



Linee guida TUMORI CUTANEI NON MELANOMA Carcinoma squamocellulare cutaneo

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



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



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



Società Italiana di Dermatologia
(SIDEmaST)



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica



Coordinatore	Paola Queirolo	Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano	
Segretario	Francesco Spagnolo	Oncologia Medica 2, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova	
Estensori	Franco Bassetto	Clinica Chirurgia Plastica Azienda Ospedaliera Università Padova	
	Paolo Bossi	Università degli Studi di Brescia	
	Michele Del Vecchio	Oncologia Medica, Fondazione IRCCS - INT, Milano	
	Claudio Clemente	SMEL 2 - Anatomia Patologica e Citodiagnostica, I.R.C.C.S. Policlinico San Donato, Milano	
	Vincenzo de Giorgi	Dermatologia, AOU Careggi, Firenze	
	Ketty Peris	Istituto di Dermatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma	
	Pietro Quaglino	Dermatologia, AOU Città della Salute e della Scienza, Università degli Studi di Torino, Torino	
	Alessia Reali	Radioterapia, AO S.Croce e Carle, Cuneo	
	Iris Zalaudek	Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste, Ospedale Maggiore di Trieste	
	Roberto Patuzzo	S.C. Chirurgia Generale indirizzo oncologico 4, Fondazione IRCCS - INT, Milano	
Revisori	Piergiacomo Calzavara-Pinton	SIDEMAST	Dipartimento di Dermatologia, ASST Spedali Civili of Brescia, Università di Brescia, Brescia
	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	Departmento di Scienze Biomediche Avanzate, Università "Federico II", Napoli
	Armando Santoro	AIOM	IRCCS Humanitas Research Hospital, Università Humanitas, Milano
	Elisabetta Pennacchioli	SICO	Divisione di Oncologia Medica del Melanoma, Sarcoma e Tumori Rari, IEO, Milano
	Maria Concetta Fargnoli	SIDEMAST	Dipartimento di Dermatologia, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila
	Daniela Berritto	SIRM	Dipartimento di Radiologia, Università della Campania "L. Vanvitelli", Napoli

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**. La tabella sintetizza la votazione del panel per ciascun quesito clinico sviluppato e analizzato attraverso un formale processo 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)	Positiva forte

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

La qualità globale delle evidenze viene guidata dall'outcome critico con valutazione di qualità più bassa e viene espressa come 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
Positiva Forte	“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)
Positiva Debole	“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)
Negativa Debole	“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)
Negativa Forte	“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 √.

** 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 e le appendici con la strategia di ricerca e il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

INDICE

1. Epidemiologia.....	6
2. Fattori di rischio	7
3. Anatomia patologica	9
4. Diagnosi dermoscopia	18
<i>QUESITO 1: Nella popolazione che si espone al sole è raccomandabile l'utilizzo di filtri solari con protezione 30-50 per ridurre il rischio di sviluppo di carcinomi squamocellulari cutanei?</i>	<i>19</i>
<i>QUESITO 2: In individui con neoformazioni cutanee sospette, è raccomandabile la dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di carcinoma squamocellulare della cute?</i>	<i>20</i>
<i>QUESITO 3: In soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei a tipo carcinoma squamocellulare, è raccomandato un trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento?</i>	
<i>QUESITO 4a: In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?</i>	
<i>QUESITO 4b: In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?</i>	
5. Terapia chirurgica e tecniche alternative alla chirurgia	25
<i>QUESITO 5a: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile a basso rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 4 mm rispetto < 4 mm?.....</i>	<i>27</i>
<i>QUESITO 5b: In pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo operabile ad alto rischio è raccomandata una escissione con margini ≥ 6 mm rispetto < 6 mm?.....</i>	<i>28</i>
<i>QUESITO 6: Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivi o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?</i>	<i>29</i>
<i>QUESITO 7a: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla radioterapia?.....</i>	<i>31</i>
<i>QUESITO 7b: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla cauterizzazione?</i>	<i>33</i>
<i>QUESITO 7c: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo non ricorrente e operabile è raccomandata l'asportazione chirurgica con margini liberi rispetto alla crioterapia?</i>	<i>34</i>
<i>QUESITO 8: La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?</i>	<i>35</i>
<i>QUESITO 9: La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?.....</i>	<i>36</i>
6. Terapia medica, stadiazione e follow-up	37
<i>QUESITO 10: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extra cutanee di malattia?</i>	<i>38</i>
<i>QUESITO 11: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?.....</i>	<i>39</i>
<i>QUESITO 12: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori dall'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?</i>	<i>40</i>
<i>QUESITO 13: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?</i>	<i>41</i>
<i>QUESITO 14: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatica non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?.....</i>	<i>42</i>
<i>QUESITO 15: Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?</i>	<i>44</i>

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile

1. Epidemiologia

Il carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) rappresenta il 20-25% dei tumori cutanei. Tuttavia, i dati di incidenza di tale neoplasia non sono così definiti sia per la presenza di poche statistiche sia perché spesso viene considerato insieme con la forma mucosa [1]. In Italia non sono disponibili dati nazionali unificati di incidenza per i tumori cutanei non melanoma. Le stime di incidenza del cSCC, fornite da un unico “Skin Cancer Registry” della regione Trentino, erano di 29 per 100,000 abitanti nel periodo 1993-1998 [2]. I dati AIRTUM 2015 riportano una incidenza di SCC della regione testa-collo, incluse le varianti cutanee, di 19.46 per 100,000 per anno [3]. I dati dei Registri tumori italiani stimano che nel 2018 verranno diagnosticati circa 19.000 nuovi casi di cSCC, con maggiore incidenza nei maschi soprattutto dopo i 65 anni e con un tipico gradiente Nord-Sud [4].

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

Bibliografia

1. Green AC and Olsen CM, Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017;177:373-81.
2. Boi S, Cristofolini M, Micciolo B, Polla E, Dalla Palma P. Epidemiology of Skin Tumors: data from the Cutaneous Cancer Registry in Trentino. *J Cutan Med Surg* 2003;16:188-97.
3. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, Mallone S, Trama A, Castaing M, *et al.* Italian cancer figures--Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016;40(1) Suppl 2:33-37.
4. I numeri del cancro in Italia. 2018.
https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2018_NumeriCancro-operatori.pdf
5. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust* 2006;184:6-10.
6. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(2):237-47.
7. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:957-66.
8. De Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, *et al.* Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol* 2012;167:1-13.

2. Fattori di rischio

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

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

Il ruolo rilevante svolto dai raggi UV nello sviluppo della patologia rende importante lo sviluppo di strategie di prevenzione e di adeguata fotoprotezione e fotoesposizione.

Le misure da considerare in tale ambito sono: sensibilizzazione delle persone riguardo alla consapevolezza delle conseguenze di esposizione solare eccessiva, protezione dall'esposizione ai raggi UV diretta mediante utilizzo di vestiti adeguati e cappelli, ricerca delle aree di ombra e regolare e corretto uso delle creme di protezione solare.

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

Nella review di Burnett et al del 2011, l'analisi dei dati della letteratura evidenziava come l'impiego di creme di protezione solare riducesse l'incidenza del cSCC, non determinando una significativa riduzione dei valori di vitamina D e non comportando conseguenze sfavorevoli per la salute dell'individuo [1]. L'impiego regolare e corretto delle creme di protezione solare si è anche dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle cheratosi attiniche noto marker di danno cronico foto-indotto [2].

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

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

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

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

Bibliografia

1. Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Apr;27(2):58-67.
2. Farmer KC, Naylor MF. Sun exposure, sunscreens, and skin cancer prevention: a year-round concern. *Ann Pharmacother*. 1996 Jun;30(6):662-73.
3. 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.
4. Green AC and Olsen CM, Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol* 2017;177:373-81.
5. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, Colegio OR. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared with Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol* 2018;154(1):60-6.
6. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
7. Wu JH, Cohen DN, Rady PL, Tyring SK. BRAF inhibitor-associated cutaneous squamous cell carcinoma: new mechanistic insight, emerging evidence for viral involvement and perspectives on clinical management. *Br J Dermatol* 2017; 177(4):914-23.

3. Anatomia patologica

Definizione

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

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

Codificazione ICD-O

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

Localizzazioni

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

Caratteri clinici

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

Caratteri istopatologici generali del cSCC

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

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

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

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

Oltre al sistema di Broders, il cSCC può essere istologicamente classificato secondo il **livello di Clark** che considera la profondità dell'infiltrazione cutanea del tumore in relazione ai diversi strati della cute. Le lesioni di livello I sono tumori in situ, confinati all'epidermide. Nelle lesioni di II livello è presente infiltrazione del derma papillare, in quelle di livello III l'intero derma papillare è infiltrato con esclusione del derma reticolare; nel IV livello si ha infiltrazione del derma reticolare ed infine nel V il cSCC si estende al tessuto adiposo dell'ipoderma. Cassarino ha proposto uno schema di classificazione in tre diverse categorie:

cSCC a basso rischio che includono i cSCC su cheratosi attinica, associati a HPV, cSCC tricholemmali e fusocellari; i **cSCC a rischio intermedio** che comprendono la variante adenoide (acantolitica), la variante intraepidermica con invasione e quella simile al linfoepitelioma; la categoria di **cSCC ad alto rischio** include il cSCC de novo, quello in associazione con i fattori predisponenti (radiazioni, cicatrici da ustioni e immuno-soppressione), la malattia di Bowen invasiva e il carcinoma adenosquamoso. La categoria indeterminata include il cSCC con cellule ad anello, le varianti follicolare, papillare e a cellule chiare.

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

Varianti istologiche

Il cSCC comprende differenti varianti istologiche la cui importanza prognostica è spesso sottostimata. Il comportamento biologico di questi sottotipi può variare considerevolmente, da forme indolenti a forme aggressive. Nella tabella 1 vengono riportate le principali varianti del cSCC e riassunte le caratteristiche istopatologiche e prognostiche più rilevanti.

Tabella 1: varianti istologiche del carcinoma spinocellulare

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

Varianti	Sede	Caratteri istologici	IHK	Lesioni associate	Prognosi
Cheratoacantoma	Testa collo; aree esposte	Ben differenziato, cratere centrale con cheratina; base netta; confinato al derma	NA	CA	Eccellente
Linfoepiteliale	Testa collo; aree esposte	Cellule linfoidi frammiste a cellule neoplastiche	Positiva: CK, p63 Negativa: CK20, EBV	Non riportata	Prevalentemente buona
Verrucoide	Genito- crurale, piedi	Ben differenziato, papille acantosische, cheratina tra le papille	NA	Lichen scleroso, VIN, PeIN, AIN	Eccellente (pura), varianti ibride correlata componente meno differenziata
Pseudoghiandolare (acantolitica, adenoide, pseudovascolare)	Testa collo; aree esposte	Pseudovascolare, pseudoghiandolare, spazi secondari all'acantolisi	Positiva:CK, p63, p40 Negativa: CEA, CD31, CD34, Fli-1, mucicarminio.	CA	Intermedia/variabile
Adenosquamosa e mucoepidermoide	Testa collo; aree esposte	Focolai di vera differenziazione ghiandolare	Positiva: CEA; mucicarminio	CA	Da intermedia ad aggressiva

Desmoplastica (sclerosante)	Testa collo; aree esposte	Reazione fibrotica (reattiva); frequente invasione perineurale frequente	Positiva: CK, p63, p40	CA	Da intermedia ad aggressiva (recidive)
A cellule fusate (sarcomatoide)	Testa collo; aree esposte	Cellule fusate pleomorfe; mitosi atipiche; assenza di cheratinizzazione	Positiva: CK, p63, p40 Negativa: S100, SOX10, desmina	CA	Solitamente buona se superficiali, aggressiva profonda e genitale
Mixoide	Testa collo; aree esposte	Stroma mucinoso prominente	Positiva: ferro colloidale (stroma)	CA	Solitamente buona se superficiali, aggressiva se profonda e genitale
Carcinosarcoma	Testa collo; aree esposte	Tumore bifasico; epite-liale / mesenchimale (condro, osteo); componente eterologa	Positiva: CK, p63, p40 (epiteliale) Variabile +/- stroma	CA	Intermedia, aggressivo; diagnosi tardiva
Malattia di Bowen invasiva	Testa collo; aree esposte	Aggregati basaloidi; cheratinizzazione centrale o comedo-necrosi	Positiva: CK, p63, p40	Malattia di Bowen (CS in situ con aspetti basaloidi/bowenoidi)	Da intermedia ad aggressiva
Basaloide	Solitamente su mucose (anche cute genitale e perianale)	Nidi di cellule basaloidi; comedo-necrosi; invasione vascolare prominente	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio Negativa: BER-ep4, ck20	cSCC in situ basaloide/ verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Aggressiva
Carcinoma verrucoso	Solitamente mucose (anche cute genitale e perianale)	Superficie papillare e base frastagliata; coilocitosi a tutto spessore	Positiva: CK, p63, p40, p16, HPV alto rischio	cSCC in situ basaloide/ verrucoso (PeIN, VIN, AIN)	Intermedia

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

Precursori

Cheratosi attinica (CA)

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

Carcinoma spinocellulare in situ (malattia di Bowen)

Il carcinoma spinocellulare in situ (cSCC in-situ) è conosciuto anche come malattia di Bowen. È una neoplasia epiteliale maligna confinata all'epidermide e alla porzione superficiale degli annessi cutanei con estensione a tutto spessore dell'epidermide ed iper-ortocheratosi. Numerosi sono i sinonimi (carcinoma spinocellulare intraepiteliale, papulosi bowenoide, neoplasia intraepidermica cheratinocitica KIN III) con differenti nomi in funzione della sede del cSCC in-situ (neoplasia intraepiteliale vulvare, VIN III; neoplasia intraepiteliale peniena PeIN III; eritroplasia di Queyrat, neoplasia intraepiteliale anale AIN III). La maggior parte dei casi interessa pazienti anziani in regioni cutanee esposte ai raggi solari (arti inferiori, testa e collo e mani) oltre a soggetti immunodepressi e sottoposti a trapianti d'organo. Nel 3-5% dei casi il cSCC in-situ progredisce a cSCC invasivo; nei pazienti con eritroplasia di Queyrat la percentuale di evoluzione è del 10%.

Cheratoacantoma (Ka).

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

Varianti del CSc

1. **Carcinoma verrucoide (CVe).** Tale diagnosi può essere impossibile se il prelievo è superficiale e/o incisionale. La neoplasia è caratterizzata da una proliferazione eso-endofitica con papillomatosi ed acantosi e spesso con crescita a margini arrotondati nel derma. L'invasione è compressiva piuttosto che infiltrativa. Le cellule neoplastiche mostrano solitamente scarsa atipia. Può insorgere in differenti sedi (regione ano-genitale: tumore di Buschke-Lowenstein; cavità orale: tumore di Ackerman o papillomatosi orale florida; pianta dei piedi: epitelioma cuniculatum). Può essere associato ad alcuni sottotipi di HPV (HPV 6 e 11 nell'epitelioma cuniculatum, 16 e 18 nella papillomatosi orale florida e nel CVe anogenitale).
2. **Carcinoma verrucoso (CVr)** simile a CVe, di aspetto papillomatoso ma con una componente più infiltrativa ed aggressiva e con aspetti coilocitici. In sede vulvare e peniena è associato rispettivamente a VIN e PIN.
3. **Carcinoma spinocellulare basaloide (CSB).** Neoplasia con aspetti solidi o lobulari di cellule simil basali di piccole dimensioni e raggruppate, nuclei ipercromatici, ialinosi e necrosi coagulativa. Le cellule sono positive per i marcatori immunocitochimici per le citocheratine ma sono negative per Ber-EP4. Può essere associato ad alcuni sottotipi di HPV. In sede orofaringea e anogenitale è associato a cSCC in situ e nelle localizzazioni vulvari a VIN. Ha un comportamento aggressivo con possibilità di recidive e metastasi.
4. **Carcinoma spinocellulare papillare (CSP).** Proliferazione esofitica papillare con un asse fibrovascolare senza evidenza di invasione dermica profonda.
5. **Carcinoma spinocellulare cheratinizzante (CSK).** Proliferazione epidermoide ben o moderatamente differenziata spesso associata a VIN e PIN e a dermatosi croniche tipo lichen scleroso.
6. **Carcinoma spinocellulare tipo cheratoacantoma (CSKA).** Simula un cheratoacantoma ma presenta caratteri istologici più aggressivi con infiltrazione più estesa, anaplasia, pleomorfismo e numerose mitosi.
7. **Carcinoma spinocellulare sarcomatoide (CSSa).** Il CSSa è una forma rara di cSCC, che si osserva principalmente in regioni esposte al sole e in pazienti anziani. I cheratinociti si infiltrano nel derma come singole cellule con nuclei allungati, con scarsi nidi o gruppi di cellule coesive; minimi i foci di cheratinizzazione. Tali caratteri morfologici rendono difficile la diagnosi differenziale con altre

neoplasie a cellule fusiformi. L'indagine immunoistochimica dimostra la positività delle cellule tumorali con le citocheratine, in particolare CK5-6 e CK34betaE12 e EMA. L'intera lesione può essere a cellule fusate o ci possono essere focali aspetti di cSCC convenzionale. Talora non è evidente una connessione con l'epidermide. È importante differenziare questa variante da alcuni simulatori tipo il fibroxantoma atipico, il melanoma, i sarcomi a cellule fusate superficiali (leiomiomasarcoma, istiocitoma fibroso maligno superficiale). L'aggressività di tale neoplasia non è concordatamente accettata e spesso solo attribuita ai CSSa che insorgono in aree di trattamenti radioterapici.

