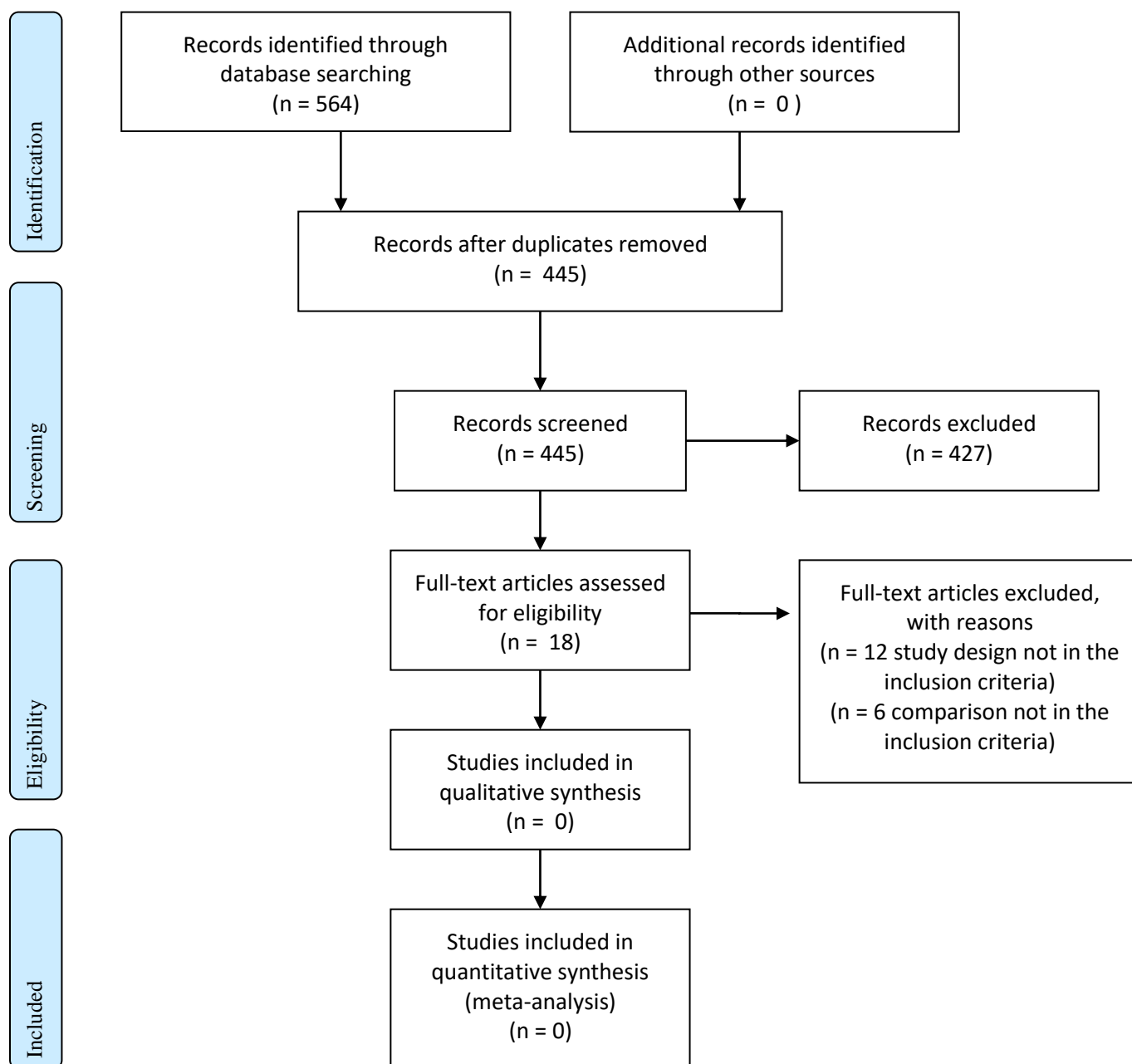


From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.



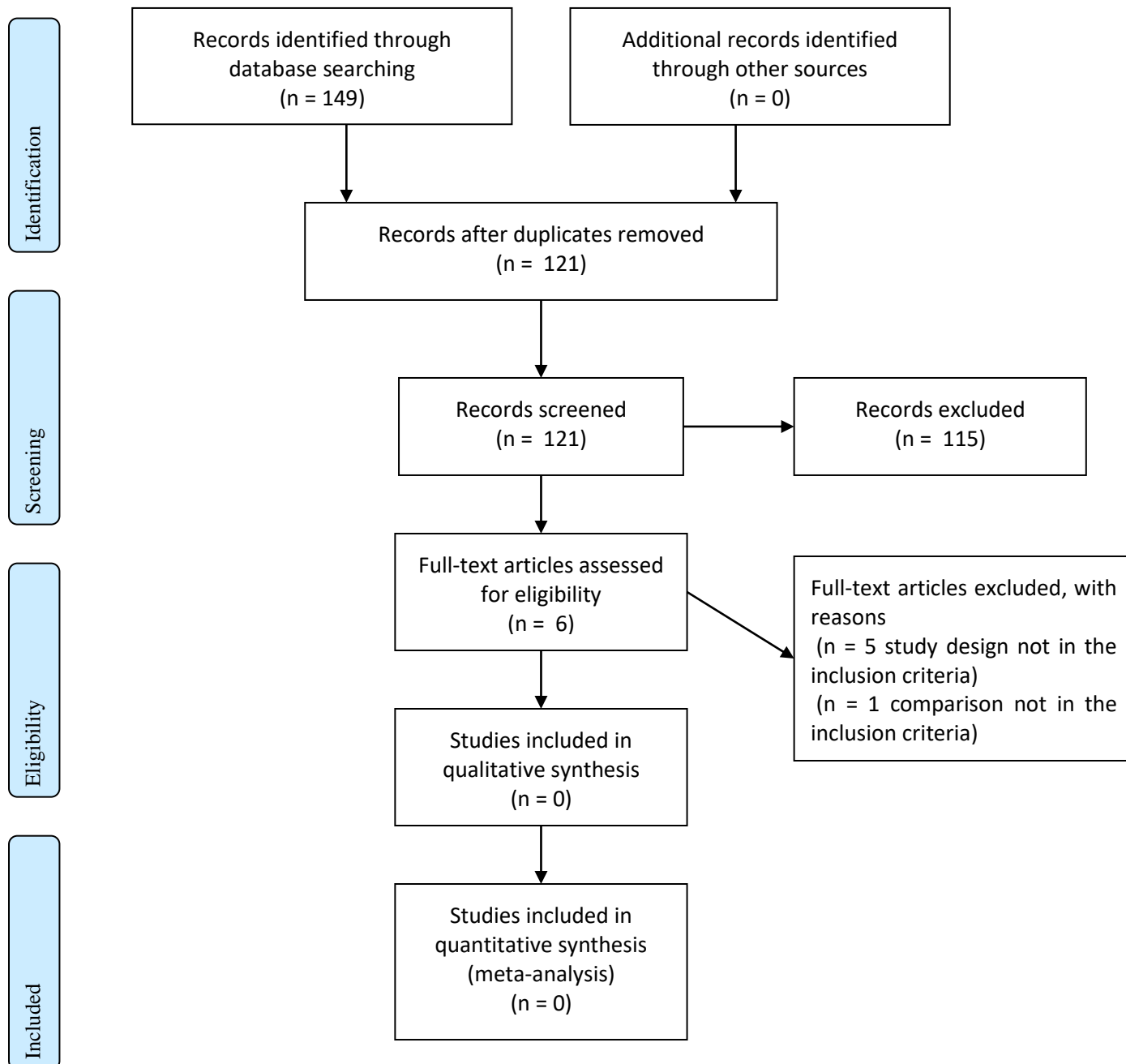
PRISMA 2009 Flow Diagram Q11



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.