Il decorso del CCSa a cellule fusate di solito non è aggressivo, sebbene il suo verificarsi nel contesto di una radiodermite possa portare a una prognosi sfavorevole.

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

Profilo immunoistochimico

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

Simulatori

1. Iperplasia pseudoepiteliomatosa
2. Angiosarcoma (epitelioide)
3. Fibroxantoma atipico

4. Carcinoma mucoepidermoide primitivo della cute
5. Melanoma apigmentato/scarsamente pigmentato

Diagnosi differenziali

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

La **diagnosi differenziale di cheratosi attinica (CA)** include la malattia di Bowen, il lupus eritematoso cutaneo cronico, la cheratosi seborroica (KS), il BCC superficiale e la verruca piana. La CA eritematosa simula la cheratosi lichenoidale benigna, la cheratosi squamosa irritata, la psoriasi e la dermatite seborroica. La CA ipertrofica è da porre in diagnosi differenziale con il lupus eritematoso discoide, il cheratoacantoma, la porokeratosi, il CSC e la verruca vulgaris. La CA pigmentata può simulare la KS, la lentigo maligna e la lentigo solare. La diagnosi differenziale di CA delle semimucose comprende: labbra screpolate, lichen planus, cheilite angolare e altri tipi di cheilite.

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

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

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

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

Clinical risk factors for recurrence

Size and location of lesion

≥20 mm on area L

≥10 mm on area M

≥6 mm on area H

Poorly defined borders

Recurrent tumor

Tumor in an immunosuppressed patient

Tumor at a site of prior radiation treatment or chronic inflammatory process

Rapidly growing tumor

Neurological symptoms: pain, paresthesia, paralysis

Pathological risk factors for recurrence

Moderately or poorly differentiated

Adenoid (acantholytic), adenosquamous (showing mucin production) or desmoplastic subtypes

Clark level IV or V

Modified Breslow thickness ≥4 mm

Perineural involvement

Vascular involvement

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

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

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

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

Esame istopatologico

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

Caratteri istopatologici da includere nel referto istopatologico di un CSc

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

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

Stadiazione

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

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

Category T

Tx Primary tumour cannot be identified

T0 No evidence of primary tumour

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumour 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumour >2 cm and ≤4 cm in greatest dimension

T3 Tumour >4 cm in greatest dimension or minor bone erosion or perineural invasion or deep invasion

T4a Tumour with gross cortical bone/marrow invasion*

T4b Tumour with axial skeleton invasion including foraminal involvement and/or vertebral foramen involvement to the epidural space

Category N§

Nx Regional lymph nodes cannot be assessed

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in a single ipsilateral regional lymph node, 3 cm or less in greatest dimension

N2 Metastasis in a single ipsilateral lymph node, more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension or in multiple ipsilateral nodes none more than 6 cm in greatest dimension

N3 Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

Category M

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis#

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

§The pT and pN pathologic categories correspond to the T and N clinical categories

Histological examination of a regional lymphadenectomy specimen will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0. Classification based only on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection is designated (sn) for sentinel node, e.g., (p)N1(sn)

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

Bibliografia

Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006 (a) Mar; 33(3):191-206.

Cassarino DS, DeRienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part two. *J Cutan Pathol.* 2006 (b) Mar; 33(3):261-279.

Gaertner EM. Incidental cutaneous reaction patterns: epidermolytic hyperkeratosis, acantholytic dyskeratosis and Hailey-Hailey-like acantholysis: a potential marker of premalignant skin change. *J Skin Cancer.* 2011; 2011: 645743.

doi: 10.1155/2011/645743. Epub 2011 Mar 30. PubMed PMID: 21773039; PubMed Central PMCID: PMC3135235.

Goldman GD. Squamous cell cancer: a practical approach. *Semin Cutan Med Surg.* 1998 Jun; 17(2):80-95.
Guenther LC, Barber K, Searles GE, Lynde CW, Janiszewski P, Ashkenas J. Canadian Non-melanoma Skin Cancer Guidelines Committee. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines. *J Cutan Med Surg.* 2015 May-Jun;19(3):205-15. Erratum in: *J Cutan Med Surg.* 2015 Nov-Dec;19(6):604.

National Cancer Institute. Squamous Cell Carcinoma.

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/skin/HealthProfessional/page3>. [accessed 18 August 2013].

Slater D, Walsh M. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for the histological reporting of primary invasive cutaneous squamous cell carcinoma and regional lymph nodes. The Royal College of Pathologists. London, May 2014

<https://www.rcpath.org/asset/9C1D8F71-5D3B-4508-8E6200F11E1F4A39/> .

WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition. Edited by David E. Elder, Daniela Massi, Richard A Scolyer, Rein Willemze. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2018

4. Diagnosi dermoscopia

La diagnosi dermoscopia del carcinoma squamocellulare cutaneo (cSCC) presenta maggiori difficoltà rispetto a quella del carcinoma basocellulare. Tali difficoltà derivano principalmente dalla presenza di vari aspetti morfologici con cui il cSCC si presenta clinicamente. Nella varietà non pigmentata, tale neoplasia presenta un pattern vascolare dermoscopia che può ricordare quello del melanoma ipo-amelanotico. Infatti, il pattern vascolare può essere molto polimorfo nello cSCC con vasi lineari irregolari, vasi a forcina e vasi puntiformi. Inoltre nelle varietà ipercheratosiche la presenza di materiale cheratinico biancastro, e, nelle forme ulcerate, la presenza di ulcerazione e di macchie di sangue nascondono e modificano i caratteri dermoscopia della neoformazione, complicando di conseguenza la diagnosi. La variante pigmentata della cheratosi attinica presenta molte caratteristiche a comune con la lentigo maligna, poiché si osservano spesso strutture granulari anulari grigiastre perifollicolari che si riscontrano anche nella lentigo di Hutchinson: in questi casi è mandatorio effettuare un prelievo biotico, anche incisionale, per verificare la diagnosi.

In letteratura allo stato attuale, non sono presenti studi controllati che validino, specificamente per il cSCC, come procedure che migliorino l'accuratezza diagnostica rispetto al solo esame clinico la dermoscopia o altre metodiche di diagnostica non invasiva, come la microscopia confocale.

E' presente tuttavia uno studio prospettico randomizzato a due bracci multicentrico cross-sectional di Argenziano et al. [1] che si propone di valutare l'accuratezza diagnostica relativa all'impiego della dermoscopia rispetto alla sola visita clinica per la diagnosi di lesioni tumorali cutanee (quindi non solo carcinoma squamocellulare), da parte di una coorte di medici di base che venivano formati con un corso di 1 giorno all'uso della dermoscopia. 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 anche con l'ausilio della dermoscopia). Le valutazioni dei medici di base venivano poi controllate da due dermatologi esperti. Su un totale di 2522 pazienti, 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 ($p=0.002$). In base a questi risultati, la dermoscopia pertanto consente di limitare significativamente rispetto alla sola visita clinica la possibilità che un tumore cutaneo non venga diagnosticato da parte dei medici di base.

In uno studio randomizzato simile olandese, che confrontava sempre la capacità dei medici di base di diagnosticare lesioni cutanee sospette per neoplasia con dermoscopia e solo esame clinico [2], l'impiego della dermoscopia incrementava di 1,25 volte la possibilità di una diagnosi corretta.

E' inoltre presente un recente studio che riporta i dati relativi ad una analisi retrospettiva di 150 lesioni nodulari clinicamente amelanotiche confrontando l'immagine clinica con quelle dermoscopia. Nell'ambito di una corretta classificazione delle lesioni, la dermoscopia risultava superiore alla clinica "naked-eye" (specificità 89% vs 67%), aumentando anche la sensibilità della diagnosi sia per il melanoma amelanotico sia per il carcinoma squamocellulare [3].

Bibliografia

1. 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
2. Koelink CJ, Vermeulen KM, Kollen BJ, de Bock GH, Dekker JH, Jonkman MF, van der Heide WK. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of dermoscopy in primary care: a cluster randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1442-9.
3. Lin MJ, Xie C, Pan Y, Jalilian C, Kelly JW. Dermoscopy improves diagnostic accuracy for clinically amelanotic nodules. *Australas J Dermatol*. 2018 Aug 19

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Nella review e metanalisi di Sanchez, G. et al. del (2016). "Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers." Cochrane Database Syst Rev 7: CD011161), l'unico studio randomizzato che si è proposto di valutare l'impatto delle creme di protezione solare sul rischio di sviluppare carcinomi cutanei sia basocellulare sia spinocellulare, è il cosiddetto trial Nambour dal nome della regione australiana dove è stato condotto.

Un totale di 1383 persone erano assegnate a 4 differenti gruppi: applicazioni quotidiane di crema di protezione solare fattore 15 più supplementazione con betacarotene; crema di protezione più placebo in compresse; solo betacarotene o solo placebo. L'endpoint era costituito dall'incidenza di carcinomi dopo 4,5 anni di follow-up. I risultati non evidenziavano alcuna differenza nel numero di pazienti che sviluppavano sia carcinomi basocellulari sia carcinomi squamocellulari. Tuttavia, riscontravano pur non riscontrando alcuna differenza nel numero di pazienti che sviluppavano carcinomi spinocellulari nei vari gruppi, evidenziavano una significativa riduzione del numero di carcinomi spinocellulari nel gruppo di pazienti che applicavano la crema di protezione solare (RR 0.61 (95% CI 0.46-0.81).

I dati della letteratura sono concordi nell'indicare l'esposizione cronica a UV come il principale fattore di rischio per queste neoplasie, pertanto, evitare una eccessiva esposizione solare fin dall'età infantile costituisce la prima indicazione in termini di prevenzione primaria per queste neoplasie.

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	0	7	0

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 **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi: elevato rischio di attrition bias e di indirectness, il lavoro considerato presenta una elevata percentuale di pazienti persi al follow-up e i risultati ottenuti non sono direttamente trasferibili alla popolazione del quesito, rispettivamente. Inoltre il basso numero di eventi per quanto riguarda la conferma clinica di carcinoma squamo cellulare rende imprecisi i risultati per questo outcome.

Qualità globale delle evidenze: **MOLTO BASSA**

Bibliografia

Sanchez et al. 2016, Cochrane Database of systematic review 2016, Issue 7 Art. No.:CDO11161

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

In letteratura allo stato attuale, oltre a casistica aneddotica, non sono presenti studi che validino come procedure che migliorino l'accuratezza diagnostica rispetto al solo esame clinico la dermoscopia o altre metodiche di diagnostica non invasiva, come la microscopia confocale.

La diagnosi dermoscopia del cSCC presenta maggiori difficoltà rispetto a quella del Carcinoma Basocellulare. Tali difficoltà derivano principalmente dalla presenza di vari aspetti morfologici con cui il cSCC si presenta clinicamente. Nella varietà non pigmentata, tale neoplasia presenta un pattern vascolare dermoscopico che può ricordare quello del melanoma ipo-amelanotico. Infatti, il pattern vascolare può essere molto polimorfo nello cSCC con vasi lineari irregolari, vasi a forcina e vasi puntiformi. Inoltre, nelle varietà ipercheratosiche la presenza di materiale cheratinico biancastro, e, nelle forme ulcerate, la presenza di ulcerazione e di macchie di sangue nascondono e modificano i caratteri dermoscopici della neoformazione, complicando di conseguenza la diagnosi. La variante pigmentata della cheratosi attinica presenta molte caratteristiche a comune con la lentigo maligna, poiché si osservano spesso strutture granulari anulari grigiastre perifollicolari che si riscontrano anche nella lentigo di Hutchinson: in questi casi è mandatorio effettuare un prelievo biotico, anche incisionale, per verificare la diagnosi.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Effettuare valutazioni comparate tra accuratezza diagnostica clinica e dermoscopia su casistiche prospettiche o se non disponibili, retrospettive

Qualità globale delle evidenze: Opinione espressa dal panel

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

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

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

I tumori cutanei non melanoma (non-melanoma skin cancer - NMSC) rappresentano tuttora la neoplasia maligna più frequente a livello mondiale, negli Stati Uniti ma anche in Europa. I soggetti che presentano un elevato rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare sono rappresentati da pazienti con fenotipo e fototipo chiaro, continua e ripetuta esposizione UV, storia di precedenti NMSC, immunosoppressione conseguente a farmaci (in pazienti portatori di trapianti solidi l'incidenza di carcinoma squamocellulare è maggiore rispetto al basocellulare a differenza di quanto succede nei pazienti immunocompetenti), rare malattie genetiche cutanee, precedente terapia con UV, albinismo o esposizione ad arsenico. Sono stati condotti pochi studi in soggetti ad aumentato rischio di sviluppare un carcinoma squamocellulare 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 (Kadokia 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). L'end-point di beneficio considerato è costituito da incidenza di nuove lesioni.

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

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

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).

L'evidenza per quanto riguarda gli effetti favorevoli è stata confermata anche se giudicata bassa, la valutazione per quanto riguarda il bilanciamento tra effetti positivi e negativi è stata considerata probabilmente favorire l'intervento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	4	0	2
<p>Implicazioni per le ricerche future: dovranno essere condotti ulteriori studi randomizzati preferibilmente multicentrici per testare le possibilità di chemoprevenzione utilizzando farmaci che associno potenziale attività clinica in termini di outcome favorevole e ridotta tossicità, seguendo i pazienti per un periodo di follow-up adeguato.</p>						
<p>Qualità delle Evidenze: BASSA</p> <p>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 Bavink 1995 l'analisi dell'outcome è stata effettuata solo nei partecipanti che hanno completato lo studio.</p>						
<p>Qualità globale delle evidenze: BASSA</p>						

Bibliografia

Bath-Hextall F et al. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD005414.

Chen K 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 Mar;152(3):518-23.

Green AC et al. Skin Cancer Prevention: Recent Evidence from Randomized Controlled Trials. Curr Derm Rep. Curr Derm Rep (2012) 1: 123.

QUESITO 4a: In soggetti immunodepressi, dovrebbe essere eseguito un follow-up dermatologico?

RACCOMANDAZIONE 1: un follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico può esser preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE 1: POSITIVA DEBOLE

RACCOMANDAZIONE 2: un follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico può esser preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi sottoposti a trapianto d'organo solido (SOTR)

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE 2: POSITIVA FORTE

La magnitudine del problema è rilevante, poiché la popolazione di riferimento, cioè i soggetti immunodepressi in seguito a trapianto d'organo solido sono in incremento. Questi pazienti presentano un rischio di neoplasia cutanea più alta (65 volte per il carcinoma squamoso, 10 volte per il basocellulare e 3 volte il melanoma); inoltre, lo stato di immunodepressione continuo atto a minimizzare il rischio di rigetto di trapianto rappresenta una condizione di rischio per lo sviluppo di altre neoplasie solide extra-cutanee.

Non è possibile esprimere una valutazione sugli effetti desiderati/indesiderati con un follow-up più intensivo, poiché mancano studi di comparazione. I rischi potenziali da una strategia di controlli dermatologici sono probabilmente molto limitati, mentre i benefici potrebbero essere moderati o notevoli (anche se non esistono dati di letteratura a riguardo), derivati dalla diagnosi precoce di lesioni potenzialmente aggressive. Tutto ciò considerato e ritenendo il rischio della popolazione sufficientemente alto da prevedere la necessità di una diagnosi precoce di una recidiva di malattia o della comparsa di una nuova lesione, si valuta con moderato favore la possibilità di un follow-up dermatologico, in particolare nella sottopopolazione dei pazienti immunodepressi sottoposti a trapianto d'organo solido.

Un follow-up dermatologico nei pazienti immunodepressi non rappresenta un ostacolo maggiore nella fattibilità e equità di tale approccio, e dovrebbe essere accettato dai principali stakeholders. Non esiste incertezza o variabilità nella modalità in cui i soggetti possano valutare questo approccio.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	7	0	0

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

Qualità globale delle evidenze: OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

QUESITO 4b: In soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo, dovrebbe essere eseguito un follow-up clinico strumentale?

RACCOMANDAZIONE: un follow-up clinico strumentale vs. nessun follow-up clinico strumentale può essere preso in considerazione come prima opzione in soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo

FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: POSITIVA DEBOLE

La magnitudine del problema è rilevante, poiché la popolazione di riferimento, cioè i soggetti immunodepressi in seguito a trapianto d'organo solido sono in incremento. Questi pazienti presentano un rischio di neoplasia cutanea più alta (65 volte per il carcinoma squamoso, 10 volte per il basocellulare e 3 volte il melanoma); inoltre, lo stato di immunodepressione continuo atto a minimizzare il rischio di rigetto di trapianto rappresenta una condizione di rischio per lo sviluppo di altre neoplasie solide extra-cutanee.

Non è possibile esprimere una valutazione sugli effetti desiderati/indesiderati con un follow-up più intensivo, poiché mancano studi di comparazione. I rischi potenziali da una strategia di controlli clinici e strumentali sono probabilmente moderati, derivati da lesioni che si rivelano poi essere falsi positivi e che necessitano però di procedure diagnostiche più o meno invasive (completamento con indagini radiologiche che possano esporre a radiazioni; procedure di accertamento istologiche che possano causare complicanze, quali prelievi su lesioni viscerali). Tutto ciò considerato e ritenendo il rischio della popolazione sufficientemente alto da prevedere la necessità di una diagnosi precoce di una recidiva di malattia o della comparsa di una nuova lesione, si valuta con moderato favore la possibilità di un tale percorso di follow-up.