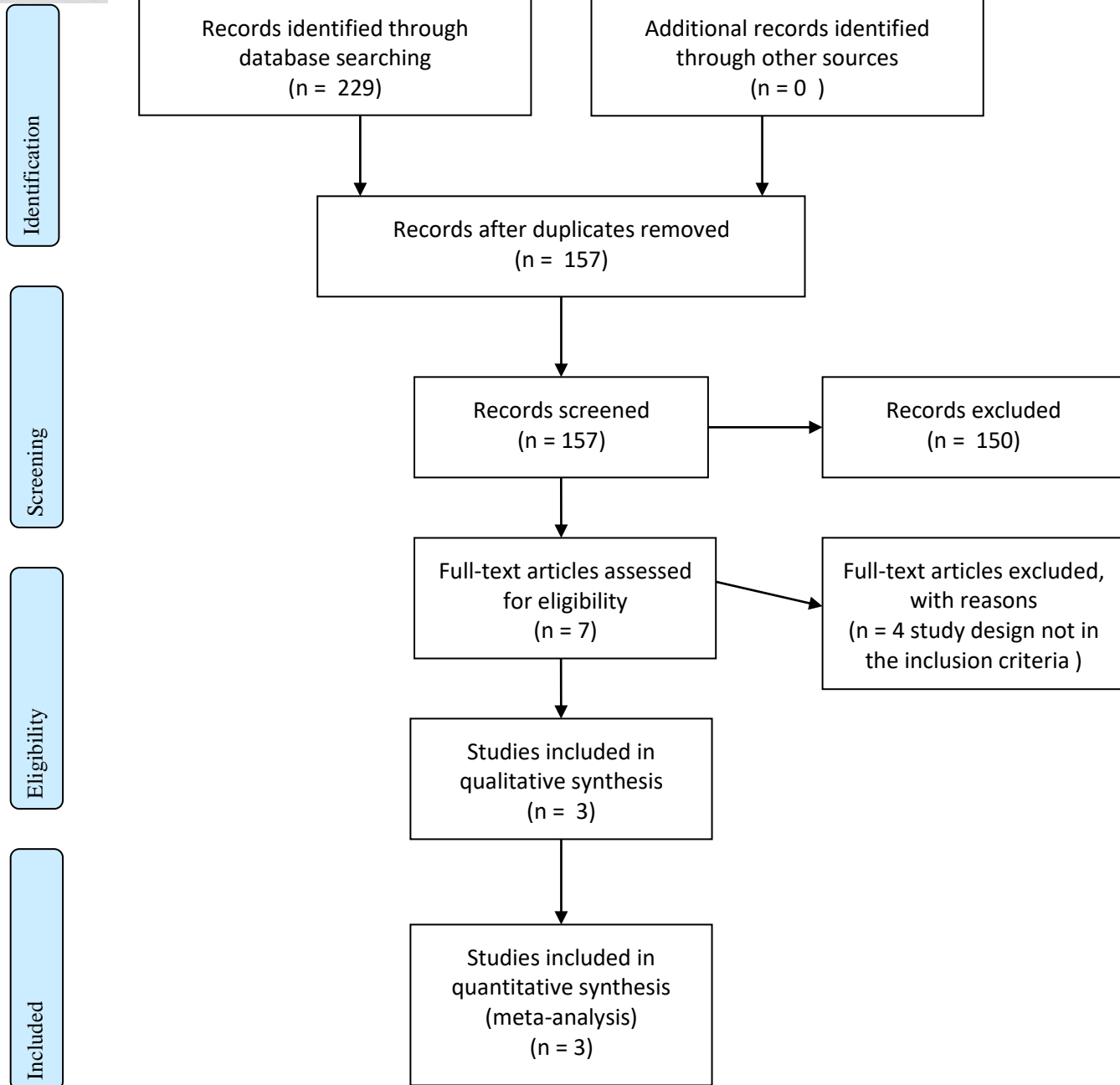
PRISMA 2009 Flow Diagram Q12



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
For more information, visit www.prisma-statement.org.



Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	206
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	206
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	206
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	206
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	206
C. METODOLOGIA	207
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	211
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	211
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	211
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	211
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	211
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.....	212
4. BIBLIOGRAFIA	215
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	216
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	216
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	216
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	216
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	217
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	217
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	217
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	218
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	220
Qualità dell'evidenza (GRADE)	221
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	223
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	224
3. Raccomandazioni cliniche	224
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	225
3.2. GRADE-Adolpment	228
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	228
5. CRITICAL APPRAISAL	228
6. Voci bibliografiche	230

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

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

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

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

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

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

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

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

C. METODOLOGIA

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

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

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

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

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

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

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate in Tabella 3.

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

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

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

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

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

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

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

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

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

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

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



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

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

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

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

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

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

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

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure

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

	contenuto delle LG		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	Disponibile

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

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

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

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

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schönemann 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, Schönemann 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, Schönemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol.* 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

• **METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM**

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

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

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

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

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

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹ Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore

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

sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

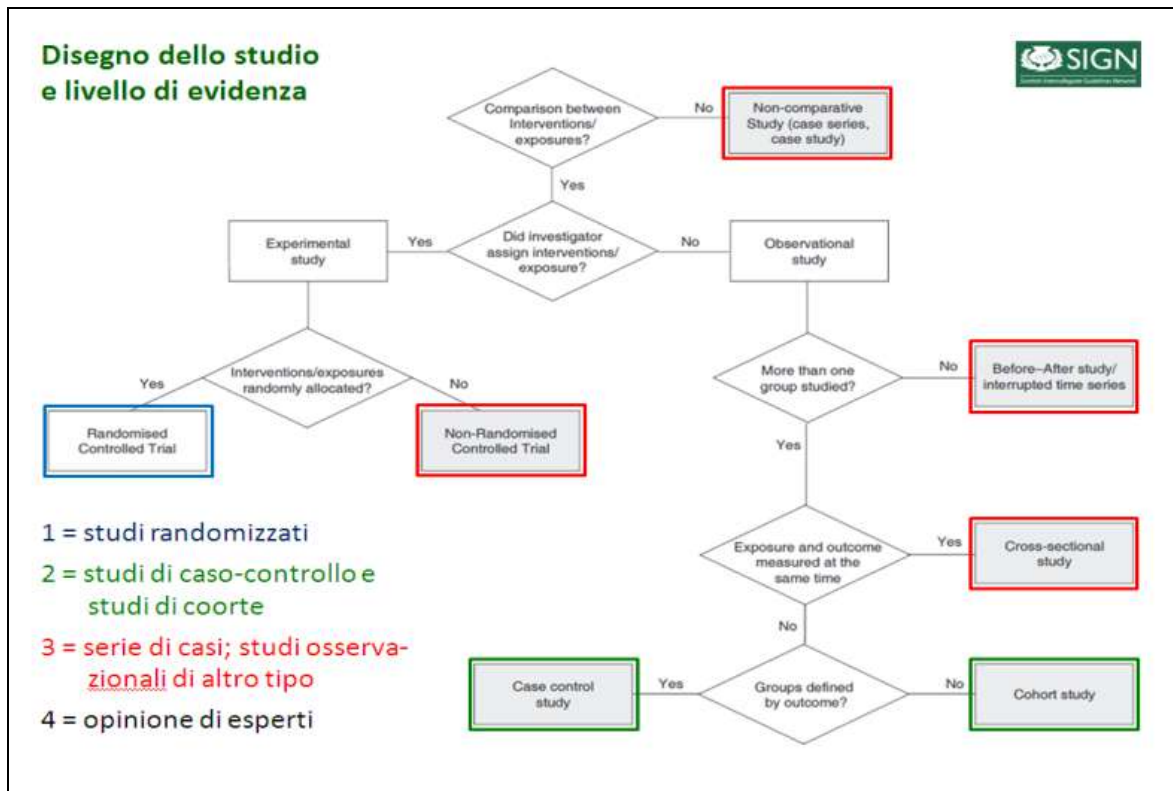


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

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

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

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

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

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

- **Qualità dell'evidenza (GRADE)**

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

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

(diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

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

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

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

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

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

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

prove

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

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

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

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

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

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

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

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

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

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

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

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

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni cliniche⁴

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

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

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

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).

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

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

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

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

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

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx:
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i> <i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle Prove

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

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

Certezza globale delle prove:

COI:

3.2. GRADE-Adolopment

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

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

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

5. CRITICAL APPRAISAL

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

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

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

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

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

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	

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

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

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

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

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

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

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

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

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

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

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

6. Voci bibliografiche

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

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

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

Esempio

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



Appendice 4: Commenti revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Giuseppe Palmieri	Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata
Maria Concetta Fagnoli	Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PAOLA
Cognome..... QUEIROLO
Qualifica..... DIRETTORE SC
Ente di appartenenza..... LEO MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

.....

.....

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


NO

.....

.....