Il follow-up andrà personalizzato sulla base del tipo di trapianto, sul grado di immunosoppressione, sul farmaco utilizzato per ridurre il rischio di rigetto e sulle caratteristiche del carcinoma squamoso della cute (estensione, recidivanza, tipologia trattamento ricevuto).

Un follow-up clinico-radiologico in questa popolazione di pazienti immunodepressi non rappresenta un ostacolo maggiore nella fattibilità e equità di tale approccio, poiché il numero di pazienti da monitorare risulta essere ben limitato rispetto a tutti i pazienti con carcinoma squamoso della cute.

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	7	0	0	4	3	0

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

Qualità globale delle evidenze: NESSUNO STUDIO INCLUSO; OPINIONE ESPRESSA DAL PANEL

5. Terapia chirurgica, tecniche alternative alla chirurgia e radioterapia

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

La chirurgia è raramente controindicata, anche in pazienti anziani o in casi di tumori difficili da trattare per le ampie dimensioni e localizzazioni anatomiche con potenziali conseguenze funzionali e cosmetiche se questi pazienti vengono gestiti adeguatamente da personale esperto.

Tuttavia, ci possono essere delle condizioni in cui altre tecniche alternative alla chirurgia possono essere considerate.

Nei pazienti in cui il cSCC insorge su AK multiple o su aree con tumori multipli in situ, si possono utilizzare eventuali differenti modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o MAL) oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3.75%; diclofenac gel 3%, ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g) che vengono impiegati per "sterilizzare" il campo di cancerizzazione sebbene tali procedure terapeutiche non diano la possibilità di effettuare l'analisi istologica dei margini [1].

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

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

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

Se tuttavia un primo approccio con tali terapie non risultasse efficace, e il sospetto clinico dermoscopico fosse confermato di carcinoma squamocellulare, è necessario procedere all'asportazione chirurgica tradizionale di questi tumori come qualsiasi altro cSCC.

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

Bibliografia

1. Peris K, Fargnoli MC. Conventional treatment of actinic keratosis: an overview. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:108-14.
2. C. Morton, M. Horn, J. Leman, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch. Dermatol.* 2006;142:729-735.
3. A. Salim, J.A. Leman, J.H. McColl, R. Chapman, C.A. Morton. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br. J. Dermatol.* 2003;148:539-543.
4. M. Overmark, S. Koskenmies, S. Pitkanen. A retrospective study of treatment of squamous cell carcinoma in situ. *Acta Derm. Venereol.* 2016;96:64-67.

Non esistono in letteratura studi clinici comparativi tra l'osservazione clinica vs la somministrazione di radioterapia post-operatoria per i pazienti affetti da SCC della cute operato ad alto rischio. L'impiego della radioterapia post-operatoria è stata valutata in una serie di studi clinici retrospettivi per i pazienti operati di SCC cutaneo ad alto rischio a livello del distretto testa-collo.

In 3 studi retrospettivi sono stati analizzati complessivamente 539 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare della cute del distretto testa-collo con metastasi linfonodali laterocervicali o parotidiche, di cui 470 trattati con chirurgia e radioterapia post-operatoria; in questa popolazione era segnalato il 13% di pazienti immunodepressi. Dopo un follow-up mediano compreso tra i 54 ed i 64 mesi, nello studio di Vensess, il tasso di recidiva dopo radioterapia adiuvante era del 26% rispetto al 43% dopo sola chirurgia, HR 0.1 – 95% CI, 0.10-0.65, con una percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni del 54% per i pazienti sottoposti a radioterapia adiuvante rispetto al 73% per i pazienti trattati con sola chirurgia (1). Nello studio di Oddone, il tasso di recidiva locale era del 48% per i pazienti trattati con sola chirurgia vs il 18% dei pazienti trattati con radioterapia post-operatoria. Dall'analisi multivariata sono state rilevate alcune variabili correlate alla sopravvivenza: la presenza di immunodepressione HR 3.13, 95% CI, 1.39-7.05, il trattamento radioterapico adiuvante HR 0.32, 95% CI, 0.16-0.66, la presenza di estensione extra-capsulare HR 9.92, 95% CI, 1.28-77.09, e la presenza di margini interessati HR 1.85, 95% CI, 1.85-3.37. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato di 82% dei pazienti sottoposti a radioterapia rispetto al 60% per i pazienti non radio trattati (2). Nello studio di Wang, il 55% dei pazienti trattati con sola chirurgia riportava una recidiva locale vs il 23% dei pazienti trattati con radioterapia post-operatoria. Dall'analisi multivariata sono state rilevate alcune variabili correlate con la sopravvivenza libera da malattia: la presenza di immunodepressione HR 4.41, 95% CI, 1.75-11.11, il trattamento radioterapico adiuvante HR 0.14, 95% CI, 0.06-0.32, la presenza di estensione extracapsulare HR 5.12, 95% CI, 1.50-17.47, e l'estensione linfonodale di malattia HR 2.28, 95% CI, 1.01-5.13. Le variabili correlate alla sopravvivenza globale sono state l'età HR 1.06, 95% CI, 1.03-1.09, l'immunodepressione HR 6.87, 95% CI, 2.46-19.22 e trattamento radioterapico adiuvante HR 0.49, 95% CI, 0.25-0.96. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stato di 66% dei pazienti sottoposti a radioterapia rispetto al 27% per i pazienti non radio trattati (3).

Gli studi evidenziano un possibile detection bias in quanto non riportano dati di tossicità in merito al trattamento radioterapico post-operatorio.

Un solo studio retrospettivo è stata valutata la sopravvivenza globale in 47 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare della cute con interessamento perineurale clinico dopo trattamento con chirurgia e radioterapia post-operatoria. Nel 21% dei pazienti si sono registrate sequele attiniche, come radionecrosi, micro-angiopatia corneale ed exenteratio orbitae. L'OS a 5 anni è stata del 64% con una DFS del 75%. Gli autori concludono che è possibile ottenere una sopravvivenza a lungo termine per i pazienti in questo stadio clinico di malattia con un trattamento combinato.

Da questi dati di letteratura si evince che il SCC della cute operato ad alto rischio del distretto testa-collo è associato ad una percentuale di recidiva locale tra il 43% e il 55% e la radioterapia post-operatoria dovrebbe essere somministrata per aumentare il tasso di controllo locale.

Bibliografia

1. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V; Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *The laryngoscope* 2015; 115: 870-875
2. Oddone N1, Morgan GJ, Palme CE, Perera L, Shannon J, Wong E, Gebiski V, Veness MJ; Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival. *Cancer*. 2009;115(9):1883-91
3. Wang JT, Carsten EP, Morgan GJ, Gebiski V, Wang AY, Veness MJ; Predictors of outcome in patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma involving cervical lymph nodes: improved survival with the addition of adjuvant radiotherapy. *Head and Neck* 2012; 34(11): 1524-8
4. Warren TA, Panizza B, Porceddu SV, Gandhi M, Palatel P, Wood M, Nagle CM, Redmond M; Outcomes after surgery and post-operative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Head and Neck* 2016; 38(6):824-831

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Le indicazioni assolutamente condivise da tutte le linee guida confermano l'importanza della asportazione chirurgica radicale con margini liberi. Tuttavia, non sono disponibili studi clinici che individuino quali siano le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, e pertanto non vi sono indicazioni omogenee a tal riguardo.

I margini liberi da malattia di asportazione chirurgica devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività in base ai parametri clinico-patologici.

Le linee guida americane NCCN basano le loro raccomandazioni in base ai risultati di uno studio prospettico americano (Brodland 1992). I dati riportati evidenziano come per carcinomi spinocellulari low-risk ben circoscritti e di diametro inferiore a 2 cm, una asportazione a 4 mm dai margini clinici della lesione determini una rimozione completa della neoplasia in più del 95% dei casi. Per lesioni sempre low-risk ma di dimensioni superiori a 2 cm, i margini indicati per garantire l'asportazione istologicamente completa della neoplasia sono di 6 mm.

Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano un margine minimo standardizzato di 5 mm per carcinomi a basso rischio, cioè tumori con spessore verticale < 6 mm e nessun fattore di rischio (Stratigos).

L'effettuazione di asportazioni con margini liberi maggiori potrebbe determinare inevitabilmente una maggiore incidenza di complicanze relative al trattamento, quali esiti chirurgici, cicatrice, dolore e sanguinamento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Definire studi prospettici eventualmente randomizzati che valutino l'outcome di pazienti operati con differenti margini liberi

Qualità globale delle evidenze: Opinione espressa dal panel

Bibliografia

- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992 Aug;27(2 Pt 1):241-8.
- Stratigos et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015;51(14):1989-2007.

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Le indicazioni assolutamente condivise da tutte le linee guida confermano l'importanza della asportazione chirurgica radicale con margini liberi. Tuttavia, non sono disponibili studi clinici che individuino quali siano le dimensioni minime adeguate per i margini liberi, e pertanto non vi sono indicazioni omogenee a tal riguardo.

I margini liberi da malattia di asportazione chirurgica devono essere valutati in base alle dimensioni del tumore ed al grado di aggressività in base ai parametri clinico-patologici.

Le linee guida americane NCCN basano le loro raccomandazioni in base ai risultati di uno studio prospettico americano (Brodland 1992). Per lesioni di dimensioni superiori a 2 cm, i margini indicati per garantire l'asportazione istologicamente completa della neoplasia sono di 6 mm. Per carcinomi squamocellulari in sedi high-risk (cuoio capelluto, orecchie, palpebre, naso, labbra) o con altre caratteristiche high-risk (grading istologico maggiore o uguale a 2, invasione del tessuto sottocutaneo), lesioni con diametro rispettivamente inferiore a 1 cm, da 1 cm fino a 1,9 cm o superiore a 2 cm, dovrebbero richiedere margini liberi rispettivamente di 4 mm, 6 mm e 9 mm.

Le linee guida della società tedesca di dermatologia indica per carcinomi spinocellulari di oltre 2 cm di diametro, o per lesioni di spessore superiore a 6 mm, o con altre caratteristiche prognostiche ad alto rischio (scarsa differenziazione cellulare, tumore ricorrente, invasione perineurale, estensione in profondità nello strato sottocutaneo e/o localizzazione su orecchio o labbro), la necessità di un margine libero di almeno 6 mm per consentire il 95% di risposta completa a 5 anni (Breuninger).

Le linee guida europee EDF-EADO-EORTC raccomandano per tumori con spessore < 6 mm ma con caratteristiche ad alto rischio (istologicamente indifferenziati, invasione perineurale, tumori ricorrenti) e per tumori con spessore istologico verticale > 6 mm, un margine libero di 10 mm (Stratigos).

L'effettuazione di asportazioni con margini liberi maggiori potrebbe determinare inevitabilmente una maggiore incidenza di complicanze relative al trattamento, quali esiti chirurgici, cicatrice, dolore e sanguinamento.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Definire studi prospettici eventualmente randomizzati che valutino l'outcome di pazienti operati con differenti margini liberi

Qualità globale delle evidenze: Opinione espressa dal panel

Bibliografia

- Breuninger et al. Brief S2k guidelines -- cutaneous squamous cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11 Suppl 3:37-45, 39-47.
- Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 1992 Aug;27(2 Pt 1):241-8.
- Stratigos et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015;51(14):1989-2007.

QUESITO 6: Nei carcinomi squamocellulari cutanei recidivanti o ad alto rischio è raccomandata la chirurgia di Mohs rispetto all'asportazione tradizionale?

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Dalla letteratura presente sono stati presi in considerazione 5 studi monocentrici retrospettivi di cui abbiamo analizzato i dati. Lo studio del 2008 di Brantsch et al. ha analizzato 615 pazienti con carcinoma squamocellulare trattato con chirurgia tradizionale in un periodo di 10 anni, con un follow up mediano di 43 mesi (range 1-163 mesi). Lo studio del 2002 di Cherpelis et al. ha preso in analisi 200 casi di SCC trattati con MMS dal 1988 al 1998, con un follow up tra 6 mesi e 10 anni. Lo studio di Pugliano-Mauro et al. del 2010 comprendeva 260 high risk SCCs trattati con MMS, con un follow up medio di 3.9 anni, comprendenti lesioni neoplastiche della zona H del volto, tumori maggiori di 2 cm o a rapida crescita o con coinvolgimento perineurale e lesioni insorte in pazienti immunosoppressi. Di queste lesioni 231 (89%) erano lesioni primitive, 29 (11%) recidive, il 20% dei pazienti era immunodepresso. Lo studio di Vuyk et al. del 2001 riporta l'esperienza di un singolo chirurgo su 56 SCCs trattati con MMS in un periodo di 8 anni, con un follow up medio di 33 mesi (range 1-99), di questi 3 (5%) erano lesioni recidivanti. Lo studio di Silapunt et al. del 2005 ha studiato 144 SCCs in 117 pazienti con localizzazione all'orecchio trattati con MOHS, con un follow up telefonico medio di 34.6 mesi (range 7-67), di questi casi solo 122 sono stati sottoposti a follow up, i restanti non sono risultati raggiungibili.

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

Il confronto tra chirurgia tradizionale e MOHS (MMS) risulta probabilmente una priorità, considerata l'incidenza di 356 casi su 100000 uomini caucasici (Brantsch et al., 2008). Gli outcomes desiderabili hanno importanza ridotta, risulta un tasso di recidiva locale del 2,7% sulla popolazione di 1045 individui raccolta da 4 studi osservazionali (Brantsch et al., 2008; Pugliano-Mauro & Goldman, 2010; Silapunt, Peterson, & Goldberg, 2005; Vuyk & Lohuis, 2001), mentre il tasso di metastasi a distanza risulta del 12,4% su una popolazione di 460 pazienti raccolta da 3 studi osservazionali (Brantsch et al., 2008; Cherpelis, Marcusen, & Lang, 2002; Pugliano-Mauro & Goldman, 2010). In nessuno studio sono riportati gli outcomes desiderabili di re-escissione e quelli non desiderabili (risultati cicatriziali, infezioni e sanguinamento).

A riguardo della percezione della popolazione dell'importanza degli outcomes non c'è importante incertezza o variabilità, non è presente un'analisi di questo aspetto negli studi presi in analisi; inoltre non risulta valutabile se il bilancio tra risultati desiderabili e non desiderabili favorisca una o l'altra tecnica per la mancanza di studi su questo argomento.

La tecnica di MOHS molto probabilmente è più costosa rispetto alla chirurgia tradizionale perchè, nonostante l'assenza di studi di farmacoeconomia che confrontino le due tecniche, la tecnica di MOHS coinvolge un maggior numero di figure professionali e un maggior numero di ore di attività chirurgica (Vuyk & Lohuis, 2001). Non risultano presenti studi che abbiano analizzato le risorse richieste, né che considerino se il bilancio costo-efficacia favorisca una tecnica rispetto all'altra.

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

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

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	4	3	0	0	7	0
<p>Implicazioni per le ricerche future: È emersa la necessità di effettuare studi clinici caso controllo randomizzati tra tecnica chirurgica tradizionale e MOHS (MMS), inoltre al momento non è presente una rete di centri di riferimento per la chirurgia di MOHS vera, si auspica la creazione di una rete di centri di eccellenza per chirurgia di MOHS (MMS) in modo da potere ricavare una casistica di confronto con la chirurgia standard.</p> <p>Qualità delle Evidenze La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: La qualità degli studi inclusi è stata valutata in accordo con la checklist NICE per le serie di casi. Gli studi sono stati considerati ad alto rischio di bias in quanto tutti, tranne Brantsch et al., sono retrospettivi e monocentrici, inoltre non riportano un esplicito rimando alla consecutività dei pazienti inclusi. Ad eccezione di Pugliano-Mauro et al. gli studi non comprendono esclusivamente una popolazione ad alto rischio o con recidive, ciò determina dei limiti di diretta trasferibilità dei risultati dalla popolazione degli studi alla popolazione del quesito clinico formulato dal panel.</p> <p>Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA</p>						

Bibliografia

- Brantsch, K. D., Meisner, C., Schönfisch, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Röcken, M., & Breuninger, H. (2008). Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology*, 9(8), 713–720.
- Cherpelis, B. S., Marcusen, C., & Lang, P. G. (2002). Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin. *Dermatologic Surgery*, 28(3), 268–273.
- Pugliano-Mauro, M., & Goldman, G. (2010). Mohs surgery is effective for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatologic Surgery*, 36(10), 1544–1553.
- Silapunt, S., Peterson, S. R., & Goldberg, L. H. (2005). Squamous cell carcinoma of the auricle and Mohs micrographic surgery. *Dermatologic Surgery : Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, 31(11 Pt 1), 1423–1427.
- Vuyk, H. D., & Lohuis, P. J. (2001). Mohs micrographic surgery for facial skin cancer. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*, 26(4), 265–273.

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

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

Gli outcome di beneficio considerati sono stati la percentuale di recidive e la relapse-free survival, gli outcome di danno invece da un lato le complicanze e gli esiti chirurgici dall'altro l'incidenza di radiodermite. Sono stati analizzati 4 studi osservazionali (Donaldson MJ et al. del 2002, Baker NJ et al. del 2001, Griffiths RW et al del 2002 e Nemet AY. Et al del 2006) su un totale di 395 casi di carcinoma squamocellulare cutaneo, la percentuale di recidive dopo chirurgia è risultato pari a 3,5%; le complicanze chirurgiche invece risultavano del 8,7% (41/469 pazienti). In uno studio osservazionale di radioterapia (Barysch, 2012) su un totale di 180 pazienti con carcinoma spinocellulare high risk, invece la percentuale di relapse-free survival a 10 anni è risultata del 80,6% (35 recidive/180). La percentuale di recidive dopo un follow-up medio di 4,9 anni è stata valutata in due studi osservazionali (Barysch, 2012 e Abbatucci, 1989) pari a 8,1%. Negli stessi lavori non erano invece disponibili dati sugli effetti collaterali della radioterapia. Su un totale di 227 carcinomi spinocellulari asportati in 183 pazienti nel periodo 1990-1995, la percentuale di recidive locali è stata del 4%. Su una casistica di 51 casi di carcinoma spinocellulare della palpebra, Donaldson et al. (2002) hanno riportato solo una recidiva dopo trattamento chirurgico radicale.