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

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

In fede  Data 4/8/2021

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

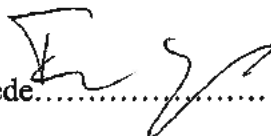
.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede  Data 31/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

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

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

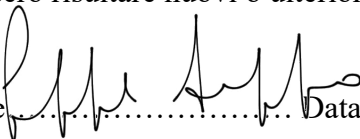
.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede  Data Napoli 28-1-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome FRANCO
Cognome BASSETTO
Qualifica PROFESSORE ORDINARIO-DIRETTORE UOC CHIRURGIA PLASTICA
Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALE UNIVERSITA' DI PADOVA

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

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

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Ruolo di Advisor nelle seguenti ditte farmaceutiche:

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

- Sofar
- Medtronic
- Mimedx

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....

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


.....

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

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

In fede. 19/09/2021

Data, Padova 01/09/2021


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



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PAOLO
Cognome..... PASSI
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza.....

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

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

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

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

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

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

Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Oncology, Roche, Angelini
Kyowa Hakko Kirin, Sanofi, Sanofi Pharm, Merck & Co.
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede  Data 29/01/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... NICHOLÒ
Cognome..... D. N. VECCHI
Qualifica..... RESPONSABILE S.S. ONCOLOGIA MEDICA MOZANONI - DIPARTIMENTO ONCOLOGIA MEDICA OSP. STANBRO
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI - MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
ADVISOR/CONSULTANT x NOVARTIS, BMS, MSD, PIONEER FABRO,
SANOPI
.....
.....

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

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

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

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

In fede..... Data..... 5/28/2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

... NO

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

... NO

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

... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

NO

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

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

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



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....**VINCENZO**

Cognome.....**DE GIORGI**.....

Qualifica.....**DIRIGENTE MEDICO**

Ente di appartenenza...**AZIENDA TOSCANA CENTRO –UNIVERSITA' FIRENZE**.....

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

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

NESSUNA

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

NESSUNA

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NESSUNO**

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

-Master course su tumori cutanei (sunpharma)

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

NESSUNO

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

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

Firenze, 24/08/2021

In fede

Vincenzo De Giorgi





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Ketty
Cognome..... Peris
Qualifica..... Prof. Ordinario
Ente di appartenenza..... Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica S. Cuore

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

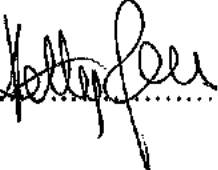
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.  Data. 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PIETRO
Cognome..... QUARANTA
Qualifica..... PROF. Assoc.
Ente di appartenenza..... UNIV. N. TORINO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

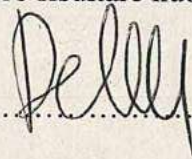
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.....
..... Data 30.1.21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....ALESSIA.....

Cognome.....REALI.....

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data..... 30/8/2021.....

Aluisio Ricci



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Iris

Cognome Zalaudek

Qualifica Dermatologa

Ente di appartenenza: ASUGI

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

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
Sanofi Genzyme, Novartis Oncology, MSD, Sunpharma (aAdvisory Board)
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione:

Numero di azioni

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
- Philogen- Partecipazione in uno studio clinico
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


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

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

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

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

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

In fede  Data 28/01/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ROBERTO IVO

Cognome PATUZZO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza FONDAZIONE IRCCS - ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

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

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

NESSUNA

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

NESSUNA

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

RAPPORTO DI CONSULENZA CON PHILOGEN SPA (SIENA)

RAPPORTO DI CONSULENZA CON SANOFI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:

Tipo di azione

Numero di azioni

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

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

NESSUNO

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

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

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



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ELISABETA
Cognome..... PENNACCHIOLI
Qualifica..... ESTENSORE LG TUMORI CUTANEI NON MELANOMA
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

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

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

/.....
.....
.....

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

/.....
.....
.....

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

/.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/.....
.....
.....

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

/.....
.....
.....

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

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

In fede.  Data. 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

Cognome...PALMIERI.....

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

Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SASSARI.....

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

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

.....NESSUNA.....
.....

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

.....NESSUNA.....
.....

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

ADVISORY ROLE FOR BMS, MSD, ROCHE, PIERRE-FABRE, NOVARTIS, INCYTE...

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di

azioni:.....

.....
.....NESSUNA.....
.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....NESSUNA.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....
.....NESSUNA.....
.....

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

.....
.....NESSUNO.....
.....

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

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

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



PALMIERI
GIUSEPPE
01.03
.2021
12:16:21
UTC



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Ignazio

Cognome Stanganelli

Qualifica Medico

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

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

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

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Eventi formativi Novartis – Sanofi – MSD - Roche

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


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

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

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

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

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

In fede.....