In un lavoro meno recente (Abbatucci, 1989) su una ampia casistica di 675 non melanoma skin cancer trattati con RT, la percentuale di recidive dopo un follow-up minimo di 2 anni era riportata inferiore al 4%.

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

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

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

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

Qualità delle Evidenze

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

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

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Donaldson MJ et al Br J Ophtalmol 2002; 89: 1161-1165.
- Baker NJ et al. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2001; 39, 87-90.
- Griffiths RW British Journal of Plastic Surgery 2002; 55, 287-292.
- Nemet AY et al. Am J Ophtalmol 2006; 142: 293-297.
- Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizzon RG, Seifert B, Dummer R. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. Dermatology. 2012;224(1):59-65. doi: 10.1159/000337027. Epub 2012 Mar 20.
- Abbatucci JS, Boulier N, Laforge T, Lozier JC. Radiation therapy of skin carcinomas: results of a hypofractionated irradiation schedule in 675 cases followed more than 2 years. Radiother Oncol. 1989 Feb;14(2):113-9.

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

Non esistono studi randomizzati che confrontino la chirurgia con la diatermocoagulazione/cauterizzazione. E' disponibile un solo studio osservazionale retrospettivo pubblicato nel 2002 da Werlinger KD et al. che confronta l'asportazione chirurgica rispetto al curettage e diatermocoagulazione in una coorte di 268 pazienti con carcinoma cutaneo baso- o spinocellulare, di cui 110 con asportazione chirurgica e 158 con curettage e diatermocoagulazione. Si trattava di tumori di piccole dimensioni (diametro mediano 7 mm) e solo 76 spinocellulari. I risultati dello studio non documentano significative differenze di recidive tra i due metodi, sebbene lo studio sia gravato da un rischio di bias molto alto in considerazione della natura retrospettiva, dell'assenza di stratificazione e per l'elevato numero di pazienti persi al follow-up (8 nel gruppo chirurgia e 32 nel gruppo trattato con curettage e diatermocoagulazione). Analizzando tuttavia solo il gruppo di pazienti con carcinoma spinocellulare, la percentuale di recidive per i pazienti di cui era disponibile il follow-up risultava di 0/20 (0.0%) per i pazienti trattati con chirurgia e di 2/56 (3.6%) per i pazienti trattati con le altre metodiche. Per questo studio i rischi di inconsistency e imprecisione sono stati valutati come non seri mentre sono stati valutati come seri i rischi di imprecisione per il basso numero di eventi.

Note

Nei pazienti in cui il carcinoma spinocellulare insorge su cheratosi attiniche multiple o su aree con tumori multipli in situ, si possono utilizzare varie modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o MAL) oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3.75%; diclofenac gel 3%, ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g) come riportato dalle linee guida EDF (Stochfleet, 2006) sulla cheratosi attinica ed EDF/EADO/EORTC sul carcinoma spinocellulare (Stratigos, 2015).

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
6	0	0	0	6	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

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

Qualità delle Evidenze

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Werlinger KD, Upton G, Moore AY. Recurrence rates of primary nonmelanoma skin cancers treated by surgical excision compared to electrodesiccation-curettage in a private dermatological practice. *Dermatol Surg.* 2002 Dec;28(12):1138-42; discussion 1142.
- Stratigos et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51(14):1989-2007.

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

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

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

Nei pazienti in cui il carcinoma squamocellulare insorge su cheratosi attiniche multiple o su aree con tumori multipli in situ, si possono utilizzare varie modalità distruttive (crioterapia, curettage ed elettrocoagulazione, terapia fotodinamica con ALA o MAL) oppure agenti topici (imiquimod 5% o 3.75%; diclofenac gel 3%, ingenolo mebutato 500 mcg/g o 150 mcg/g) come riportato dalle linee guida EDF (Stochfleet, 2006) sulla cheratosi attinica ed EDF/EADO/EORTC sul carcinoma squamocellulare (Stratigos, 2015). Tali procedure vengono impiegati per "sterilizzare" il campo di cancerizzazione sebbene tali procedure terapeutiche non diano la possibilità di effettuare l'analisi istologica dei margini. Nei casi in cui vi è una incertezza clinica sull'invasività della lesione, o un dubbio tra tumore in situ e carcinoma squamocellulare cutaneo invasivo, è sempre raccomandabile effettuare l'asportazione chirurgica o una biopsia seguita da esame istologico al fine di confermare la natura non invasiva delle lesioni.

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

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	0	0	0	7	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

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

Qualità globale delle evidenze: Opinione espressa dal panel

Bibliografia

- Nordin P, Stenquist B. Five-year results of curettage-cryosurgery for 100 consecutive auricular non-melanoma skin cancers. J Laryngol Otol. 2002 Nov;116(11):893-8.
- Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol. 2006 Nov-Dec;16(6):599-606.
- Stratigos et al. European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer. 2015;51(14):1989-2007.

QUESITO 8: La biopsia del linfonodo sentinella è raccomandata nei pazienti con carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Nello studio di Maruyama et al del 2017, basato su un disegno osservazionale monocentrico retrospettivo su una coorte di 169 pazienti trattati che tra il 2004 e il 2015 sono stati sottoposti a follow up di almeno 6 mesi (follow up medio di 31,4 mesi), nello stesso periodo 49 pazienti sono stati invece sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella. Sono stati inclusi pazienti con neoplasie più avanzate del tumore in situ e senza metastasi alla prima visita.

La sopravvivenza libera da malattia risulta avere un rischio del 11% con il solo follow up, mentre con la biopsia del linfonodo sentinella risulta essere del 6% (da 2 a 21), da cui deriva un rischio relativo (RR) di 0.55 (da 0.1 a 1.85), di conseguenza risulta che si presentano 5 recidive di malattia in meno ogni 100 pazienti sottoposti a BLS, con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 9 pazienti in meno a 10 pazienti in più. Per quanto riguarda la sopravvivenza totale (OS) non risultano differenze riportate tra la popolazione sottoposta a solo follow up e i pazienti sottoposti a biopsia del linfonodo sentinella. Per quanto riguarda gli outcomes di danno, sono riportati 3 casi di complicanze chirurgiche: un caso di linfangite batterica in un uomo di 77 anni, un caso di linforrea in un uomo di 49 anni e un caso di emorragia postoperatoria, tutte trattate con successo.

Non risulta una probabile incertezza o variabilità riguardo a come la popolazione valuti gli outcome analizzati. Il bilancio degli effetti tra outcomes desiderabili e non desiderabili probabilmente favorisce la BLS rispetto al solo follow up, la procedura inoltre è stata valutata anche alla luce del bilancio tra benefici e danni ed è stato ritenuto che ci sia un rapporto favorevole al suo impiego. La procedura risulta facilmente implementabile, considerato che è già in atto per altri tipi di neoplasia e viene svolta anche in centri non di primo livello, di conseguenza la distribuzione risulterebbe capillare già ab initio e permetterebbe alle strutture di implementare questa tecnica senza costi eccessivamente elevati o difficoltà tecnico-logistiche insormontabili.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	5	3	0	8	0	0

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

Qualità delle Evidenze

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Maruyama H. Journal of Dermatology 2016; 1-7.

QUESITO 9: La linfadenectomia profilattica è raccomandata nei carcinomi squamocellulari cutanei ad alto rischio rispetto al solo follow-up?

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

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA FORTE**

Dalla letteratura presa in analisi non sono emersi studi questa che rispondono a questa tematica, il panel ha quindi proceduto a formulare una raccomandazione basata sulla propria esperienza clinica.

Si è concluso che non sia consigliabile eseguire la linfadenectomia profilattica nella popolazione ad alto rischio affetta da carcinoma squamocellulare.

La linfadenectomia profilattica risulta poco consigliabile anche per gli effetti collaterali che può causare, come il linfedema, l'infezione del sito chirurgico e le parestesie regionali.

La linfadenectomia è quindi da eseguire in caso di finalità terapeutica e non profilattica, in caso di metastasi linfonodali evidenziabili con metodiche strumentali o con la biopsia del linfonodo sentinella.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	0	8	0	0	8

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

Qualità globale delle evidenze: Opinione espressa dal panel

6. Terapia medica, stadiazione e follow-up

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

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

Il carcinoma squamocellulare della cute operato rappresenta una categoria molto eterogenea di malattia. Al suo interno, la definizione di "alto rischio" viene offerta per individuare un gruppo di pazienti con un rischio maggiore di ricaduta loco-regionale o a distanza. Tale gruppo, nei pazienti con malattia della cute del distretto testa-collo, viene definito per la presenza di linfonodi intraparotidei o per la presenza di linfonodi cervicali legati ad un primitivo cutaneo che abbiano una o più delle seguenti caratteristiche: presenza di 2 o più linfonodi, dimensioni >3 cm o estensione extracapsulare di malattia. L'alto rischio viene altresì determinato sul tumore primario, quando abbia dimensioni maggiori di 5 cm (T3) o caratteristiche di invasione dei tessuti vicini tali da determinare uno stadio T4. Per questa tipologia di pazienti viene suggerito un trattamento radiante postoperatorio.

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

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

QUESITO 10: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare alla prima diagnosi procedure di stadiazione per la ricerca di localizzazioni extracutanee di malattia?

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA FORTE**

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	1	0	0	8	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Sarebbe auspicabile una definizione delle indicazioni per la stadiazione strumentale alla diagnosi considerando le differenti entità clinico-patologiche di carcinoma spinocellulare e gli outcome ad esse connessi.

Qualità delle Evidenze

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb;76(2):217-225. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.051. Epub 2016 Oct 1.

QUESITO 11: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare cutaneo ad alto rischio, è raccomandato effettuare visite periodiche di follow-up clinico-strumentale?

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

Forza della raccomandazione: POSITIVA FORTE

Lo studio osservazionale di Ruiz E.S. et al (J Am Acad Dermatol 2017; 76(2): 217-225) ha analizzato una coorte di pazienti stadio T2B o T3: di questi, 45 pazienti erano stati sottoposti a procedure di stadiazione (per 48 carcinomi squamocellulari) in associazione alla prima diagnosi e 53 invece non avevano effettuato tali procedure. L'esame più frequentemente utilizzato era la TC. Il 65% delle procedure radiologiche evidenziava un risultato alterato, e nel 33% dei casi la procedura radiologica aveva determinato una modificazione nella condotta clinica. Per quanto riguarda i dati nel follow-up, la percentuale di metastasi linfonodali riscontrate era maggiore nel gruppo che non effettuava stadiazione strumentale. La mortalità nei due gruppi risultava statisticamente differente, con 19/45 pazienti morti nel gruppo con stadiazione strumentale (42.2%) e 32/53 (60.4%) nel gruppo senza procedure strumentali (RR=0.70, range 0.47 – 1.05).

Il bilancio beneficio danno è stato valutato come probabilmente favorente l'intervento in base ai dati disponibili.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
7	1	0	0	8	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Sarebbe auspicabile una definizione delle indicazioni per la stadiazione strumentale alla diagnosi considerando le differenti entità clinico-patologiche di carcinoma spinocellulare e gli outcome ad esse connessi.

Qualità delle Evidenze

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Ruiz ES, Karia PS, Morgan FC, Schmults CD. The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. J Am Acad Dermatol. 2017 Feb;76(2):217-225. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.051. Epub 2016 Oct 1.

QUESITO 12: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico postoperatorio, in presenza di fattori di rischio maggiori dall'esame istologico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

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

Forza della raccomandazione: **NEGATIVA DEBOLE**

La possibilità che una chemioterapia con carboplatino radiosensibilizzante possa essere di ausilio nel migliorare la prognosi dei pazienti ad alto rischio è stata studiata in un trial randomizzato pubblicato nel 2018 (Porceddu S et al, JCO 2018). L'obiettivo principale era la valutazione di un incremento del controllo di malattia locoregionale. Sono stati randomizzati 321 pazienti a sola RT postoperatoria oppure ad aggiunta di carboplatino settimanale durante la RT; risultavano includibili solo pazienti con malattia nel distretto testa-collo. Lo studio non ha dimostrato un vantaggio nell'endpoint principale (Freedom From Loco-Regional Relapse – FFLRR), così come nei secondari di disease-free survival (HR 0.85 (95% CI 0.55-1.29)) e overall survival (HR 0.95 (95%CI 0.58-1.57)) e nella qualità di vita. Non si è peraltro assistito nel braccio sperimentale ad un incremento delle tossicità da radioterapia quali mucosite, disfagia e dermatite in acuto e in tardivo; sono invece apparse in acuto differenze tra i due bracci, a sfavore del gruppo trattato con chemioterapia, negli effetti collaterali stipsi, fatigue e disgeusia, oltre che, come atteso, nelle tossicità midollari legate al farmaco chemioterapico, nella fase acuta.

La FFLRR a 2 e 5 anni è stata dell'88% (95% CI, 83%-93%) e dell'83% (95% CI, 77%- 90%) nel gruppo di sola RT, mentre dell'89% (95% CI, 84%-94%) e 87% (95% CI, 81%-93%; HR, 0.84; 95% CI, 0.46 to 1.55; P = .58) nel gruppo trattato con carboplatino + RT. Lo studio ha evidenziato potenziali limiti di selezione, e possibili detection and performance bias.

Permane aperto l'interrogativo se una chemioterapia con cisplatino avesse potuto raggiungere risultati migliori, ma la difficoltà di somministrare questo farmaco in una popolazione per lo più anziana e con fragilità rimane evidente.

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

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	0	7	1	0	0	8

Implicazioni per le ricerche future:

Valutazione trattamento con cisplatino concomitante in pazienti ad alto rischio che siano sufficientemente fit per tale terapia

Valutazione impatto trattamento concomitante e/o adiuvante con immunoterapia nei pazienti ad alto rischio

Qualità delle Evidenze

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Porceddu SV et al. J Clin Oncol 36 (2018) 1-9.

QUESITO 13: In pazienti con SCC cutaneo sottoposti a trattamento radioterapico con finalità curative, quando non sia possibile effettuare l'intervento chirurgico, è raccomandabile l'utilizzo di chemioterapia concomitante a radioterapia rispetto a radioterapia esclusiva?

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

Non esistono in letteratura studi clinici comparativi tra la somministrazione di radio-chemioterapia concomitante vs sola radioterapia, come terapia di prima linea in alternativa alla chirurgia, per i pazienti affetti da SCC della cute non operabile.

L'impiego della chemioterapia radiosensibilizzante in associazione alla radioterapia come opzione terapeutica di prima linea nei pazienti non operabili è stata valutata in soli 2 studi clinici pubblicati in letteratura; trattati di 2 studi retrospettivi senza braccio di confronto dove sono stati analizzati 23 pazienti in tutto a cui è stata somministrata terapia sia Platinum-based sia con Cetuximab. Tutti i pazienti si presentavano con malattia inoperabile localmente avanzata o in stato di recidiva clinica.

La risposta di malattia al trattamento concomitante è stata del 57%, nello studio di Lu, e del 64% (95% CI, range 35%-92%) nello studio di Samstein; il tempo medio di follow-up dei 2 studi è stato rispettivamente di 24 mesi (range 3-87) e di 7 mesi (con una media di 37.6 mesi per 5 pazienti). Non vi è stata differenza in termini di outcome tra Cetuximab e terapia Platinum-based. Gli effetti collaterali registrati in acuto sono stati in accordo al profilo di tossicità atteso dei farmaci usati in associazione alla radioterapia.

Sulla base dei dati a disposizione ed in relazione alla prognosi di questi pazienti, e sulla base del rapporto beneficio danno la chemioterapia radiosensibilizzante in associazione alla radioterapia dovrebbe essere prescritta nei soggetti non operabili, previa opportuna valutazione clinica del paziente a cui proporre il trattamento, visto che spesso si tratta di un target di popolazione fragile.

Nonostante il limitato numero di studi, il panel ha ritenuto accettabile e fattibile proporre l'associazione di radio-chemioterapia come trattamento di prima intenzione nei carcinomi squamocellulari della cute operabile, il trattamento dovrebbe essere eseguito presso Centri di Riferimento di patologia con adeguate competenze specialistiche.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	8	0	0	8	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

L'utilizzo di terapia sistemica (chemioterapia con cisplatino, terapia biologica con cetuximab o immunoterapia) andrà valutato su numeri più grandi e con attenzione al rapporto attività – effetti collaterali

Qualità delle Evidenze

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

La qualità degli studi inclusi è stata valutata in base alla checklist NICE e gli studi sono stati giudicati ad alto rischio di bias in quanto retrospettivi, non vi è alcun esplicito rimando alla consecutività dei pazienti arruolati e gli autori non hanno effettuato analisi prendendo in considerazione i possibili fattori confondenti. La popolazione in studio era affetta da SCC esclusivamente del distretto testa-collo e in Lu et al. il 52% dei pazienti è stato sottoposto a resezione chirurgica. Per queste ragioni e per l'assenza di un braccio di confronto è stato deciso di abbassare la qualità delle evidenze di due livelli per indirectness (limiti di generalizzabilità dei risultati). Il basso numero di eventi registrati rende imprecisi i risultati ottenuti.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Lu SM et al. American Journal of Clinical Oncology, vol. 41, n. 1. January 2018.
- Samstein RM. et al. Journal of Skin Cancer 2014; 1-7.

QUESITO 14: In pazienti con SCC cutaneo recidivato e/o metastatico non suscettibile di approcci curativi è raccomandabile la chemioterapia a base di platino rispetto a trattamenti palliativi/best supportive care?

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

Forza della raccomandazione: **POSITIVA DEBOLE**

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

Nello studio più recente di Jarkowski et al, sempre retrospettivo e relativo al periodo 2001-2011, sono stati studiati 25 pazienti con malattia recidivata e/o metastatica. Il trattamento chemioterapico prevalente è stato con cisplatino o con taxano, ma anche con farmaco targeted antiEGFR. Le maggiori risposte si sono verificate nel trattamento di combinazione rispetto alla monoterapia e nei pazienti con malattia localmente avanzata rispetto a malattia metastatica. Il trattamento a base di platino e il basso carico di malattia hanno dimostrato essere fattori prognostici di sopravvivenza. Inoltre, i pazienti che ottenevano una risposta alla terapia sistemica erano quelli che avevano una prognosi di gran lunga migliore.

Per il basso numero di pazienti, il carattere retrospettivo, l'eterogeneità delle serie, complessivamente la qualità dell'evidenza ottenuta è molto bassa. Ciononostante, il panel ritiene che il trattamento sistemico chemioterapico possa essere preso in considerazione come strategia terapeutica nei pazienti con malattia non suscettibile di altri approcci, accanto alla migliore terapia di supporto.

Note

Va aggiunto che uno studio con cetuximab (antiEGFR), non descritto nelle presenti raccomandazioni per la mancata indicazione all'uso di tale terapia in Italia, ha ottenuto, in una popolazione non sottoposta a chemioterapia, un tasso di risposta del 28% in un setting recidivo/metastatico (Maubec E et al, JCO 2011).

Similarmente un farmaco immunoterapico anti PD-1 non ancora approvato per tale uso, il cemiplimab, ha dimostrato recentemente risultati interessanti in un gruppo di pazienti con malattia localmente avanzata senza indicazioni chirurgiche o con malattia metastatica (Migden MR et al, NEJM 2018). Le risposte sono state del 50% e 48% nei due casi, rispettivamente. Il profilo di tossicità non sembra essersi discostato da quello dei checkpoint inhibitors quando usati in monoterapia. Si sono verificate 3 morti durante il trattamento potenzialmente imputabili a eventi avversi da farmaco. Tali dati necessitano di una ulteriore conferma e di maggiore follow-up, ma potrebbero rappresentare una nuova arma terapeutica in questo setting di malattia.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
0	8	0	0	8	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Valutazione della safety e attività del trattamento immunoterapico in popolazioni più numerose di pazienti con carcinomi squamosi cutanei recidivo/metastatici;

Valutazione analoga di combinazioni immunoterapia – chemioterapia o terapia targeted;

Valutazione safety e attività in popolazioni “speciali”, maggiormente rappresentate in questa tipologia di malattia, quali pazienti immunodepressi per trapianto o per terapie immunosoppressive.

Qualità delle Evidenze

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

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

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

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Bibliografia

- Guthrie T H et al Journal of Clinical Oncology vol. 8, N.2 1990: 342-346.
- Jarkowski A. et al. American Journal of Clinical Oncology vol. 39, 6 Dec 2016.

QUESITO 15: Nei pazienti con carcinoma squamocellulare avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

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

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il rationale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Allegato 1.



Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile



Author(s): IDS; MC

Date: July 2018

Question 1: Sun protection compared to none for preventing squamous cell skin cancer

Setting: outpatients

Bibliography: Sanchez 2016, Cochrane Database of systematic review 2016, Issue 7 Art. No.:CDO11161

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	sun protection	none	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
SCC confirmed clinically or histopathologically (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	22/812 (2.7%)	25/809 (3.1%)	RR 0.88 (0.50 to 1.54)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 2 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Actinic or solar keratoses (follow up: median 4.5 years)												
1	randomised trials	serious ^{a,d}	not serious	very serious ^b	not serious	none	-/812	-/809	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Incidence of squamous cell carcinoma												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	28/22 (127.3%) ^e	46/25 (184.0%)	RR 0.61 (0.46 to 0.81)	72 fewer per 100 (from 35 fewer to 99 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. High risk of attrition bias. High percentage of patients lost to follow-up

b. It is not clear if these results are applicable to the wider population. Moreover the median follow-up was short and SCC confirmation only clinical and not histopathological. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for indirectness

c. Low number of events

d. The number of events were not reported.

e. number of incident cancers

QUESTION

Q1: Should sun protection vs. none be used for preventing squamous cell skin cancer?	
Population:	preventing squamous cell skin cancer
Intervention:	sun protection
Comparison:	none
Main outcomes:	SCC confirmed clinically or histopathologically; Actinic or solar keratoses; Incidence of squamous cell carcinoma ;
Setting:	outpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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?										
Judgement	Research evidence								Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated (95% CI)	absolute effects*	Relative effect (95% CI)	№ participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments			
		Risk with none	Risk with sun protection							
	SCC confirmed clinically or histopathologically follow up: median 4.5 years	Study population 3 per 100	3 per 100 (2 to 5)	100	RR 0.88 (0.50 to 1.54)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}			
	Actinic or solar keratoses follow up: median 4.5 years	Study population 0 per 100	0 per 100 (0 to 0)	100	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}			
Incidence of squamous cell carcinoma	Study population 184 per 100	100 per 100 (85 to 100) ^e	100	RR 0.61 (0.46 to 0.81)	47 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}				
<p>It is not clear if these results are applicable to the wider population. Moreover the median follow-up was short and SCC confirmation only clinical and not histopathological. FOr these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for indirectness High risk of attrition bias. High percentage of patients lost to follow-up Low number of events The number of events were not reported. number of incident cancers</p>										

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?									
Judgement	Research evidence								Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	Outcomes	Anticipated (95% CI)		absolute effects*		Relative effect (95% CI)	№ participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with none	Risk with sun protection						
	SCC confirmed clinically or histopathologically follow up: median 4.5 years	Study population 3 per 100	3 per 100	per 100 (2 to 5)	RR 0.88 (0.50 to 1.54)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}		
	Actinic or solar keratoses follow up: median 4.5 years	Study population 0 per 100	0 per 100	per 100 (0 to 0)	RR 0.95 (0.75 to 1.20)	1621 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,d}		
Incidence of squamous cell carcinoma	Study population 184 per 100	100 per 100	per 100 (85 to 100) ^e	RR 0.61 (0.46 to 0.81)	47 (1 RCT) ^e	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}			
<p>It is not clear if these results are applicable to the wider population. Moreover the median follow-up was short and SCC confirmation only clinical and not histopathological. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for indirectness High risk of attrition bias. High percentage of patients lost to follow-up Low number of events The number of events were not reported. number of incident cancers</p>									
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>									

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Study limitations: It is not clear if these results are applicable to the wider population. Moreover the median follow-up was short and SCC confirmation only clinical and not histopathological. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence by two levels for indirectness High risk of attrition bias. High percentage of patients lost to follow-up The number of events were not reported for the outcome "Actinic or solar keratoses".</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

QUESTION 3

Should trattamento di chemioprevenzione vs. nessun trattamento di chemioprevenzione be used for soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei SCC?

POPULATION:	soggetti ad alto rischio di sviluppare tumori cutanei SCC
INTERVENTION:	trattamento di chemioprevenzione
COMPARISON:	nessun trattamento di chemioprevenzione
MAIN OUTCOMES:	Incidenza nuove lesioni SCC; Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide; Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti; Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi; Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib; Teratogenesi; Fotosensibilità; Dermatite irritativa; Epatotossicità - Nicotinamide; Nefrotossicità - Nicotinamide;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>Non-melanoma skin cancer is still the most common cancer in the UK, the United States and Australia. People at increased risk of getting non-melanoma skin cancer include those with lowered immunity, a history of non-melanoma skin cancer, rare inherited genetic skin disorders, trauma to the skin, exposure to arsenic, albinism or having had psoralen and ultraviolet A treatment. Very few studies have been conducted in people at increased risk of NMSC (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>	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Included studies</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoids: four studies were included: acitretin vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); oral retinol vs oral isotretinoin vs placebo (Levine 1997); retinol vs placebo (Moon 1997); acitretin vs placebo (Kadakia 2012).</p> <p>(3) Antioxidants - two studies included: Oral selenium vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmets 2010)</p> <table border="1" data-bbox="533 624 1520 1305"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione</th> <th>Risk with trattamento di chemioprevenzione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0</td> <td>SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)</td> <td>-</td> <td>626 (8 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^{a,b}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0</td> <td>SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)</td> <td>-</td> <td>386 (1 RCT)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^a</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti</td> <td>The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0</td> <td>SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)</td> <td>-</td> <td>(2 RCTs)</td> <td>⊕⊕○○ LOW^a</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione	Incidenza nuove lesioni SCC	The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0	SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}		Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a		Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																						
	Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione																														
Incidenza nuove lesioni SCC	The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0	SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}																											
Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a																											
Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a																											

Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi was 0	SMD 0.63 lower (1.16 lower to 0.09 lower)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib was 0	SMD 0.41 lower (0.66 lower to 0.16 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not reported	-	-	-	-	-	
Epatotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				
Nefrotossicità - Nicotinamide	Study population		OR 0.33 (0.01 to 8.19)	386 (1 RCT) ^d	⊕⊕○○ LOW ^a	
	5 per 1.000	2 per 1.000 (0 to 41)				

- a. the CI cross the clinical decision threshold between recommending and not recommending treatment
- b. Elmetts 2010 has an unclear evaluation for selectio bias; In Bouwes Bavink 1995 analysis of outcome was carried out only in those participants who completed the study
- c. Unclear for selection bias: study labelled as randomized only
- d. Chen 2015

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Included studies</p> <p>(1) Nicotinamide (Chen 2015)</p> <p>(2) Retinoids: four studies were included: acitretin vs placebo (Bouwes Bavinck 1995); oral retinol vs oral isotretinoin vs placebo (Levine 1997); retinol vs placebo (Moon 1997); acitretin vs placebo (Kadokia 2012).</p> <p>(3) Antioxidants - two studies included: Oral selenium vs placebo (Clark 1996); Beta carotene vs placebo (Greenberg 1990).</p> <p>(4) FANS: Celecoxib (Elmetts 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione</th> <th>Risk with trattamento di chemioprevenzione</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione								
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments									
	Risk with nessun trattamento di chemioprevenzione	Risk with trattamento di chemioprevenzione																	

Incidenza nuove lesioni SCC	The mean incidenza nuove lesioni SCC was 0	SMD 0.23 lower (0.44 lower to 0.02 lower)	-	626 (8 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Nicotinamide was 0	SMD 0 (0.2 lower to 0.2 higher)	-	386 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti	The mean incidenza nuove lesioni SCC - Antiossidanti was 0	SMD 0.14 higher (0.03 higher to 0.25 higher)	-	(2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi	The mean incidenza nuove lesioni SCC - retinoidi was 0	SMD 0.63 lower (1.16 lower to 0.09 lower)	-	(4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ^a	
Incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib	The mean incidenza nuove lesioni SCC - celecoxib was 0	SMD 0.41 lower (0.66 lower to 0.16 lower)	-	240 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{a,c}	
Teratogenesi - not reported	-	-	-	-	-	
Fotosensibilità - not reported	-	-	-	-	-	
Dermatite irritativa - not	-	-	-	-	-	

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Overall certainty of evidence was judged as LOW due to imprecision of estimates</p>	
--	--	--

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>No evidence found</p>	

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <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?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	No evidence found	L'intervento è di facile accessibilità su tutto il territorio nazionale.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	No evidence found	Non si sono individuati fattori che possano determinare una scarsa o variabile accettabilità da parte dei principali stakeholders.
Feasibility		

Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	No evidence found	L'intervento è probabilmente di facile implementazione.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

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

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION 4A

Should follow-up dermatologico vs. nessun follow-up dermatologico be used for soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo?

POPULATION: soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo

INTERVENTION:	follow-up dermatologico
COMPARISON:	nessun follow-up dermatologico
MAIN OUTCOMES:	diagnosi precoce di nuove lesioni; riduzione numero terapie; controllo malattia; QoL ; stress; ansia; ripresa locoregionale;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>The population of immunosuppressed patients with organ transplants is growing every year in the United States, with more than 13000 nonwhite (black, Asian, Hispanic, Pacific Islander) individuals receiving organ transplants in 2015.1 Transplant recipients have a markedly higher incidence of new skin cancers, and this risk magnifies over time with continued exposure to immunosuppression. Squamous cell carcinoma (SCC) is increased 65-fold, basal cell carcinoma (BCC) 10-fold, and melanoma 3-fold in this particular patient cohort. (Pritchett 2016)</p> <p>The role of a dermatological follow-up is still debated and a few literature encompassed this issue.</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small 	<p>We found only one retrospective analysis included 1833 transplant recipients operated between 1996 and 2016, but patients with melanocytic skin cancers and premalignant lesions were excluded</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate ○ Large ○ Varies ● Don't know 	<p>from the study. (Albayati 2018)</p> <p>So, none of the screened studied was included.</p>	
---	--	--

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>We found only one retrospective analysis included 1833 transplant recipients oparted between 1996 and 2016, but patients with melanocytic skin cancers and premalignant lesions were excluded from the study. (Albayati 2018)</p> <p>So, none of the screened studied was included.</p>	

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
-----------	-------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>We found a qualitative study consisting of three focus groups with patients with BCC and three focus groups with patients with SCC. In total 42 patients participated. In each focus group, the patients' needs and preferences regarding treatment and follow-up were discussed, using a predefined topic list:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) the need to receive all relevant, tailored information; (ii) a physician who takes you seriously and communicates well; (iii) a short waiting period and the best treatment with direct results; (iv) to be seen by the same physician; a preference for a dermatologist during (v) treatment and (vi) follow-up; (vii) a general need for structured follow-up care and (viii) a full-body skin examination during follow-up. 	

	<p>With regard to dermatological follow-up, this study found that patients with SCC prefer periodic follow-up visits, with a possibility to attend between visits when they discover new suspicious lesions.</p> <p>They believe it is too hard for them to distinguish age spots from cancer and cannot check their whole body themselves. Periodic follow-up visits create a feeling of being taken seriously and provide certainty.</p>	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <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?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	no evidence found	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	no evidence found	
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	no evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

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

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

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

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

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION 4B

Should follow-up clinico strumentale vs. nessun follow-up clinico strumentale be used for soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo?

POPULATION:	soggetti immunodepressi con diagnosi di SCC cutaneo
INTERVENTION:	follow-up clinico strumentale
COMPARISON:	nessun follow-up clinico strumentale
MAIN OUTCOMES:	diagnosi precoce; anticipazione terapia; riduzione terapia; OS; DFS; controllo recidiva; controllo metastasi a distanza; metastasi linfonodali;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	

BACKGROUND:

CONFLICT OF
INTERESTS:

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<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 	<p>The population of immunosuppressed patients is growing every year in the United States, with more than 13000 nonwhite (black, Asian, Hispanic, Pacific Islander) individuals receiving organ transplants in 2015.1 Transplant recipients have a markedly higher incidence of new skin cancers, and this risk magnifies over time with continued exposure to immunosuppression. Squamous cell carcinoma (SCC) is increased 65-fold, basal cell carcinoma (BCC) 10-fold, and melanoma 3-fold in this particular patient cohort. (Pritchett 2016)</p> <p>The role of an oncological follow-up is still debated and a few literature encompassed this issue.</p>	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>We found only one retrospective analysis included 1833 transplant recipients operated between 1996 and 2016, but patients with melanocytic skin cancers and premalignant lesions were excluded from the study. (Albayati 2018)</p> <p>So, none of the screened studied was included.</p>	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>We found only one retrospective analysis included 1833 transplant recipients operated between 1996 and 2016, but patients with melanocytic skin cancers and premalignant lesions were excluded from the study. (Albayati 2018)</p> <p>So, none of the screened studied was included.</p>	
---	---	--

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability 	no evidence found	

<input type="radio"/> No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input 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?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no	no evidence found	

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	no evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

CONCLUSIONS

Recommendation

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

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): IDS, MC

Date: July 2018

Question 6: Mohs Surgery compared to standard excision in patients with high risk or recurrent squamous skin carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Vuyk HD et al. Clin Otolaryngol 26, 265-273 (2001); Brantsch KD et al. Lancet Oncol 2008; 9: 713-20;Cherpelis BL. Dermatol Surg 28:3 March 2002; Silapunt S. Dermatol Surg 31:11 Part 1:November 2005; Pugliano-Mauro M. et al. Dermatol Surg 2010; 36:1544-1553

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Local recurrence												
4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Re-excision - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Distant metastases												
3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	57/460 (12.4%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Pugliano-Mauro et al. , Vujik et al. , Silapunt et al, Brantsch et al

- b. The quality of studies were assessed by the NICE checklist. All studies, with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias
- c. With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness
- d. Low number of events; e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al

QUESTION

Q4: Should Mohs Surgery vs. standard excision be used for patients with high risk or recurrent squamous skin carcinoma?	
Population:	patients with high risk or recurrent squamous skin carcinoma
Intervention:	Mohs Surgery
Comparison:	standard excision
Main outcomes:	Local recurrence; Re-excision; Distant metastases; Cicatricial outcomes; Infections; Bleeding;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 																																																																																									
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																																																																									
Judgement	Research evidence		Additional considerations																																																																																						
<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 style="background-color: #d3d3d3;"> <th colspan="7" data-bbox="324 831 1211 879">Certainty assessment</th> <th colspan="2" data-bbox="1218 831 1413 879">№ of patients</th> <th colspan="2" data-bbox="1420 831 1615 879">Effect</th> <th data-bbox="1621 831 1720 1023" rowspan="2">Certainty</th> <th data-bbox="1727 831 1868 1023" rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <th data-bbox="324 884 409 1023">№ of studies</th> <th data-bbox="416 884 555 1023">Study design</th> <th data-bbox="562 884 647 1023">Risk of bias</th> <th data-bbox="654 884 792 1023">Inconsistency</th> <th data-bbox="799 884 938 1023">Indirectness</th> <th data-bbox="945 884 1084 1023">Imprecision</th> <th data-bbox="1090 884 1211 1023">Other considerations</th> <th data-bbox="1218 884 1303 1023">Mohs Surgery</th> <th data-bbox="1310 884 1413 1023">standard excision</th> <th data-bbox="1420 884 1505 1023">Relative (95% CI)</th> <th data-bbox="1512 884 1615 1023">Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="12" data-bbox="324 1027 1868 1075">Local recurrence</td> </tr> <tr> <td data-bbox="324 1080 409 1203">4^a</td> <td data-bbox="416 1080 555 1203">observational studies</td> <td data-bbox="562 1080 647 1203">serious^b</td> <td data-bbox="654 1080 792 1203">not serious</td> <td data-bbox="799 1080 938 1203">very serious^c</td> <td data-bbox="945 1080 1084 1203">serious^d</td> <td data-bbox="1090 1080 1211 1203">none</td> <td data-bbox="1218 1080 1303 1203">28/1045 (2.7%)</td> <td data-bbox="1310 1080 1413 1203">not pooled</td> <td data-bbox="1420 1080 1505 1203">not pooled</td> <td data-bbox="1512 1080 1615 1203">not pooled</td> <td data-bbox="1621 1080 1720 1203">⊕○○○ VERY LOW</td> <td data-bbox="1727 1080 1868 1203">CRITICAL</td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="12" data-bbox="324 1208 1868 1256">Re-excision - not reported</td> </tr> <tr> <td data-bbox="324 1260 409 1308">-</td> <td data-bbox="416 1260 555 1308">-</td> <td data-bbox="562 1260 647 1308">-</td> <td data-bbox="654 1260 792 1308">-</td> <td data-bbox="799 1260 938 1308">-</td> <td data-bbox="945 1260 1084 1308">-</td> <td data-bbox="1090 1260 1211 1308">-</td> <td data-bbox="1218 1260 1303 1308">-</td> <td data-bbox="1310 1260 1413 1308">-</td> <td data-bbox="1420 1260 1505 1308">-</td> <td data-bbox="1512 1260 1615 1308">-</td> <td data-bbox="1621 1260 1720 1308">-</td> <td data-bbox="1727 1260 1868 1308">CRITICAL</td> </tr> <tr style="background-color: #d3d3d3;"> <td colspan="12" data-bbox="324 1313 1868 1361">Distant metastases</td> </tr> </tbody> </table>		Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Local recurrence												4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	Re-excision - not reported												-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	Distant metastases												
Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance																																																																													
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)																																																																															
Local recurrence																																																																																									
4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL																																																																													
Re-excision - not reported																																																																																									
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL																																																																													
Distant metastases																																																																																									

3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	57/460 (12.4%)	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p>CI: Confidence interval; RR: Risk ratio</p> <p>Explanations</p> <p>a. Pugliano-Mauro et al. , Vujk et al. , Silapunt et al, Brantsch et al</p> <p>b. The quality of studies were assessed by the NICE checklist. All studies,with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias</p> <p>c. With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al.</p>												
<p>Undesirable Effects</p> <p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>												
Judgement	Research evidence											Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Mohs Surgery	standard excision	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	Local recurrence													
	4 ^a	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	28/1045 (2.7%)	not pooled	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Re-excision - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Distant metastases													
	3 ^e	observational studies	serious ^b	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	57/460 (12.4%)	not pooled	not pooled	not pooled	not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Cicatricial outcomes - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Infections - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
	Bleeding - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. Pugliano-Mauro et al. , Vujk et al. , Silapunt et al, Brantsch et al														

	<p>b. The quality of studies were assessed by the NICE checklist. All studies,with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias</p> <p>c. With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness</p> <p>d. Low number of events</p> <p>e. Brantsch et al., Cherpelis et al., Pugliano-Mauro et al.</p>	
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Studies limitations: The quality of studies were assessed by the NICE checklist. All studies,with the exception of Brantsch et al. study, were retrospective studies with no explicit statement that patients were recruited consecutively. All studies were mono-centre. For these reasons we decided to downgrade the quality of evidence for risk of bias.</p> <p>With the exception of Pugliano-Mauro et al. study, population were not only high risk/recurrent SCC. For this reason and for the absence of the comparison, we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention 		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the intervention ○ Varies ● Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Reduced		

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ● Varies ○ Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know

Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Date: 09 July 2018

Author(s): IDS, MC

Date: 09 July 2018

Question 7a: Surgery compared to radiotherapy in patients with not recurrent and resectable squamous cell carcinoma of the skin

Setting: inpatients

Bibliography: Donaldson MJ et al Br J Ophtalmol 2002; 89: 1161-1165;

Baker NJ et al. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2001) 39, 87-90;

Griffiths RW British Journal of Plastic Surgery (2002), 55, 287-292;

Nemet AY et al. Am J Ophtalmol 2006; 142: 293-297

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk bias of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Recurrence rate												
4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagopthalmus, ptosis, failed graft)												
1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Radiodermatitis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed

b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison

c. Low number of events

d. Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding).

e. Data included BCC and SCC patients

QUESTION

Q5a: Should Surgery vs. radiotherapy be used for patients with not recurrent and resectable squamous cell carcinoma of the skin?	
Population:	patients with not recurrent and resectable squamous cell carcinoma of the skin
Intervention:	Surgery
Comparison:	radiotherapy
Main outcomes:	Relapse free survival; Recurrence rate; Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagopthalmus, ptosis, failed graft); Radiodermatitis;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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?

Judgement	Research evidence <u>Case series Surgery:</u>	Additional considerations
-----------	--	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance	
	No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	Relapse free survival - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Recurrence rate													
	4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)													
	1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
	Radiodermatitis - not reported													
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<p>CI: Confidence interval</p> <p>Explanations</p> <p>a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed</p> <p>b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison</p> <p>c. Low number of events</p> <p>d. Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding).</p> <p>e. Data included BCC and SCC patients</p> <p><u>Case series radiotherapy:</u></p>														
Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance		

No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q6a) Radiotherapy	surgery	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse free survival 10 years after RT												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	35/180 (19.4%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Rate of recurrence (follow up: mean 4.9 years)												
2	observational studies	serious ^{a,d}	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/359 (8.1%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Radiodermatitis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
CI: Confidence interval Explanations a. The quality of Barysch et al study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Eligibility criteria were not clearly reported and there was not an explicit statement that patients were recruited consecutively. b. We decided to downgrade the quality of the evidence due to the absence of the comparison c. Low number of events d. The quality of Abbatucci et al. study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Patients were not recruited consecutively and outcomes were not stratified												
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?												

Judgement	Research evidence											Additional considerations																																																																																																																																										
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p><u>Case series</u> <u>Surgery:</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="7">Certainty assessment</th> <th colspan="2">№ of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> <th rowspan="2">Importance</th> </tr> <tr> <th>№ of studies</th> <th>Study design</th> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>Other considerations</th> <th>Surgery</th> <th>radiotherapy</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="13">Relapse free survival - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>CRITICAL</td> </tr> <tr> <td colspan="13">Recurrence rate</td> </tr> <tr> <td>4</td><td>observational studies</td><td>serious^a</td><td>not serious</td><td>serious^b</td><td>serious^c</td><td>none</td><td>14/395 (3.5%)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td><td>CRITICAL</td> </tr> <tr> <td colspan="13">Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)</td> </tr> <tr> <td>1</td><td>observational studies</td><td>very serious^{a,d}</td><td>not serious</td><td>very serious^{b,e}</td><td>serious^c</td><td>none</td><td>41/469 (8.7%)</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>⊕○○○ VERY LOW</td><td>IMPORTANT</td> </tr> <tr> <td colspan="13">Radiodermatitis - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>IMPORTANT</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Confidence interval Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison c. Low number of events d. Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding). e. Data included BCC and SCC patients</p> <p><u>Case series radiotherapy:</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Certainty assessment</th> <th>№ of patients</th> <th>Effect</th> <th>Certainty</th> <th>Importance</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>											Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Relapse free survival - not reported													-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL	Recurrence rate													4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)													1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	Radiodermatitis - not reported													-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	Certainty assessment	№ of patients	Effect	Certainty	Importance						
	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance																																																																																																																																									
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Surgery	radiotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)																																																																																																																																											
	Relapse free survival - not reported																																																																																																																																																					
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL																																																																																																																																									
	Recurrence rate																																																																																																																																																					
	4	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	14/395 (3.5%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL																																																																																																																																									
	Surgical complications (ectropion, trichiasis, lagophthalmus, ptosis, failed graft)																																																																																																																																																					
	1	observational studies	very serious ^{a,d}	not serious	very serious ^{b,e}	serious ^c	none	41/469 (8.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT																																																																																																																																									
	Radiodermatitis - not reported																																																																																																																																																					
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT																																																																																																																																										
Certainty assessment	№ of patients	Effect	Certainty	Importance																																																																																																																																																		

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p><u>Case series surgery:</u> The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison Surgical complications reported in the papers were different if compared to the outcome selected by the panel (infection, cicatricial outcomes, bleeding). Data regarding surgical complications included BCC and SCC patients</p> <p><u>Case series radiotherapy:</u> The quality of Abbatucci et al. study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Patients were not recruited consecutively and outcomes were not stratified. The quality of Barysch et al study was assessed according to the NICE checklist. A score of 3/8 was obtained. This was a retrospective, monocentric study. Eligibility criteria were not clearly reported and there was not an explicit statement that patients were recruited consecutively.</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or 		

variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ Reduced		

<ul style="list-style-type: none"> <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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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		
--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know

Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

Author(s): IDS, MC
 Date: June 2018
 Question 7b: Surgery compared to curettage and desiccation in patients with SCC of the skin resectable and not recurrent
 Setting: inpatients
 Bibliography: Werlinger K.D. et al. Dermatol Surg 2002; 28: 1138-1142

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk bias of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	curettage and desiccation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recurrence rate - surgical excision												
1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	0/20 (0.0%) ^e	2/56 (3.6%) ^e	RR 0.56 (0.03 to 11.20)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Relapse free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Cicatricial outcomes - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed
- b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up
- c. The study intervention was curettage and desiccation
- d. Low number of events
- e. number of tumors and not number of patients

QUESTION

Q5b: Should surgery vs. curettage and desiccation be used for patients with SCC of the skin resectable and not recurrent?

Population: patients with SCC of the skin resectable and not recurrent

Intervention:	surgery
Comparison:	curettage and desiccation
Main outcomes:	Recurrence rate - surgical excision; Relapse free survival; Cicatricial outcomes; Infections; Bleeding;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small 		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	curettage and desiccation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	Recurrence rate - surgical excision												
	1	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	not serious ^c	serious ^d	none	0/20 (0.0%) ^e	2/56 (3.6%) ^e	RR 0.56 (0.03 to 11.20)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Relapse free survival - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Cicatrical outcomes - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
	Infections - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up c. The study intervention was curettage and desiccation d. Low number of events e. number of tumors and not number of patients													
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?													
Judgement	Research evidence											Additional considerations	

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
	№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	surgery	curettage and desiccation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
	Recurrence rate - surgical excision												
	1	observational studies	very serious _{a,b}	not serious	not serious _c	serious ^d	none	0/20 (0.0%) _e	2/56 (3.6%) ^e	RR 0.56 (0.03 to 11.20)	2 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Relapse free survival - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
	Cicatricial outcomes - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
	Infections - not reported												
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Bleeding - not reported													
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT	
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio Explanations a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed b. 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up c. The study intervention was curettage and desiccation d. Low number of events e. number of tumors and not number of patients													
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?													
Judgement	Research evidence									Additional considerations			

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Studies limitations: The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed 8 tumors in the surgical excision series and 32 tumors in the curettage and desiccation series were lost to follow-up The study intervention was curettage and desiccation Study results were considered imprecise due to the low number of events</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important or uncertainty variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Author(s): IDS, MC

Date: July 2018

Question 8: Sentinel lymph node biopsy compared to only follow-up in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma

Setting: inpatients

Bibliography: Maruyama H. Journal of Dermatology 2016; 1-7

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk bias of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q7) sentinel lymph node biopsy	only follow-up	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Relapse free survival (regional lymph node metastasis)												
1	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^{b,c}	serious ^d	none	3/49 (6.1%)	12/107 (11.2%)	RR 0.55 (0.16 to 1.85)	5 fewer per 100 (from 9 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival (disease specific survival)												
1	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^{b,e}	not serious	none	According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Surgical complications												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Study quality was assessed according to the Newcastle Ottawa scale and the study was considered at high risk of bias due to the bad reporting.

b. Study patients underwent treatment for cutaneous SCC between 2004 and 2015, and followed-up for at least 6 months or developed metastases within the follow-up period. 49 underwent SNLB, whereas 120 patients did not. Relapse free survival was not a study outcome. Study population was not divided between high and low risk, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness

c. We decided to utilize the regional lymph node metastasis rate as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.

d. Low number of events; e. Overall survival was not a study outcome. We decided to utilize the disease specific survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness

QUESTION

Q6: Should sentinel lymph node biopsy vs. only follow-up be used for patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma?

Population:	patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma
Intervention:	Sentinel lymph node biopsy
Comparison:	only follow-up
Main outcomes:	Relapse free survival (regional lymph node metastasis); Overall survival (disease specific survival); Surgical complications;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No. of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with only follow-up</th> <th>Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Relapse free survival (regional lymph node metastasis)</td> <td>Study population 11 per 100</td> <td>6 per 100 (2 to 21)</td> <td>RR 0.55 (0.16 to 1.85)</td> <td>156 (1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,b,c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival (disease specific survival)</td> <td colspan="2">According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed"</td> <td>-</td> <td>(1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,c,e}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Surgical complications</td> <td colspan="2">Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrhea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"</td> <td>-</td> <td>(1 observational study)</td> <td>⊕○○○ VERY LOW^{a,c}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with only follow-up	Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy	Relapse free survival (regional lymph node metastasis)	Study population 11 per 100	6 per 100 (2 to 21)	RR 0.55 (0.16 to 1.85)	156 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}		Overall survival (disease specific survival)	According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}		Surgical complications	Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrhea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}	
	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)		Comments																												
		Risk with only follow-up	Risk with (Q7) sentinel lymph node biopsy																																	
	Relapse free survival (regional lymph node metastasis)	Study population 11 per 100	6 per 100 (2 to 21)	RR 0.55 (0.16 to 1.85)	156 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}																														
Overall survival (disease specific survival)	According to the disease-specific survival outcome authors stated that "patients with clinical lymph node metastases had a higher mortality risk compared with patients without clinical lymph node metastasis. There were no differences in disease-specific survival according to whether or not SLNB was performed"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c,e}																															
Surgical complications	Authors stated that: "Three of 49 SLNB (+) patients experienced major complications including a 77-year-old man who had bacterial lymphangitis, which was successfully treated with i.v. antibiotic therapy, a 49-year-old male who had lymphorrhea that was successfully treated using lymphangial ligation and a 43-year-old man who had postoperative hemorrhage requiring surgical hemostasis"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,c}																															
<p>Study patients underwent treatment for cutaneous SCC between 2004 and 2015, and followed-up for at least 6 months or developed metastases within the follow-up period. 49 underwent SNLB, whereas 120 patients did not. Relapse free survival was not a study outcome. Study population was not divided between high and low risk, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p> <p>We decided to utilize the regional lymph node metastasis rate as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p> <p>Study quality was assessed according to the Newcastle Ottawa scale and the study was considered at high risk of bias due to the bed reporting.</p> <p>Low number of events</p> <p>Overall survival was not a study outcome. We decided to utilize the disease specific survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness.</p>																																				
<p>Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>																																				
Judgement	Research evidence					Additional considerations																														

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

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Study limitations: Study quality was assessed according to the Newcastle Ottawa scale and the study was considered at high risk of bias due to the bed reporting. Study patients underwent treatment for cutaneous SCC between 2004 and 2015, and followed-up for at least 6 months or developed metastases within the follow-up period. 49 underwent SNLB, whereas 120 patients did not. Relapse free survival was not a study outcome. Study population was not divided between high and low risk, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness We decided to utilize the regional lymph node metastasis rate as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness. Overall survival was not a study outcome. We decided to utilize the disease specific survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for indirectness Study results were considered imprecise due to the low number of events</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<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>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
○ No		

<ul style="list-style-type: none"> <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 		
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Author(s): IDS, MC

Date: July 2018

Question 10 and 11: instrumental stadiation compared to no stadiation in patients with high risk cutaneous SCC at the first diagnosis

Setting: inpatients

Bibliography: Ruiz E.S. et al J Am Acad Dermatol 2017; 76(2): 217-225

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk bias of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	instrumental stadiation	no stadiation	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Nodal metastasis												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	6/45 (13.3%)	16/53 (30.2%)	RR 0.54 (0.23 to 1.31)	14 fewer per 100 (from 23 fewer to 9 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Distant metastasis												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	1/45 (2.2%)	2/53 (3.8%)	RR 0.59 (0.06 to 6.28)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 20 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Mortality												
1	observational studies	not serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	19/45 (42.2%)	32/53 (60.4%)	RR 0.70 (0.47 to 1.05)	18 fewer per 100 (from 32 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. The study quality was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale and risk of bias was considered low. No information about the assessment outcome (blind assessment or not)

b. Low number of events

QUESTION

Q8 and Q9: Should instrumental stadiation vs. no stadiation be used for patients with high risk cutaneous SCC at the first diagnosis?

Population: patients with high risk cutaneous SCC at the first diagnosis

Intervention:	Instrumental stadiation
Comparison:	no stadiation
Main outcomes:	Nodal metastasis; Distant metastasis; Mortality;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

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

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

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Study limitations: The study quality was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale and risk of bias was considered low. No information about the assessment outcome (blind assessment or not) Study results were considere imprecise due to the low number of events</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ● Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced 		

<ul style="list-style-type: none"> <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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Author(s): IDS, MC

Date: July 2018

Question 12: Concomitant chemotherapy and radiotherapy compared to radiotherapy alone in patients with SCC and histologically high risk factors after surgery

Setting: inpatients

Bibliography: Porceddu SV et al. J Clin Oncol 36 (2018) 1-9

Certainty assessment	No of patients	Effect	Certainty	Importance
----------------------	----------------	--------	-----------	------------

No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	(Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease free survival												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	39/153 (25.5%)	46/157 (29.3%)	HR 0.85 (0.55 to 1.29)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	30/153 (19.6%)	32/157 (20.4%)	HR 0.95 (0.58 to 1.57)	1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life at 24 months												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	74	62	-	0 (0 to 0) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Acute dermatitis grade 3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	58/152 (38.2%)	76/156 (48.7%)	RR 0.78 (0.60 to 1.01)	11 fewer per 100 (from 0 fewer to 19 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Acute mucositis grade 3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^e	none	16/152 (10.5%)	16/156 (10.3%)	RR 1.02 (0.53 to 1.98)	0 fewer per 100 (from 5 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Dysphagia G3-4												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	5/152 (3.3%)	5/156 (3.2%)	RR 1.03 (0.30 to 3.47)	0 fewer per 100 (from 2 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Infections G3-4 ^g												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^f	none	2/152 (1.3%)		not estimable		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

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

Explanations

- a. We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome
- b. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin
- c. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm
- d. Authors did not reported results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales results were similar between arms"
- e. Low number of events
- f. Very low number of events
- g. Authors reported infections as an adverse events related to the chemotherapy

QUESTION

Q10: Should concomitant chemotherapy and radiotherapy vs. radiotherapy alone be used for patients with SCC and hystologically high risk factors after surgery?

Population: patients with SCC and hystologically high risk factors after surgery

Intervention: Concomitant chemotherapy and radiotherapy

Comparison:	radiotherapy alone
Main outcomes:	Disease free survival; Overall survival; Quality of life at 24 months; Acute dermatitis grade 3-4; Acute mucositis grade 3-4; Dysphagia G3-4; Infections G3-4;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input checked="" type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 							
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?							
Judgement	Research evidence					Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative	No	of	Certainty of the	Comments

	Risk with radiotherapy alone	Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy	effect (95% CI)	participants (studies)	evidence (GRADE)	
Disease free survival	Study population		HR 0.85 (0.55 to 1.29)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}	
	29 per 100	26 (17 to 36) per 100				
Overall survival	Study population		HR 0.95 (0.58 to 1.57)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}	
	20 per 100	19 (12 to 30) per 100				
Quality of life at 24 months	The mean quality of life at 24 months was 0	0 (0 to 0) ^d	- ^d	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
Acute dermatitis grade 3-4	Study population		RR 0.78 (0.60 to 1.01)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
	49 per 100	38 (29 to 49) per 100				
Acute mucositis grade 3-4	Study population		RR 1.02 (0.53 to 1.98)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}	
	10 per 100	10 (5 to 20) per 100				
Dysphagia G3-4	Study population		RR 1.03 (0.30 to 3.47)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	3 per 100	3 (1 to 11) per 100				
Infections G3-4 ^g	Study population		not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	0 per 100	0 (0 to 0) per 100				

We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome. Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm. Authors did not reported results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales results were similar between arms"

	Low number of events Very low number of events Authors reported infections as an adverse events related to the chemotherapy.								
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?									
Judgement	Research evidence						Additional considerations		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know 	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	№ participants of (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	
		Risk with radiotherapy alone	Risk with (Q11) concomitant chemotherapy and radiotherapy						
	Disease free survival	Study population			HR 0.85 (0.55 to 1.29)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c}		
		29 per 100	26	per 100 (17 to 36)					
	Overall survival	Study population			HR 0.95 (0.58 to 1.57)	310 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c}		
		20 per 100	19	per 100 (12 to 30)					
	Quality of life at 24 months	The mean quality of life at 24 months was 0		0 (0 to 0) ^d		- ^d	136 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
	Acute dermatitis grade 3-4	Study population			RR 0.78 (0.60 to 1.01)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}		
		49 per 100	38	per 100 (29 to 49)					
	Acute mucositis grade 3-4	Study population			RR 1.02 (0.53 to 1.98)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,e}		
		10 per 100	10	per 100 (5 to 20)					
	Dysphagia G3-4	Study population			RR 1.03 (0.30 to 3.47)	308 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}		
	3 per 100	3	per 100						

		(1 to 11)				
Infections G3-4 ⁹	Study population		not estimable	152 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f}	
	0 per 100	0 (0 to 0)	per	100		
<p>We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome Study population had exclusively head and neck SCC and the efficacy of the chemotherapy might be underestimated because it was utilized carboplatin and not cisplatin According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm Authors did not reported results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales results were similar between arms" Low number of events Very low number of events Authors reported infections as an adverse events related to the chemotherapy.</p>						
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>						
Judgement	Research evidence				Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Study limitations: We have no information in order to exclude the risk of selection bias due to the lack of information regarding the allocation concealment. High risk of performance and detection bias, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for this outcome Study population had exclusively head and neck SCC According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm Authors did not reported results as mean difference and stated that "The FACT-HN trial outcome index and all the subscales results were similar between arms" Study results were considered imprecise due to the low number of events</p>					
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>						
Judgement	Research evidence				Additional considerations	
○ Important uncertainty or variability						

<ul style="list-style-type: none"> ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Author(s): IDS, MC

Date: July 2018

Question 13: Concomitant chemo-radiotherapy compared to radiotherapy alone in patients with SCC of the skin, unresectable, underwent a radiotherapy curative treatment

Setting: inpatients

Bibliography: Lu SM et al. American Journal of Clinical Oncology, vol. 41, n. 1. January 2018;

Samstein RM. et al. Journal of Skin Cancer 2014; 1-7

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk bias of	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	concomitant chemo-radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Local or distant recurrence (Progression free survival)												
2	observational studies	very serious ^{a,b}	not serious	very serious ^c	serious ^d	none	17/35 (48.6%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival												
2	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^c	serious ^e	none	17/35 (48.6%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate												
1	observational studies	serious ^a	not serious	serious ^e	serious ^d	none	7/12 (58.3%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Radiation dermatitis grade 3-4												
1 ^f	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^e	serious ^d	none	3/12 (25.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Infection grade 3-4												
1 ^f	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^e	serious ^d	none	3/12 (25.0%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Mucositis G3-4												
1 ^f	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^e	serious ^d	none	2/12 (16.7%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Dysphagia G3-4												
1 ^f	observational studies	serious ^a	not serious	very serious ^e	serious ^d	none	1/12 (8.3%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

- a. The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed, no explicit statement that patients were recruited consecutively
- b. Progression free survival was not a studies outcome. We decide to use local or distant recurrence rate as a proxy and to downgrade for outcome selective reporting bias
- c. Studies population had only head and neck SCC. In Lu et al study, 52% of patients underwent surgical resection. For these reasons and for the absence of the comparison we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness. Moreover, in Lu et al study the chemotherapy regimen was cetuximab or platinum-based; in Samstein et al only cetuximab
- d. Low number of events
- e. Study population had only head and neck SCC and the comparison was absent
- f. Safety data reported only in Samstein et al study

QUESTION

Q11: Should concomitant chemo-radiotherapy vs. radiotherapy alone be used for patients with SCC of the skin, unresectable, underwent a radiotherapy curative treatment?

Population: patients with SCC of the skin, unresectable, underwent a radiotherapy curative treatment

Intervention: Concomitant chemo-radiotherapy

Comparison:	radiotherapy alone
Main outcomes:	Local or distant recurrence (Progression free survival); Overall survival; Objective response rate; Quality of life; Radiation dermatitis grade 3-4; Infection grade 3-4; Mucositis G3-4; Dysphagia G3-4;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?						
Judgement	Research evidence				Additional considerations	
<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 						
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?						
Judgement	Research evidence				Additional considerations	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small 	Certainty assessment	Nº of patients	Effect	Certainty	Importance	

No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	concomitant chemotherapy and radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease free survival												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	39/153 (25.5%)	46/157 (29.3%)	HR 0.85 (0.55 to 1.29)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	30/153 (19.6%)	32/157 (20.4%)	HR 0.95 (0.58 to 1.57)	1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life at 24 months												
1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	74	62	-	0 (0 to 0) ^d	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Acute dermatitis grade 3-4												

- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

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

Judgement ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Research evidence											Additional considerations		
	Certainty assessment							Nº of patients		Effect			Certainty	Importance
	Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	concomitant chemotherapy and radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)			
	Disease free survival													
	1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	39/153 (25.5%)	46/157 (29.3%)	HR 0.85 (0.55 to 1.29)	4 fewer per 100 (from 12 fewer to 7 more)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Overall survival													
	1	randomised trials	not serious	not serious	very serious ^b	serious ^c	none	30/153 (19.6%)	32/157 (20.4%)	HR 0.95 (0.58 to 1.57)	1 fewer per 100 (from 8 fewer to 10 more)		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Quality of life at 24 months													
	1	randomised trials	serious ^a	not serious	very serious ^b	not serious	none	74	62	-	0 (0 to 0) ^d		⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
	Acute dermatitis grade 3-4													

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Studies lomitations:</p> <p>The studies quality was assessed by the NICE checklist. There were retrospective studies, no stratification outcomes had been performed, no explicit statement that patients were recruited consecutively</p> <p>Studies population had only head and neck SCC. In Lu et al study, 52% of patients underwent surgical resection. For these reasons and for the absence of the comparison we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness. Moreover, in Lu et al study the chemotherapy regimen was cetuximab or platinum-based; in Samstein et al only cetuximab</p> <p>Progression free survival was not a studies outcome. We decide to use local or ditant recurrence rate as a proxy and to downgrade for outcome selective reporting bias</p> <p>Study population had only head and neck SCC and the comparison was absent</p> <p>Safety data reported only in Samstein et al study.</p> <p>studies results were considered imprecise due to the low number of events</p>	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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 		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

Date: 09 July 2018

Question 14: Platinum-based chemotherapy compared to palliative care/best supportive care in patients with recurrent and/or metastatic cutaneous SCC

Setting: inpatients

Bibliography: Guthrie T H et al Journal of Clinical Oncology vol. 8, N.2 1990: 342-346;

Jarkowski A. et al. American Journal of Clinical Oncology vol. 39, 6 Dec 2016

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Platinum-based chemotherapy	palliative care/best supportive care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Disease control rate												
2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	29/37 (78.4%) ^d	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Objective response rate												
2	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	serious ^c	none	17/37 (45.9%) ^e	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival												
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in PFS (P=0.0019)			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Overall survival												
1 ^f	observational studies	not serious ^a	not serious	serious ^b	not serious	none	Authors stated that "The use of platinum-based chemotherapy was associated with statistically significant improvements in OS (P=0.0003)			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Percentage of G3-4 AE - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval

Explanations

- a. Risk of bias, assessed according to the NICE checklist, was considered low. Even if Jarkowski study was not a multi-centre study, Guthrie study was not a prospective study and in both studies outcome were not stratified
- b. In Jarkowski et al. study a total of 72%, 76% and 48% received platinum, taxane, or cetuximab, respectively. In Gruthie T H et al histology of the treated lesions was BCC (16 pts) and SCC (12 pts), but results are showed separately for each histological type. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison
- c. Low number of events and patients
- d. NR (no response) was considered as "stable disease" in Guthrie et al study. In Jarkowski et al study authors reported only data for SD and PR.
- e. In Jarkowski et al study authors reported only data for PR.
- f. Jarkowski et al

QUESTION

Q12: Should Platinum-based chemotherapy vs. palliative care/best supportive care be used for patients with recurrent and/or metastatic cutaneous SCC?	
Population:	patients with recurrent and/or metastatic cutaneous SCC
Intervention:	Platinum-based chemotherapy
Comparison:	palliative care/best supportive care
Main outcomes:	Disease control rate; Objective response rate; Progression free survival; Overall survival; Quality of life; Percentage of G3-4 AE;
Setting:	inpatients
Perspective:	
Background:	
Conflict of interests:	

Assessment

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<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?		
Judgement	Research evidence	Additional

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

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

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ● Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>In Jarkowski et al. study a total of 72%, 76% and 48% received platinum, taxane, or cetuximab, respectively. In Gruthie T H et al histology of the treated lesions was BCC (16 pts) and SCC (12 pts), but results are showed separately for each histological type. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level for the absence of the comparison</p> <p>Low number of events and patients</p> <p>Risk of bias, assessed according to the NICE checklist, was considered low. Even if Jarkowski study was not a multi-centre study, Guthrie study was not a prospective study and in both studies outcome were not stratified</p> <p>In Jarkowski et al study authors reported only data for PR.</p> <p>Jarkowski et al</p>	
<p>Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 		
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		

Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 		
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 		
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies 		
Equity What would be the impact on health equity?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<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 		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No 		

<ul style="list-style-type: none"> <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 		
---	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement							
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

QUESTION

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

Population:

Patients with advanced/metastatic cancer

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

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	Additional considerations

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>E' PRIORITARIO DIFFONDERE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE UN APPROCCIO INTEGRATO TRA TRATTAMENTI ANTITUMORALI E CURE PALLIATIVE PRECOCI, AL FINE DI MIGLIORARE I SINTOMI, GARANTIRE IL CONTROLLO DEL DOLORE, VALUTARE I BISOGNI NUTRIZIONALI, GESTIRE IL DISTRESS PSICOSOCIALE, E ASSICURARE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA, A TUTTI I PAZIENTI.</p>																																																				
<p>Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?</p>																																																					
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>																																																			
<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 style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th data-bbox="519 655 770 823" rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="3" data-bbox="770 655 1196 687">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th data-bbox="1196 655 1308 823" rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th data-bbox="1308 655 1453 823" rowspan="2">No of participants (studies)</th> <th data-bbox="1453 655 1610 823" rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th data-bbox="1610 655 1736 823" rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th data-bbox="770 687 954 823">Risk with solo model</th> <th data-bbox="954 687 1196 823">Risk with palliative care integrated with the oncology</th> <th data-bbox="1196 687 1308 823">Early care with the oncology</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="519 823 770 1042">Quality of life</td> <td data-bbox="770 823 954 1042">The mean quality of life was 0 SD</td> <td data-bbox="954 823 1196 1042">SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher)^a</td> <td data-bbox="1196 823 1308 1042">-</td> <td data-bbox="1308 823 1453 1042">-^a</td> <td data-bbox="1453 823 1610 1042">1190 (6 RCTs)^b</td> <td data-bbox="1610 823 1736 1042">⊕○○○ VERY LOW^{c,d,e,f,g}</td> <td data-bbox="1736 823 1736 1042"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="519 1042 770 1201">Symptom intensity^h</td> <td data-bbox="770 1042 954 1201">The mean symptom intensity was 0 SD</td> <td data-bbox="954 1042 1196 1201">SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher)^a</td> <td data-bbox="1196 1042 1308 1201">-</td> <td data-bbox="1308 1042 1453 1201">-^a</td> <td data-bbox="1453 1042 1610 1201">562 (4 RCTs)ⁱ</td> <td data-bbox="1610 1042 1736 1201">⊕○○○ VERY LOW^{c,g,h}</td> <td data-bbox="1736 1042 1736 1201"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="519 1201 770 1326">Overall Survival (OS)</td> <td data-bbox="770 1201 954 1326">Study population</td> <td data-bbox="954 1201 1196 1326"></td> <td data-bbox="1196 1201 1308 1326"></td> <td data-bbox="1308 1201 1453 1326"></td> <td data-bbox="1453 1201 1610 1326"></td> <td data-bbox="1610 1201 1736 1326"></td> <td data-bbox="1736 1201 1736 1326"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="770 1326 954 1364">35 per 100</td> <td data-bbox="954 1326 1196 1364">35 per 100 (28 to 43)</td> <td data-bbox="1196 1326 1308 1364"></td> <td data-bbox="1308 1326 1453 1364">HR 1.01 (0.77 to 1.31)</td> <td data-bbox="1453 1326 1610 1364">271 (2 RCTs)^j</td> <td data-bbox="1610 1326 1736 1364">⊕○○○ VERY LOW^{d,g,k,l}</td> <td data-bbox="1736 1326 1736 1364"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="519 1326 770 1364">Chemotherapy in the</td> <td data-bbox="770 1326 954 1364"></td> <td data-bbox="954 1326 1196 1364"></td> <td data-bbox="1196 1326 1308 1364"></td> <td data-bbox="1308 1326 1453 1364"></td> <td data-bbox="1453 1326 1610 1364"></td> <td data-bbox="1610 1326 1736 1364"></td> <td data-bbox="1736 1326 1736 1364"></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care with the oncology	Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	-	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}		Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	-	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}		Overall Survival (OS)	Study population								35 per 100	35 per 100 (28 to 43)		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}		Chemotherapy in the								
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																										
	Risk with solo model	Risk with palliative care integrated with the oncology	Early care with the oncology																																																		
Quality of life	The mean quality of life was 0 SD	SMD 0.22 SD higher (0.1 higher to 0.33 higher) ^a	-	- ^a	1190 (6 RCTs) ^b	⊕○○○ VERY LOW ^{c,d,e,f,g}																																															
Symptom intensity ^h	The mean symptom intensity was 0 SD	SMD 0.23 SD higher (0.06 higher to 0.4 higher) ^a	-	- ^a	562 (4 RCTs) ⁱ	⊕○○○ VERY LOW ^{c,g,h}																																															
Overall Survival (OS)	Study population																																																				
	35 per 100	35 per 100 (28 to 43)		HR 1.01 (0.77 to 1.31)	271 (2 RCTs) ^j	⊕○○○ VERY LOW ^{d,g,k,l}																																															
Chemotherapy in the																																																					

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="533 276 770 347">last week - not reported</td> <td data-bbox="770 276 954 347"></td> <td data-bbox="954 276 1193 347"></td> <td data-bbox="1193 276 1308 347"></td> <td data-bbox="1308 276 1451 347"></td> <td data-bbox="1451 276 1608 347"></td> <td data-bbox="1608 276 1727 347"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 347 770 419">Appropriate location of death - not reported</td> <td data-bbox="770 347 954 419">-</td> <td data-bbox="954 347 1193 419">-</td> <td data-bbox="1193 347 1308 419">-</td> <td data-bbox="1308 347 1451 419">-</td> <td data-bbox="1451 347 1608 419">-</td> <td data-bbox="1608 347 1727 419"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="533 419 770 507">Quality of life - caregiver - not reported</td> <td data-bbox="770 419 954 507">-</td> <td data-bbox="954 419 1193 507">-</td> <td data-bbox="1193 419 1308 507">-</td> <td data-bbox="1308 419 1451 507">-</td> <td data-bbox="1451 419 1608 507">-</td> <td data-bbox="1608 419 1727 507"></td> </tr> </table> <p>The authors of the meta-analysis combined different scales measuring this outcome of interest across studies by applying SMDs. By conventional criteria, an SMD of 0.2 represents a small effect, 0.5 a moderate effect and 0.8 a large effect (Cohen 1988).</p> <p>Tattersall 2014, Temel 2010, Temel 2017, Zimmermann 2014, Maltoni 2016, Groenvold 2017</p> <p>In Zimmermann 2014 et al. trials, participants were blinded, all other studies were not blinded. Regarding the blinding of outcome assessment, 5 of the 6 studies were considered at unclear risk of bias. In Zimmermann et al. investigators were not blinded. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>Allocation concealment was considered at high risk of bias for 2 studies (Temel 2010 and Zimmermann 2014). Tattersal et al. was considered at high risk of attrition bias and in Groenvold et al. study there were no information in order to exclude this bias. For these reasons we decide to downgrade the quality of the evidence.</p> <p>I²=67%</p> <p>Higher score indicates better HRQOL. Each researcher used a different scale: FACI-Pal, TOI, of FACT-Help, TOI of FACT-L, FACT-G, Mc Gill Quality of life, FACIT-Sp., for this reason we decided to downgrade the quality of evidence for indirectness.</p> <p>Notes: two studies (Maltoni 2016 and Temel 2010) included only patients with advanced pancreatic cancer and lung cancer. In Temel 2017 et al. patients included had a metastatic lung or noncolorectal GI cancer</p> <p>Included studies used 6 different scales to measure symptoms intensity: Edmonton Symptom assessment system, ESAS, quality of life et End of life, QUAL-E Symptom impact subscale, hepatobiliary cancer subscale, HCS, of the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary, FACT-Hep, symptom distress scale, SDS, Rotterdam symptom checklist- Physical symptoms, RCS, and lung-cancer subscale, LCS, of functional assessment of cancer therapy lung, FACT-L</p> <p>Tattersall 2010, Maltoni 2016, Temel 2010, Zimmermann 2014</p> <p>Tattersall 2014 and Temel 2010</p> <p>I²=92%</p> <p>According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the optimal information size (OIS) criterion was met, but the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm</p>	last week - not reported							Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-		Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-		
last week - not reported																							
Appropriate location of death - not reported	-	-	-	-	-																		
Quality of life - caregiver - not reported	-	-	-	-	-																		
Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?																							
Judgement	Research evidence	Additional considerations																					

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

<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>MANTENERE LA MIGLIORE QUALITA' DELLA VITA E' L'OBIETTIVO PRINCIPALE PER IL PAZIENTE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA: IL PANEL PERTANTO RITIENE CHE GLI OUTCOMES CRITICI VOTATI DAL GRUPPO SONO PERFETTAMENTE IN LINEA CON L'OBIETTIVO PRINCIPALE DEI PAZIENTI:</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 	<p>AL MOMENTO LE EVIDENZE DISPONIBILI SUPPORTANO UNA PRECOCE INTEGRAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE CON LE TERAPIE ONCOLOGICHE IN PAZIENTI CON TUMORE DEL POLMONE NON MICROCITOMA, E TUMORI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE. LA MANCATA EVIDENZA DEL VANTAGGIO DEL MODELLO INTEGRATO IN ALCUNI STUDI RANDOMIZZATI CHE HANNO INCLUSO ALTRE PATOLOGIE ONCOLOGICHE, PUO' ESSERE DOVUTA A:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.LIMITI METODOLOGICI DEGLI STUDI STESSI; 2.TIMING SCELTO PER VALUTARE LA DIFFERENZA IN QoL NEI DUE BRACCI (TROPPO PRECOCE), 3. DISEGNO STATISTICO, 4. USO DI SCALE DIVERSE PER LA VALUTAZIONE DELLA QoL ED INTENSITA' DEI SINTOMI 5. DISOMOGENEITA' DELLA POPOLAZIONE STUDIATA CON TIPI DIVERSI DI TUMORI, DISPONIBILITA' DI TRATTAMENTI ATTIVI, E STORIE NATURALI MOLTO VARIABILI 6. COMPETENZE DEGLI ONCOLOGI NEL CONTROLLO DEI SINTOMI(BUON CONTROLLO DEI SINTOMI OTTENUTO NEI BRACCI DI CONTROLLO "SOLO PRACTICE MODEL"). 	
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ● Moderate savings a lungo termine ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON DISPONIBILI AL MOMENTO DATI RELATIVI AI COSTI. SI PUO' IPOTIZZARE NEL BREVE TERMINE, SIANO NECESSARI INVESTIMENTI PER IMPLEMENTARE LA DISPONIBILITA' DEI SERVIZI DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' ED INTEGRAZIONE CON LE U.O.C. DI ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA E PER LA FORMAZIONE DEL PERSONALE, LA REVISIONE DEI PERCORSI ORGANIZZATIVI-ASSISTENZIALI, E L'ATTIVAZIONE DI AMBULATORI DEDICATI. NEL MEDIO E LUNGO TERMINE SI PUO' TUTTAVI PREVEDERE CHE L'ATTIVAZIONE SISTEMATICA DELLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE, POSSA RIDURRE IL NUMERO DI ACCESSI IN PS, I RICOVERI OSPEDALIERI E LA LORO DURATA, I TRATTAMENTI ONCOLOGICI A FINE VITA, AUMENTANDO L'ACCESSO PRECOCE ALLE CURE PALLIATIVE DOMICILIARI E AGLI HOPSPICE, E DI CONSEGUENZA RIDUCENDO I COSTI SIA DELL'ASSISTENZA, CHE DELLA SPESA FARMACEUTICA. NEGLI OSPEDALI DI PICCOLE DIMENSIONI PROBABILMENTE IL MODELLO "EMBEDDED" PUO' RISULTARE APPLICABILE CON PIU' DIFFICOLTA' SIA PER L'ALLOCAZIONE DELLE RISORSE CHE DEGLI SPAZI DEDICATI AL TEAM INTERDISCIPLINARE DI CURE PALLIATIVE</p>	
<p>Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>AL MOMENTO NON CI SONO STUDI CHE ABBIANO VALUTATO QUESTO SPECIFICO ASPETTO. SULLA BASE DELL'ESPERIENZA CONSOLIDATA DELLE CURE PALLIATIVE IN FASE TERMINALE DI MALATTIA, E' NOTO CHE I COSTI DELLE CURE PALLIATIVE SONO INFERIORI RISPETTO ALL'OSPEDALIZZAZIONE DEL PAZIENTE E CHE IL MODELLO INTEGRATO GARANTISCE UNA CONTINUITA' ASSISTENZIALE AL PAZIENTE ONCOLOGICO. DI CONSEGUENZA DOVREBBE RIDURRE I COSTI DELL'ASSISTENZA DEI PAZIENTI IN FASE AVANZATA-METASTATICA. ANCHE DAL PUNTO DI VISTA ORGANIZZATIVO IL MODELLO INTEGRATO, ACCREDITATO DA ESMO, UNA VOLTA ATTIVATO, DOVREBBE RISULTARE ANCHE ECONOMICAMENTE VANTAGGIOSO.</p>	
<p>Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>LA VALUTAZIONE COSTO-EFFICACIA DEL MODELLO PROPOSTO RICHIEDE STUDI AD HOC (in corso).</p> <p>I VANTAGGI A LUNGO TERMINE PER I PAZIENTI E L'ORGANIZZAZIONE SUPERANO I COSTI DIRETTI INIZIALI RICHIESTI PER ATTIVARE IL MODELLO DI INTEGRAZIONE.</p>	
<p>Equity What would be the impact on health equity?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ● Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI EVIDENZA SCIENTIFICHE AL RIGUARDO.</p> <p>L'ATTIVAZIONE SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE DI AMBULATORI DEDICATI (IN CUI SI REALIZZI L'INTEGRAZIONE TRA LE CURE PALLIATIVE PRECOCI ELE TERAPIE ONCOLOGICHE), RENDERA' OMOGENEO ED ACCESSIBILE A TUTTI UN SERVIZIO ATTUALMENTE DISPONIBILE SOLO IN ALCUNI CENTRI.</p> <p>ESISTE OGGI INFATTI UNA DISPARITA' NELLE VARIE REGIONI ITALIANE. BENCHE' L'ITALIA DETENGA IL MAGGIOR NUMERO DI CENTRI ACCREDITATI ESMO (42), LA MAGGIOR PARTE DI QUESTI E' CONCENTRATA AL CENTRO-NORD. L'EQUITA' DELL'OFFERTA DI CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE SARA' RAGGIUNTA QUANDO SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE SARA' ATTUATO IL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p>Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>NON SONO DISPONIBILI DATI DI LETTERATURA. DALLE SINGOLE ESPERIENZE SI EVINCE UNA BUONA ACCETTAZIONE DA PARTE DEI PAZIENTI E DEI FAMILIARI DI QUESRTO TIPO DI SERVIZIO.</p> <p>L'AMBULATORIO INTEGRATO CONSENTE DI SOSTENERE ED AIUTARE IL PAZIENTE NELLE SCELTE TERAPEUTICHE E NELLA PROGRAMMAZIONE DEL PERCORSO DI CURA, VERIFICARE E RAFFORZARE LA CONSAPEVOLEZZA DELLO STATO DI MALATTIA, ACCOMPAGNARE IL PAZIENTE E LA FAMIGLIA NELL'ACCETTAZIONE DELLA FASE AVANZATA. CONSENTE INOLTRE UNA GESTIONE FLESSIBILE DEL MALATO E DEI SUOI BISOGNI, CON APPROPRIATI OBIETTIVI IN OGNI SINGOLA SITUAZIONE ATTRAVERSO LA VALUTAZIONE, PIANIFICAZIONE, COORDINAMENTO, MONITORAGGIO, SELEZIONE DELLE OPZIONI DI CURA E DEI SERVIZI.</p> <p>LE CURE PALLIATIVE PRECOCI HANNO INOLTRE DIMOSTRATO UN IMPATTO POSITIVO ANCHE SUI CAREGIVERS, MIGLIORANDO LA QUALITÀ DELLA VITA, DIMINUENDO I SINTOMI DEPRESSIVI E CONSENTENDO UN MANTENIMENTO DELLA LORO VITALITÀ E FUNZIONALITÀ SOCIALE.</p> <p>E' INDISPENSABILE LA DISPONIBILITA' DEGLI ONCOLOGI E DEI RADIOTERAPISTI A CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA CON IL TEAM DI CURE PALLIATIVE, E A FARSI PROMOTORI DELLA ATTUAZIONE DEL MODELLO INTEGRATO.</p>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>Judgement</p>	<p>Research evidence</p>	<p>Additional considerations</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>L'ATTUAZIONE' DI UN AMBULATORIO INTEGRATO E' INDISPENSABILE PER CONDIVIDERE IL PERCORSO DI CURA E LE SCELTE DECISIONALI INTEGRATO TRA ONCOLOGO E TEAM DI CURE PALLIATIVE . NELLA PRATICA CLINICA L'INVIO ALLE CURE PALLIATIVE È SPESSO ANCORA LIMITATO ALLA FASE TERMINALE DELLA MALATTIA. E' AUSPICABILE CHE SI METTANO IN ATTO TUTTE LE RISORSE PER ATTIVARE IL TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITÀ DEI SERVIZI DI ONCOLOGIA O RADIOTERAPIA PER PERMETTERE L'ATTIVAZIONE DEGLI AMBULATORI INTEGRATI. E' ALTRETTANTO IMPORTANTE CHE L'ONCOLOGO MEDICO, IN ASSENZA DELLA DISPONIBILITA' DI UN TEAM DI CURE PALLIATIVE IN PROSSIMITA' DELL'U.O. DI ONCOLOGIA, CONTINUI IN PROPRIO, O TRAMITE CONSULENZE ESTERNE, AD ASSICURARE AL PAZIENTE UN ADEGUATO CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, E DI TUTTI GLI ALTRI ASPETTI CHE GARANTISCONO LA MIGLIORE QoL.</p>	
--	--	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

Judgement

	Judgement						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

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

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

CONCLUSIONS

Recommendation

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

Justification

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

Subgroup considerations

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

Implementation considerations

RIMANE DA DEFINIRE QUANDO AVVIARE IL PAZIENTE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI. SECONDO IL DOCUMENTO AIOM-SICP, L'AVVIO DEL PAZIENTE DEVE CONSIDERARE SOPRATTUTTO L'ATTESA DI VITA (IN PARTICOLA È IMPORTANTE CHIEDERSI: "SARESTI SORPRESO SE IL PAZIENTE MORISSE ENTRO 12 MESI?", SE LA DOMANDA È NO, QUESTO È DA SOLO UN MOTIVO VALIDO PER CONSIDERARE IL PAZIENTE CANDIDABILE ALLE CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE) IL P.S., LA PRESENZA E INTENSITÀ DI SINTOMI, PROBLEMI PSICOLOGICI O SOCIALI, LE PROSPETTIVE DI TRATTAMENTO, ETÀ E PRESENZA O MENO DI CARGIVER (Consensus document of the Italian Association of Medical Oncology and the Italian Society of Palliative Care, on early palliative care. Corsi D et al. Tumori 2018, August 29 DOI:101177/0300891618792478). COMPITO DELLE CURE PALLIATIVE PROCI È INFATTI : 1) CONTROLLO DEI SINTOMI, DEL DOLORE, DI PROBLEMI NUTRIZIONALI ; 2) DISCUTERE DELLE PROSPETTIVE DI CURA E DEL REALISTICO BENEFICIO ATTESO; 3) AFFRONTARE IL TEMA DELLA PROGNOSE; 4) COSTRUIRE UNA RELAZIONE CON IL PAZIENTE ED I FAMILIARI PER LA PRESA IN CARICO NEL FINE VITA ; 5) VALUTARE I DESIDERI DI FINE VITA; 6) COORDINARE ALTRI EVENTUALI FIGURE CHE INTERVENGONO NEL PERCORSO DI CURA; 7) INDIRIZZARE IL PAZIENTE, OVE NECESSARIO, AD ALTRI SERVIZI (ES. NUCLEO DI CURE PALLIATIVE TERRITORIALI).

Monitoring and evaluation

AIOM SI IMPEGNA A MONITORARE L'IMPLEMENTAZIONE E DIFFUSIONE DEL MODELLO INTEGRATO ATTRAVERSO LA VERIFICA DELL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI DI ONCOLOGIA AL PROGRAMMA ESMO, ED IL RIACCREDITAMENTO DEI CENTRI GIÀ ACCREDITATI. L'EFFICACIA DEL MODELLO INTEGRATO, UNA VOLTA DIFFUSO A LIVELLO NAZIONALE, POTRÀ ESSERE VALUTATA ATTRAVERSO SURVEY AD HOC, E QUESTIONARI DA DISTRIBUIRE AI PAZIENTI PER VALUTARNE ANCHE L'INDICE DI GRADIMENTO E DI SODDISFAZIONE RISPETTO AI BISOGNI.

Research priorities

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