Data 5 3 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PAOLO ANTONCO

Cognome..... ASCIERTO

Qualifica..... DIRETTORE V.C.

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

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

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

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data..... 02-03-2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome STEFANO
Cognome PERGOLIZZI
Qualifica DIRETTORE UOC RADIOTERAPIA – ORDINARIO SSD MED/36
Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI MESSINA – AOU POLICLINICO MESSINA

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

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

~~.....
.....
.....~~

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

~~.....
.....
.....~~

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

~~.....
.....
.....~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

~~.....
.....
.....~~

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

~~.....
.....
.....~~

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

ASTRA-ZENECA

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

~~.....
.....
.....~~

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

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

In fede

Prof. Stefano Pergolizzi



4 Agosto 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Lisa Francesca

Cognome... Licitra

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

Ente di appartenenza: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e Università degli Studi di Milano

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

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

NO.....

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

NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: **partecipazione in qualità relatore a convegni/congressi o come consulente scientifico per advisory boards da:**
Astrazeneca, Bayer, BMS, Eisai, MSD, Merck-Serono, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-La Roche Ltd, Novartis, Roche, Debiopharm International SA, Sobi, Incyte Biosciences Italy srl, Doxa Pharma srl, Amgen, Nanobiotics, GSK.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

fondi per la ricerca devoluti direttamente all'Istituto per studi clinici ai quali ho partecipato da:

Astrazeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene International, Eisai, Exelixis, Debiopharm International SA, Hoffmann-La roche ltd, IRX Therapeutics, Medpace, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

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

Nessuno

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

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



In fede..... Data 04/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DANIELA

Cognome..... RUSSO

Qualifica..... RTDA

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

DIP. DI SCIENZE BIOMEDICHE AVANZATE
SEZ DI ANATOMIA PATOLOGICA

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

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

..... NO

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

..... NO

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

..... NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

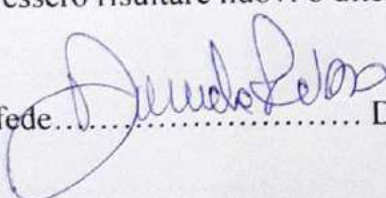
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

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

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

In fede.....



Data.....

4/8/2004



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ARMANDO

Cognome... SANTURO

Qualifica... MEDICO ONCOLOGO-EMATOLOGO

Ente di appartenenza... ISTITUTO CLINICO HUMANITAS-IRCCS - ROZZANO (MI)

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

In fede.....
Prof. Armando Santoro

Data..... Ro 22 Anno 24/08/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Corrado

Cognome...Caracò.....

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

Ente di appartenenza...Istituto Nazionale Tumori, Napoli

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

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

...NO.....

.....

.....

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

NO.....

.....

.....

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

NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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

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

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

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

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

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

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



In fede

Data 28/01/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MARIA CONCETTA

Cognome FARGNOLI

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO MED35 – MALATTIE CUTANEE E VENEREE

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'AQUILA

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

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

NESSUNA

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

NESSUNA

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Borsa di studio: Sanofi-Genzyme, Almirall, Galderma

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Grant per progetti di ricerca: Janssen, Amgen, Novartis

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

NESSUNO

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

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

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

In fede

Data 28/1/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede *Daniela Scortto* Data *3.9.2021*.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Federica.....

Cognome...Piatti.....

Qualifica.....

Ente di appartenenza.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....  Data.....05/08/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

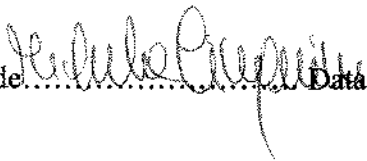
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

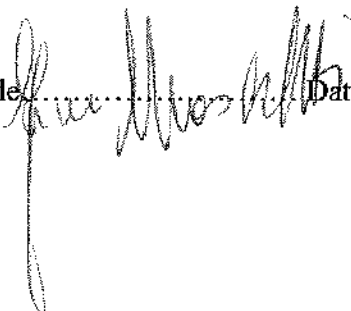
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.....
.....
Data...07/01/2020..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.  Data...07/01/2020..



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

dichiaro

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

Inoltre

dichiaro

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

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM