



# Linee guida TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

**Edizione 2021**

In collaborazione con:



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

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



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 20 aprile 2022**

<b>Coordinatore</b>	Licitra Lisa	Oncologo Medico - Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Università degli Studi - Milano
<b>Segretario</b>	Baldi Giacomo Giulio	Oncologo Medico - Oncologia Medica - Nuovo Ospedale "S. Stefano" - Dipartimento Oncologico ASL Toscana Centro – Prato
<b>Membri del panel di esperti</b>	Bonomo Pierluigi	Radioterapista-Radioterapia - Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi-Firenze
	Cossu Rocca Maria	Oncologo Medico.Oncologia Medica Urogenitale e Cervico Facciale - Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Ghi Maria Grazia	Oncologo Medico-Oncologia Medica 2 - Istituto Oncologico Veneto – Padova
	Maddalo Marta	Radioterapista-Radioterapia - Spedali Civili di Brescia
	Mirabile Aurora	Oncologo Medico.Oncologia Medica - Università Vita-Salute San Raffaele – Milano
	Morbini Patrizia	Patologo.Anatomia Patologia - Università degli Studi di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo – Pavia
	Succo Giovanni	Chirurgo ORL-Otorinolaringoiatria - ASL To 1 - Ospedale Martini – Torino FPO IRCCS – Istituto del Cancro di Candiolo Dipartimento di oncologia – Università degli Studi di Torino
	Terenzi Valentina	Chirurgo ORL - Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, Università "La Sapienza" – Roma
<b>Revisori</b>	Benasso Marco	AIOM Oncologo Medico-Oncologia Medica - Ospedale San Paolo – Savona
	Bossi Paolo	AIOM Oncologo Medico-Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori – Milano
	Perri Francesco	AIOM Oncologo Medico-Oncologia medica testa-collo e sarcoma-Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori - Pascale- Napoli
	Alfieri Salvatore	AIOM Oncologo Medico- Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori – Milano
	Ferrari Daris	AIOM Oncologo Medico-Oncologia Medica – ASST Santi Paolo e Carlo – Milano

---

	Pajar Fabiola	AIRO	Radioterapista-Radioterapia – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana – Pisa
	Presutti Livio	AIOCC	Chirurgo ORL-Otorinolaringoiatria – Azienda Ospedaliero-Universitaria Modena
	Cappabianca Salvatore	SIRM	Radiologo-Radiologia 1 – Azienda Ospedaliero-Universitaria Università della Campania L. Vanvitelli - Caserta
	Maiorano Eugenio	SIAPEC-IAP	Patologo-Anatomia Patologica – Policlinico di Bari – Università degli studi di Bari
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Valutazione e sintesi delle evidenze
	Antonino Carmelo Tralongo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Ricerca bibliografica

---

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

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

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<b>ALTA</b> ↓	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)	<b>Forte a favore</b>

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

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

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

**QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE**

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

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

**CONFLITTO DI INTERESSE**

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

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

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

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

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

La stesura della presente Linea Guida non ha coinvolto rappresentanti di pazienti.. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente il panel esprime la sua opinione.

In queste Linee Guida AIOM s’intendono per “tumori della testa e del collo” le neoplasie che originano dalle seguenti sedi anatomiche: cavità nasali e seni paranasali, faringe (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe), ghiandole salivari, cavità orale, e laringe. Sono pertanto esclusi i tumori della tiroide, che presentano caratteristiche peculiari e sono oggetto di linee guida dedicate. Sono trattati essenzialmente principi generali di eziopatogenesi, epidemiologia e storia naturale, stadiazione clinica e patologica, diagnostica per immagini e strumentale, principi generali di trattamento negli stadi iniziali ed avanzati della malattia come anche principi generali di terapia di supporto e follow-up.

---

Non sono trattate nel dettaglio le singole sottosedì in questa edizione, date le peculiarità di approccio multidisciplinare che esula da queste linee guida, tranne le neoplasie della rinofaringe, sede di particolare interesse per l'oncologo medico.



## INDICE

1.	Aspetti generali .....	9
1.1	Introduzione .....	9
1.1.1	<i>Eziopatogenesi, istopatologia e storia naturale</i> .....	9
1.1.2	<i>Modalità di diffusione linfonodale</i> .....	14
1.2	Stadiazione clinica e patologica .....	14
1.3	Diagnostica per immagini e strumentale .....	16
1.3.1	<i>RM con mezzo di contrasto</i> .....	17
1.3.2	<i>TC con mdc</i> .....	18
1.3.3	<i>PET-TC FDG</i> .....	19
1.3.4	<i>Ecotomografia</i> .....	21
1.3.5	<i>Altri esami</i> .....	22
1.4	Fattori predittivi di risposta e tossicità .....	23
1.5	Trattamento radicale (Stadi iniziali-T1-T2, N0) .....	25
1.6	Combinazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi localmente avanzati) .....	26
1.7	Trattamento adiuvante .....	41
1.8	Ritrattamenti con radioterapia e chemo-radioterapia .....	55
1.9	Trattamento palliativo .....	58
1.10	Terapia di supporto .....	75
1.11	Follow-up .....	78
2.	Carcinoma della rinofaringe .....	92
	<i>Figure</i> .....	92
2.1	Introduzione .....	98
2.2	Inquadramento clinico del paziente e stadiazione .....	98
2.3	Indicazioni terapeutiche generali .....	99
2.3.1	<i>Trattamento degli stadi I e II</i> .....	100
2.3.2	<i>Trattamento degli stadi III-IV A, B</i> .....	100
2.4	Note di tecnica radioterapica .....	104
2.5	Risultati attesi .....	104
2.6	Re-irradiazione .....	104

*Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)*

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

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

*Appendice 4: Commenti revisori esterni*

*Appendice 5: Conflitti di Interesse*

## 1. Aspetti generali

### 1.1 Introduzione

#### *1.1.1 Eziopatogenesi, istopatologia e storia naturale*

I tumori maligni del distretto testa-collo rappresentano in Italia circa il 3% di tutti i tumori maligni (1). Ogni anno si diagnosticano circa 13.000 nuovi casi e la maggior parte di essi si osserva nella popolazione maschile (7.300 casi). L'incidenza annuale è 18/100.000 abitanti, un dato simile a quello riscontrato nella Unione Europea. La malattia è tre volte più frequente nel nord del paese. L'incidenza aumenta con l'età per tutte le sedi con eccezione della rinofaringe. Nei bambini, questi tumori sono eccezionali e prevalgono i tumori epiteliali delle ghiandole salivari (2).

Per tutte le sedi gli uomini hanno rischio maggiore rispetto alle donne, variabile da >10 volte per la sede laringea a 1,4 per i carcinomi delle ghiandole salivari. Circa il 24% dei nuovi casi di tumore di testa e collo viene diagnosticato in pazienti di età superiore a 70 anni. La prevalenza delle donne affette tende ad aumentare con l'età.

Il 93% dei tumori di testa e collo sono tumori epiteliali. Il 90% dei tumori maligni in questa sede sono carcinomi squamo-cellulari (SCC).

I tumori del distretto testa collo sono un gruppo molto eterogeneo da diversi punti di vista.

*Eziopatogenesi:* molte di queste neoplasie hanno una dimostrata correlazione con precise abitudini di vita come fumo di sigaretta (tutte le forme epiteliali dei tumori di testa collo) e abuso di alcol (tumori laringei, delle ghiandole salivari, del cavo orale e oro-ipofaringei), o con determinate attività lavorative, quali l'esposizione alle polveri del legno, del cuoio (adenocarcinomi di tipo intestinale delle fosse nasali e dell'etmoide) ed all'amianto (laringe) (3). Per alcune di esse, infine, è stata dimostrata la correlazione con alcune infezioni virali [virus di Epstein-Barr (EBV) nei tumori rinofaringei, papilloma-virus (HPV) nei carcinomi orofaringei] (4).

Il 75% delle neoplasie del distretto testa collo sono causate da fumo ed alcool (5). L'effetto dei due fattori è sinergico: il rischio si moltiplica e risulta superiore di 80 volte per quel che concerne il carcinoma del cavo

orale e di 12 volte per quello della laringe rispetto a chi non fuma e beve. Il rischio di sviluppare un cancro in queste sedi sarebbe correlato alla quantità di sigarette fumate, essendo doppio per i soggetti che ne fumano più di 20 al dì, rispetto quelli che ne fumano meno di 20. Il rischio di sviluppare un cancro tende a diminuire dopo la cessazione del fumo, sino ad avvicinarsi a quello dei non fumatori, dopo circa 15 anni dalla cessazione dell'abitudine. I danni prodotti dal tabacco nero (quello di sigari, pipa e di alcuni tipi di sigarette "self made") sono più elevati a causa dell'alta concentrazione di sostanze carcinogeniche come le N-Nitrosamine e le 2-naphthylamine contenute in esso. Il rischio sarebbe circa il doppio, a parità di esposizione, rispetto a quello biondo, comunemente usato per le sigarette prodotte dalle marche più diffuse. Il fumo, nei non bevitori, è associato soprattutto allo sviluppo di neoplasie laringee. Solo il 7% dei carcinomi della laringe è attribuibile all'alcol in pazienti che non sono mai stati esposti al fumo di tabacco (6). [

Altro fattore di rischio per lo sviluppo delle neoplasie testa-collo è l'esposizione quotidiana ad inquinamento ambientale da fumo prodotto dalla combustione di stufe a carbone o a legna. Come anticipato, lo sviluppo di questi tumori è da mettere in relazione con diverse professioni e sostanze presenti in ambienti lavorativi: l'esposizione professionale alle polveri di legno e provenienti dalla lavorazione del cuoio, la polvere di silice, polvere da lavorazione tessile, alla presenza di formaldeide nei cicli produttivi, di nichel, cadmio, clorofenoli, fumi da saldatura e la nota esposizione a radiazioni ionizzanti.

Una dieta povera in vegetali e frutta fresca e particolarmente ricca in carne rossa e la scarsa igiene orale, sono altri fattori di rischio per lo sviluppo di questi tumori. Vi è una forte evidenza che il sovrappeso e l'obesità incrementino il rischio di carcinoma della bocca, faringe e laringe. Sovrappeso e obesità sono condizioni associate a iperinsulinemia e alti livelli di estrogeni biodisponibili. Insulina ed estrogeni stimolano le mitosi e inibiscono l'apoptosi, situazioni che favoriscono la proliferazione cellulare. L'obesità inoltre stimola i processi infiammatori, che a loro volta promuovono la tumorigenesi.

L'infezione HPV, soprattutto HPV16 e molto meno frequentemente HPV18 (7-9) è riconosciuta quale responsabile di una discreta percentuale di neoplasie orofaringee, soprattutto a carico della tonsilla, anche quando non coesistono i comuni fattori di rischio.

In Italia si stima che il 31% dei casi di carcinoma dell'orofaringe sia dovuto all'infezione da HPV, mentre sono state stimate frazioni inferiori, <10% e 2.4%, per i carcinomi del cavo orale e della laringe, rispettivamente (10)

L'infezione da EBV ed alcune abitudini alimentari, quali il consumo di vegetali non freschi, carne rossa e di pesce salato secondo lo stile cantonese, sono i principali fattori di rischio per lo sviluppo dei carcinomi della rinofaringe che, anche per tale motivo, sono più frequenti in alcune popolazioni (asiatici, eschimesi e nord-africani) [<https://www.wcrf.org/dietandcancer/nasopharyngeal-cancer>]. I carcinomi che insorgono in pazienti con infezione da EBV hanno una differenziazione spinocellulare non cheratinizzante e colpiscono soggetti giovani. La presenza del virus nelle cellule tumorali e il riscontro di EBV-DNA plasmatico possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. carcinomi squamocellulari non EBV-correlati).

L'incidenza delle neoplasie di testa collo è inoltre più elevata nei pazienti affetti da anemia di Fanconi ed in soggetti immunosoppressi (per esempio HIV+ o trapiantati) o in soggetti con sindrome di Li-Fraumeni (11-13).

L'età avanzata è stata riconosciuta quale fattore di rischio importante per lo sviluppo di queste neoplasie: l'abbassamento delle difese immunitarie, l'aumento di mutazioni indotte dai carcinogeni contenuti nel fumo e nell'alcol e la ridotta capacità di riparazione del DNA aumentano l'incidenza di tumore nella popolazione anziana (14). Un altro importante fattore di rischio è dato dai pregressi trattamenti radioterapici sul distretto testa-collo, effettuati, ad esempio, per altre indicazioni (linfomi).

Poiché i suddetti fattori di rischio sono comuni anche a neoplasie di altri distretti come esofago e polmone, non è infrequente riscontrare neoplasie primitive multiple, sincrone o metacrone.

La sopravvivenza dei pazienti con tumore del distretto testa collo calcolata nella popolazione, ossia studiata in tutti i pazienti diagnosticati ad una certa data, per tutte le età d'insorgenza e che accedano a tutti i tipi di ospedale, specializzati o generali, viene descritta dai registri tumori di popolazione. In Italia, la sopravvivenza a 5 anni per questi tumori è superiore a quella osservata nella popolazione media europea. La percentuale di pazienti sopravvissuti a 1,3 e 5 anni è 80%, 63% e 57%, rispettivamente (2). La

sopravvivenza a 5 anni è significativamente peggiore nei pazienti anziani: 45% negli uomini con più di 75 anni e 75% nei più giovani (<45 anni). Si è osservato un miglioramento nella sopravvivenza a 5 anni dei pazienti italiani con tumore della testa collo, da 51% per quel che concerne le diagnosi degli anni '90, a quasi il 60% per quelle dopo il 2010. In base ai risultati di uno studio europeo, la maggior parte dei pazienti con un tumore della testa collo (54%) giunge alla diagnosi in stadio avanzato, ossia con tumore esteso alle sedi limitrofe alla lesione principale e/o con linfonodi locoregionali coinvolti e/o addirittura con metastasi a distanza (15).

*Cancerizzazione a campo (Field cancerization)*: Il progressivo accumulo di alterazioni genetiche rappresenta la base della progressione/trasformazione da cellula normale a cellula neoplastica. Probabilmente una delle più precoci alterazioni geniche del processo di carcinogenesi è la perdita di materiale cromosomiale (LOH: Loss Of Heterozygosity). Nei tumori epiteliali tali alterazioni avvengono primariamente nelle cellule staminali (cellule dello strato basale dell'epitelio che si rinnovano autonomamente e producono cellule figlie che si differenzieranno in tutte le altre cellule tipiche del tessuto maturo). Nel loro insieme queste cellule costituiscono l'unità clonale. Nell'epitelio adiacente alla sede del tumore che appare macroscopicamente sano, sono state identificate unità clonali contenenti alterazioni oncogeniche. Questo tessuto apparentemente sano attorno al tumore è definito "campo a rischio" (*field at risk*). In pazienti portatori di carcinomi del cavo orale ed orofaringe suddetti "campi a rischio" sono stati identificati in circa un terzo dei casi (16). È probabile che queste alterazioni iniziali clonali siano all'origine dello sviluppo di nuovi carcinomi nelle porzioni adiacenti al tumore già trattato. Normalmente invisibili alla semplice ispezione clinica, questi campi a rischio possono assumere l'aspetto di lesioni leucoplasiche. Un dato di rilievo è che queste lesioni iniziali tendono a trasformarsi in carcinoma in un costante rapporto del 2–3% per anno (17). L'implicazione clinica della presenza dei campi a rischio attorno al tumore target è rilevante; infatti, pazienti trattati per carcinoma del cavo orale ed orofaringe sviluppano tumori metacroni o sincroni in percentuali variabili piuttosto elevate comprese tra 17 e 30%. Nel caso dei tumori metacroni è di particolare importanza clinica/prognostica definire se trattasi di recidiva locale di malattia, oppure di insorgenza di un secondo tumore primitivo. La definizione di queste due entità sul piano clinico non è completamente condivisa, tuttavia uno dei criteri proposti prende in considerazione schematicamente la distanza della nuova neoplasia in termini spaziali e

temporali dalla neoplasia target: (i) recidiva locale: esame istologico precedente non radicale e/o tumore insorto a <2 cm dalla sede della neoplasia target e <3 anni dal trattamento precedente; (ii) tumore primitivo secondario: esame istologico precedente radicale, distanza >2 cm oltre i 3 anni dal trattamento del tumore target. L'introduzione dell'analisi comparativa dei pattern molecolari della neoplasia target e della nuova neoplasia permetterebbe di superare questa distinzione meramente clinica: (i) recidiva locale: tutte le aberrazioni molecolari sono simili in entrambi i tumori; (ii) tumore secondario primitivo: i marcatori molecolari sono in parte simili ed in parte differenti (18-19).

*Istopatologia:* nella grande maggioranza dei casi i tumori della testa e del collo sono carcinomi squamocellulari di vario grado di differenziazione (ICDO 8070/3); varianti differenti sono comunque riportate nella classificazione WHO del 2017 (carcinoma verrucoso, carcinoma basaloide, carcinoma squamoso papillare, carcinoma a cellule fusate, carcinoma squamoso acantolitico, carcinoma adenosquamoso, carcinoma linfoepiteliale, carcinoma cunicolato) (20).

*Storia naturale:* nella malattia in stadio iniziale (T1-2, N0) il problema clinico principale è il controllo loco-regionale. Infatti, il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso anche se, per le neoplasie rinofaringee e i carcinomi indifferenziati in generale, tale evenienza deve essere considerata anche negli stadi iniziali di malattia.

Il rischio di metastasi ai linfonodi è strettamente correlato alla sede del tumore primitivo (più o meno ricca di drenaggio linfatico) e, in alcuni distretti, aumenta in rapporto allo spessore d'infiltrazione del tumore primitivo; tale rischio è stato ben codificato soprattutto per quel che concerne le neoplasie del cavo orale (lingua e pavimento, vedi tabella) (21), ed a conferma di ciò, uno studio randomizzato ha indicato l'utilità della linfoadenectomia profilattica in caso di profondità di infiltrazione > 3 mm (22).

Una vasta meta-analisi (16 studi, 1136 pazienti) (23) ha ulteriormente precisato la relazione tra lo spessore d'infiltrazione del tumore primitivo (T) e la probabilità di diffusione linfonodale nei tumori del corpo linguale, identificando un cut-off superiore a 4 mm (su campione patologico fissato dopo chirurgia) quale predittivo di metastatizzazione linfonodale precoce.

Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV-cM0) il problema della metastatizzazione a distanza diventa relativamente più rilevante, soprattutto alla luce dei progressi terapeutici degli ultimi anni riguardo il controllo locoregionale della malattia.

### ***1.1.2 Modalità di diffusione linfonodale***

La diffusione linfonodale rappresenta l'evento più probabile nella maggior parte dei tumori epiteliali della testa e del collo anche se con un'ampia variabilità legata alla sede ed alla estensione della malattia. I linfonodi sedi di localizzazione metastatica regionale sono quelli del collo.

Per uniformare l'approccio clinico al paziente con tumore testa-collo, è necessario che tutti i professionisti coinvolti riferiscano in modo univoco circa le sedi del coinvolgimento linfonodale cervicale.

Per questo dovrebbe essere di riferimento la classificazione proposta inizialmente da Robbins con relative e successive modifiche (24-25). Essa prevede sei livelli linfonodali con precisi limiti anatomici identificabili alla indagine clinica, radiologica e chirurgica. I linfonodi del livello VII sono quelli mediastinici superiori. L'approccio chirurgico codificato come svuotamento linfonodale laterocervicale tiene conto di questa suddivisione topografica delle stazioni linfonodali e impone all'operatore di definire/descrivere con precisione l'estensione del suo intervento. Una dissezione linfonodale selettiva dovrebbe includere almeno 10 linfonodi. Nel caso di uno svuotamento radicale modificato o radicale dovrebbe contenerne almeno 15.

La probabilità d'interessamento dei vari livelli è molto diversa a seconda della sede e dello stadio della neoplasia primitiva.

## **1.2 Stadiazione clinica e patologica**

La classificazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM, modificato nel 2017 (UICC/AJCC 8<sup>a</sup> Edizione). L'ultima edizione ha apportato modifiche significative per alcune sottosedi. Rimandiamo ad essa per un'attenta lettura (26). La performance predittiva della nuova classificazione è stata oggetto di alcuni interessanti lavori cui si rimanda per ulteriore approfondimento (27-29).

In particolare, per quel che concerne i tumori dell'orofaringe HPV positivi, la nuova classificazione ha ridotto l'impatto dell'estensione linfonodale sullo stadio di malattia e di conseguenza meglio riesce a catturare le differenze prognostiche nei diversi stadi. Tuttavia, essa non può attualmente essere utilizzata per

sdoganare trattamenti non standard (come, ad esempio, quelli deintensificati, oggetto al momento di studi clinici in corso) (30).

Per quel che concerne i tumori del cavo orale, è stato introdotto nella categorizzazione del T il parametro “profondità d’invasione” (vedi distinzione fra profondità d’invasione e spessore del tumore) che ha fatto contestualmente scomparire il concetto di invasione della muscolatura estrinseca della lingua quale criterio di categorizzazione in T4. La profondità viene valutata in superficiale (<5 mm), media (5–10 mm) e profonda (>10 mm). Ogni 5 mm di profondità aumenta il grado di categorizzazione T di un livello (fino a 10 o più mm di profondità).

Altro concetto rivisto riguarda l’estensione extranodale quale parametro prognostico sfavorevole. Difatti tale concetto ad oggi risulta vero per tutte le sottosedi, tranne che per le neoplasie dell’orofaringe HPV positive.

Inoltre, ad oggi, viene considerata la presenza di estensione extracapsulare (ENE+) solo nel caso in cui la diffusione microscopica abbia una distanza superiore a 2 mm dalla capsula linfonodale, ovvero nei casi in cui sia evidente la diffusione ai tessuti circostanti.

In aggiunta a quanto detto, può essere assegnata una diagnosi anche clinica di ENE+ ma solo in presenza di dati clinici inconfutabili (invasione cutanea, invasione di nervi cranici con disfunzione degli stessi, linfonodi multipli confluenti ecc.) supportati anche da dati radiologici estremamente suggestivi di invasione extranodale. Tuttavia, l’estensione extranodale definita solo radiologicamente non è sufficiente a classificare la malattia ENE+. La presenza di ENE+ patologica incrementa la categorizzazione dello stato linfonodale di un livello rispetto all’inquadramento clinico. In presenza di situazioni ambigue è regola generale adottare la stadiazione inferiore (prognosticamente più favorevole).

L’AJCC pone l’attenzione anche su altri parametri (pattern d’invasione del tumore; invasione perineurale; invasione linfovaskolare; comorbidità ecc....) che al momento attuale però, se pur considerati importanti dal punto di vista prognostico, non sono ritenuti tali da dover modificare l’inquadramento TNM del singolo paziente.



La stadiazione patologica, ossia dopo intervento chirurgico, aggiunge informazioni riguardo la prognosi ed è importante ai fini della scelta del trattamento post-operatorio. Riguardo alla diffusione linfonodale, le informazioni patologiche dovranno definire – oltre alle dimensioni, al numero dei linfonodi interessati ed il livello - anche l'eventuale infiltrazione capsulare. La stadiazione post-operatoria deve inoltre fornire informazioni riguardo i margini di resezione (infiltrazione e adeguatezza) e la presenza di invasione vascolare peritumorale, di embolizzazione linfatica ed interessamento perineurale. Limitatamente alla laringe glottica vengono ritenuti adeguati anche margini inferiori ai 5 mm (vedi sezione dedicata). Solo la stadiazione patologica può quindi fornire informazioni riguardo la radicalità oncologica (R0) dell'intervento.

### **1.3 Diagnostica per immagini e strumentale**

Circa la metà dei tumori maligni di testa e collo sono diagnosticati in stadio avanzato. Il ritardo diagnostico e professionale è dato dall'intervallo temporale tra inizio dei sintomi e trattamento. L'impatto sulla prognosi è molto difficile da valutare, data la presenza di numerosi fattori confondenti. Tuttavia, esistono alcune evidenze attestanti che il ritardo diagnostico sia predittivo di sopravvivenza, determinando una riduzione delle possibilità di controllo locale di malattia ed in definitiva una prognosi peggiore.

La visita specialistica rappresenta il primo passo dell'approccio al paziente con tumore di testa e collo e non può essere sostituita da alcuna indagine strumentale. La visita deve comprendere l'esame clinico/endoscopico delle vie aero-digestive superiori (VADS), la palpazione delle stazioni linfonodali cervicali, delle ghiandole salivari maggiori, della tiroide e la valutazione dello stato dei nervi cranici. Il lavoro in gruppo multidisciplinare si è dimostrato essere il migliore metodo per la cura e la sicurezza del paziente.

L'imaging è ormai diventata parte integrante nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del distretto cervico-facciale; essa è infatti, complementare all'esame clinico, biptico e, a seconda del distretto, alla fibroscopia, e permette una migliore accuratezza nella valutazione dell'estensione di malattia nei piani profondi, nella identificazione della diffusione linfonodale, nella ricerca di metastasi a distanza o di tumori sincroni [Linee Guida Nazionali di riferimento SIRM].

Le metodiche d'indagine comunemente utilizzate per la definizione della estensione loco-regionale del tumore, sono la tomografia computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc), la risonanza magnetica (RM) con mdc, l'ecografia del collo e, in casi selezionati, la tomografia a emissione di positroni (PET)-TC.

Di seguito sono delineate le caratteristiche e le indicazioni generali di queste metodiche. È importante sottolineare che, qualunque sia la metodica adottata, è essenziale che per la valutazione radiologica delle risposte, l'esame venga espletato impiegando la metodica standard: scansioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo identificate con la survey di base nelle due proiezioni ortogonali [si veda Percorsi diagnostico, terapeutico e assistenziali per tumori testa e collo – [www.aiocc.it](http://www.aiocc.it)]

### ***1.3.1 RM con mezzo di contrasto***

La RM eseguita con bobine dedicate e con macchine ad alto campo (1.5 Tesla) è oggi da ritenersi l'esame di prima scelta nello studio dei tumori dell'orofaringe, cavo orale, rinofaringe, ipofaringe e nei tumori laringei, in particolare qualora vi sia il sospetto di invasione della cartilagine tiroidea.

Questa metodica fornisce maggiori informazioni sulle caratteristiche intrinseche del tumore, sulla reale estensione della malattia, sulla infiltrazione muscolare, sull'interessamento della midollare ossea (elevato valore predittivo negativo), sull'eventuale estensione al basicranio o endocranica e sulla diffusione perineurale. Alcune di queste caratteristiche definibili dalla RM possono modificare lo stadio clinico della malattia e il successivo comportamento terapeutico.

L'indagine ottimale dovrebbe comprendere acquisizioni estese dal basicranio sino allo stretto toracico superiore, con sezioni parallele al palato duro per il massiccio facciale e parallele al piano cordale per il collo, sempre con mezzo di contrasto (mdc). Le moderne apparecchiature consentono di completare in circa 20' un esame che preveda acquisizioni in 2 piani ortogonali utilizzando sequenze con immagini T1 e T2 pesate basali (identiche sezioni) a spessore di 3 mm e alta risoluzione (risoluzione nel piano di 0.5–0.6 mm) e l'utilizzo di sequenze volumetriche post-contrasto ricostruite nei 3 piani ortogonali con spessori tra 0.5 e 1 mm. Questi "standard" di esecuzione consentono una definizione ottimale dei parametri d'estensione; inoltre, per l'identificazione della lesione possono essere utilizzate sequenze T2 fat-sat, sequenze molto

sensibili, ma poco specifiche, che sopprimendo il segnale del tessuto adiposo rendono evidente il tessuto patologico; tali sequenze, seppur poco utili nella definizione dell'estensione della malattia, mettono facilmente in evidenza tumori di piccole dimensioni e sono obbligatorie nello studio delle ghiandole salivari o nel sospetto di infiltrazione ossea.

Inoltre, nuove sequenze funzionali, soprattutto quelle in diffusione (DWI), si stanno rivelando utili sia nella stadiazione che nel follow-up, allo scopo di differenziare eventuale persistenza e/o recidiva locale di malattia da tessuto fibrotico/cicatriziale, nei pazienti sottoposti a trattamenti radianti. È da ricordare che gli esami di follow-up vanno eseguiti con tecnica sovrapponibile a quella basale, in generale tutti i confronti dovrebbero essere sovrapponibili per tecnica a quella dell'esame precedente di riferimento (31-32).

### ***1.3.2 TC con mdc***

La TC è particolarmente utile in caso di controindicazioni assolute alla esecuzione di RM (claustrofobia, presenza di pace-maker e/o protesi non compatibili), è utile in pazienti poco collaboranti, per varie motivazioni, tra le quali le condizioni cliniche e l'età avanzata, allo scopo di evitare artefatti da movimento che potrebbero inficiare la qualità diagnostica delle immagini RM. Essa inoltre presenta una migliore risoluzione spaziale finalizzata alla rilevazione di un eventuale interessamento osseo macroscopico con interruzione della corticale o meno (la RM è più sensibile alla iniziale infiltrazione ossea spesso limitata alla spongiosa, grazie al suo elevato potere di risoluzione di contrasto) e può essere utile nello studio dei tumori laringei glottici, grazie anche ai tempi brevi di esecuzione, che consentono lo studio dinamico in fonazione per valutare la fissità cordale.

Lo stato dell'arte prevede l'uso di apparecchiature spirali multidetettore che consentano l'acquisizione rapida e le ricostruzioni multiplanari in qualsiasi direzione dello spazio o in 3D. L'estensione dell'esame e l'angolazione delle sezioni ricostruite sarà analoga alla RM, ed è imprescindibile l'uso del mdc. Per l'indagine del collo, seni paranasali, cavità orale si prevede uno spessore effettivo di acquisizione tra 2 e 1.5 mm mentre, per il temporale, il basicranio e la laringe si può giungere a 0.5–0.6 mm di spessore effettivo.

### ***1.3.3. PET-TC FDG***

Negli ultimi anni l'esame PET è sempre più frequentemente associato alla TC senza mdc (PET-TC). Tuttavia, la difficoltà a fornire una definizione morfologica diagnostica con basso potere di risoluzione spaziale ed il rischio di falsi positivi, fa di questa metodica una tecnica poco utile per definire l'estensione locale di malattia, ma essenziale nella valutazione della malattia metastatica, nell'individuazione di neoplasie a sede primitiva ignota (rileva un tumore occulto in un terzo dei casi), nell'individuazione di tumori sincroni e nell'escludere la presenza di malattia residua dopo chemio-radioterapia (valore predittivo negativo del 98% e specificità del 96%) se eseguita almeno dopo 8–12 settimane dalla fine delle cure (33) dato l'elevato rischio di falsi positivi, particolarmente utile anche nei casi dubbi (RM e/o TC) per la discriminazione tra linfonodi patologici omolaterali o controlaterali al tumore primitivo.

Per i pazienti in cui la PET-TC dà risultati dubbi sul collo, è suggerita la ripetizione dell'esame dopo 4–6 settimane, in quanto può identificare una quota di pazienti che possono evitare una chirurgia; questa strategia può essere utilizzata nei pazienti con linfonodi sospetti da carcinoma orofaringeo HPV-positivo (34-35).

**Quesito 1:** *In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV con interessamento linfonodale secondario sottoposti a radio/radiochemioterapia definitiva la PET-TC con FDG effettuata non prima di 12 settimane dal termine del trattamento può essere presa in considerazione rispetto a strategie alternative per valutare la risposta?*

La persistenza di malattia e la recidiva loco-regionale rappresentano nel complesso la modalità più frequente di fallimento terapeutico del carcinoma squamocellulare del testa-collo localmente avanzato. La chirurgia di salvataggio rappresenta l'unica modalità potenzialmente curativa, ma è fattibile solo in un terzo dei casi (36), è gravata da rilevante morbidità e, nel caso di fattori patologici sfavorevoli, il rischio di ulteriore recidiva supera il 50%. La valutazione della risposta a seguito di un trattamento radio/radiochemioterapico definitivo è pertanto di fondamentale importanza.

Per rispondere al quesito, sono stati individuati dopo eliminazione dei duplicati 1450 record. Solo 1 studio rispondeva al quesito.

Lo studio multicentrico randomizzato di fase 3 PET-NECK (37) è stato condotto per valutare la non-inferiorità di una strategia di sorveglianza basata sull'esito della PET-TC con FDG a 12 settimane dal termine del trattamento rispetto ad uno svuotamento laterocervicale pianificato in pazienti con

interessamento linfonodale secondario non minimo ( $\geq N2$ ). La gran parte dei 564 pazienti arruolati nei 37 centri partecipanti presentava una malattia linfonodale in stadio N2b (61%) ed avevano una malattia primitiva dell'orofaringe (85%). Ad un follow-up mediano di 36 mesi, la sopravvivenza globale a 2 anni del braccio basato sulla sorveglianza della PET-TC, il cui esito equivoco o positivo determinava quindi la necessità di uno svuotamento laterocervicale successivo, non era inferiore a quella del braccio di svuotamento pianificato (84.9%, 95% CI: 80.7-89.1 e 81.5%, 95% CI: 76.9-86.3, rispettivamente). Nel complesso, la valutazione della risposta basata sulla PET-TC con FDG effettuata a 12 settimane dal termine del trattamento consentiva di evitare uno svuotamento del collo nell'80% dei casi, oltre ad essere anche maggiormente cost-effective. Tenendo conto dei limiti dello studio (l'assenza di esame PET-TC basale pre-trattamento, utilizzo di scala di valutazione della PET-TC post-trattamento non standardizzata, mancata valutazione dei parametri semi-quantitativi SUV relati) e della quota maggioritaria di pazienti arruolati con malattia HPV-relata (75%), di cui è nota la lenta clearance linfonodale (38), una quota ancor maggiore di pazienti avrebbe potuto evitare la necessità di uno svuotamento del collo. Vale la pena sottolineare, a tal proposito, che un recente studio prospettico di fase 2 a singolo braccio (39) ha dimostrato l'importanza di utilizzare criteri di risposta standardizzati (criteri Hopkins) per ridurre al minimo il numero di esiti metabolici post-trattamento ritenuti "equivoci". In tali casi, particolarmente nella malattia HPV positiva, una strategia di osservazione con ripetizione di un ulteriore esame PET-TC a 4 settimane di distanza potrebbe essere proponibile [Liu H, Oral Oncology 2019]. Si conferma pertanto il limitato valore predittivo positivo (PPV) della PET-TC con FDG post-trattamento, come noto da una precedente metanalisi condotta su 51 studi e 2335 pazienti (PPV medio: 58.6%) (40). Per ovviare a tale limite intrinseco, l'integrazione di informazioni derivanti dalla valutazione clinica ed imaging morfologico è indispensabile.

**Limiti:** i limiti sono legati ad alcune caratteristiche dello studio PET-NECK quali l'utilizzo di uno score qualitativo non validato in letteratura, l'assenza di un esame basale pre-trattamento e la netta prevalenza nella popolazione arruolata di carcinomi squamocellulari dell'orofaringe HPV relati. In tal senso le altre sottosedì potenzialmente arruolabili (cavo orale, laringe, ipofaringe e forme a partenza ignota) sono risultate marcatamente sottorappresentate (indirectness). Le evidenze dello studio inoltre non sono chiaramente riferibili a pazienti con carcinoma del rinofaringe, ambito nel quale la valutazione della risposta post-

radiochemioterapia è cruciale. Alla luce del notevole e crescente impatto epidemiologico del carcinoma squamocellulare a partenza dell'orofaringe, il dato rimane fortemente significativo ed applicabile alla pratica clinica.

**Bilancio beneficio/danno:** pur con i limiti descritti e la possibile difficoltà di trasferire l'esperienza dello studio PET-NECK nella pratica clinica, i risultati riportati sono nettamente a supporto di una strategia di valutazione della risposta basata su una valutazione "tardiva" (12 settimane) mediante PET-TC, sia in termini di efficacia oncologica che di cost-effectiveness. Chiaramente il dato metabolico PET-TC deve essere imprescindibilmente associato alla valutazione clinica e ad ulteriori indagini radiologiche di tipo morfologico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV ed interessamento linfonodale, indipendentemente dallo status HPV, la valutazione della risposta ad un trattamento radio/radiochemioterapico concomitante, l'esecuzione di un esame PET-TC con FDG effettuata a 12 settimane dal termine del trattamento stesso dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (37).	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

#### 1.3.4 Ecotomografia

Metodica molto importante per lo studio linfonodale, l'ecografia associa la valutazione morfologica (dimensioni e forma utilizzate anche nelle altre metodiche, ispessimento anomalo della corticale, presenza o meno di ilo adiposo) alla vascolarizzazione, valutata con il color-doppler (vascolarizzazione periferica e intralesionale anomala) e permette una facile conferma cito-istologica nei casi sospetti tramite ago aspirato o biopsia su eco guida.

Gli ultrasuoni rivestono un ruolo importante nella diagnostica delle tumefazioni delle ghiandole salivari che deve essere integrata comunque con studio RM nei casi di sospetta diffusione profonda o perineurale di malattia.

### *1.3.5 Altri esami*

Per la stadiazione a distanza (polmone, fegato ed osso), le indagini da effettuare dipenderanno soprattutto dallo stadio di malattia. In linea generale, per malattie in stadio iniziale (I e II) in pazienti non fumatori, si potrà impiegare una diagnostica più essenziale, mentre per gli stadi localmente avanzati (III e IV) e per neoplasie a più elevato rischio di metastatizzazione a distanza (per esempio rinofaringe ed ipofaringe), la stadiazione sistemica può essere effettuata con una TC total body con mdc e scintigrafia ossea oppure con PET-TC FDG.

Nei pazienti etilisti è utile una valutazione ecografica dell'addome per escludere una malattia a livello epatico (neoplastica e non) che, in presenza di alterazione di indici ematochimici specifici, potrebbe condizionare l'aderenza al trattamento radiante o radiochemioterapico.

Nei tumori rinofaringei e nei carcinomi indifferenziati in generale, la PET sostituisce il complesso di esami di stadiazione. In pazienti considerati a forte rischio di presentare tumori multipli sincroni (abitudini voluttuarie, carcinoma dell'ipofaringe) è opportuno eseguire una panendoscopia delle vie aereo-digestive superiori con accertamento biptico delle eventuali lesioni sospette riscontrate.

L'impiego della luce NBI (Narrow Band Imaging) abbinata all'endoscopia aumenta la sensibilità e la specificità di quest'ultima nell'analisi delle mucose del distretto otorinolaringoiatrico (ORL). La NBI, illuminando in modo particolareggiato la vascolarizzazione superficiale della mucosa delle vie aeree superiori, è in grado di rilevare alterazioni neoplastiche non visibili con l'illuminazione endoscopica standard. È impiegata oggi soprattutto nella stadiazione e nel follow-up dei tumori laringei, ma può essere utilizzata per tutto il distretto ORL (41-43).

Inoltre, tutti i pazienti candidati ad un trattamento chemio-radioterapico dovrebbero eseguire, prima di iniziare alcune valutazioni basali che includono esami ematici di profilo nutrizionale ed eventuale valutazione del medico nutrizionista, ortopantomografia e valutazione odontostomatologica in previsione della radioterapia, esame audiometrico nei pazienti che siano a rischio di tossicità uditiva (per utilizzo alte dosi cisplatino, per sedi irradiate o per fattori di rischio preesistenti), studio del campo visivo nei pazienti con tumore etmoido-nasale; eco-color doppler dei vasi del collo nei pazienti anziani, studio della deglutizione

con tecniche appropriate, visita foniatrica in casi selezionati (tumori della laringe e ipofaringe in stadio avanzato o pazienti che presentino segni o sintomi di disfagia) e spirometria con accurata valutazione pneumologica e conseguente terapia appropriata (in pazienti con diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva a rischio di sviluppare polmoniti ab ingestis durante la radioterapia). L'effettuazione di questionari di qualità di vita (da valutarsi possibilmente anche longitudinalmente e nel follow-up) può consentire di completare il quadro informativo relativo allo stato del paziente, può raffinare le indicazioni prognostiche e richiedere ulteriori approfondimenti diagnostici sulla base dei problemi riportati (44).

I pazienti dovrebbero inoltre essere inquadrati dal punto di vista psicologico e sociale (presenza di caregiver, condizioni economiche) al fine di focalizzare precocemente eventuali criticità che potrebbero creare difficoltà nella gestione degli effetti collaterali acuti e cronici del trattamento proposto [si veda anche Percorsi diagnostico, terapeutici e assistenziali per tumori testa e collo - [www.aiocc.it](http://www.aiocc.it)].

#### **1.4 Fattori predittivi di risposta e tossicità**

I fattori predittivi di risposta al trattamento fino a questo momento noti non sono numerosi. L'eziologia virale, sia l'HPV per i carcinomi dell'orofaringe che il livello plasmatico di EBV per il carcinoma rinofaringeo EBV correlato, sono oggi riconosciuti come fattori prognostici. Il ruolo prognostico favorevole di HPV sembra essere mantenuto anche nella malattia recidivata o metastatica seppure con evidenze minori (45-46).

Ultimamente è stato descritto il ruolo prognostico dello stato mutazionale di TP53 sia sul tumore primitivo che sui margini di resezione, in pazienti sottoposti a chirurgia. Infatti, non solo l'assenza di una mutazione del gene costituisce un fattore prognostico favorevole, ma anche il tipo di mutazione (funzionale vs non funzionale) può condizionare la prognosi, essendo le mutazioni cosiddette "disruptive", associate a peggior prognosi (47).

L'iperespressione del recettore del fattore di crescita epidermoidale (EGFR) è considerata quale fattore predittivo negativo di risposta alla radioterapia a frazionamento convenzionale, mentre la stessa sembra essere predittiva di buona risposta ai trattamenti a frazionamento alterato, come dimostrato in diversi report clinici (48-49). Per una revisione sul ruolo prognostico e predittivo di EGFR vedi (50).



---

I pazienti fumatori presentano un più elevato profilo di tossicità acuta se il fumo concomita in fase di cura, ma anche una riduzione delle probabilità di cura e un aumento di comorbidità (51). Un basso indice di massa corporea (BMI) così come performance status (PS) sub ottimale iniziale hanno dimostrato essere fattori predittivi negativi anche in neoplasie HPV positive. La perdita di massa muscolare (cosiddetta sarcopenia) è riconosciuta come fattore predittivo di maggiori tossicità sia con trattamenti chirurgici, sia radio-chemioterapici concomitanti ed è un fattore prognostico negativo in termini di outcome oncologico (52). La positività per stato HPV è fattore predittivo per aumentato rischio di mucosite indotta da radioterapia e maggiore necessità di terapia antalgica, anche dopo correzione per altri fattori di rischio (53-54).

### 1.5 Trattamento radicale (Stadi iniziali-T1-T2, N0)

In generale negli stadi iniziali (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori cervico-facciali è possibile ricorrere sia alla chirurgia che alla radioterapia, con risultati sovrapponibili per alcune sottosedie come la laringe glottica. Fa eccezione a questo il carcinoma rinofaringeo, il cui approccio è primariamente non chirurgico (radioterapico o chemio-radioterapico). Recentemente sono stati presentati e pubblicati i dati dello studio ORATOR (55), uno studio di fase II su 68 pazienti con carcinoma dell'orofaringe T1-2, N1-2 ( $\leq 4$  cm) arruolati in Canada e Australia e randomizzati a ricevere radioterapia da sola (o associata a chemioterapia se N1-2) oppure chirurgia trans-orale sul tumore primitivo, associata a dissezione del collo. L'obiettivo primario dello studio era il mantenimento della capacità deglutitoria a un anno misurata secondo l'MD Anderson Dysphagia Inventory score, considerando clinicamente significativo un incremento di dieci punti nello score a favore del braccio della chirurgia. Lo studio ha mostrato un incremento dello score medio nel braccio della radioterapia rispetto al braccio di chirurgia (86.9 versus 80.1), seppur non clinicamente significativo. Gli autori concludono che nei pazienti con carcinoma dell'orofaringe in stadio iniziale entrambe le metodiche di trattamento dovrebbero essere discusse e condivise.

La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66–72 Gy con frazionamento convenzionale (1.8–2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana), oppure, dove indicato e nei centri che la possiedono, può essere proposto un trattamento brachiterapico per indicazioni molto selezionate.

I tumori della testa e del collo sono stati oggetto di molti studi riguardanti la radiosensibilità intrinseca e l'ipossia, ma le ricadute nella pratica clinica corrente sono state nel complesso finora modeste. Il fattore ripopolamento cellulare durante radioterapia (strettamente connesso all'iperpressione tissutale di EGFR) (56-57) sembra condizionare la probabilità di ricaduta maggiormente negli stadi iniziali, anche se tuttavia, le pause in radioterapia sono sempre assai critiche ad ogni stadio di malattia.

Per la bibliografia di questo paragrafo si faccia riferimento ai testi citati in particolare il testo n. 3.

## 1.6 Combinazioni di terapia medica e radioterapia (Stadi localmente avanzati)

Per gli stadi III e IV la scelta chirurgica è da preferire soprattutto nelle forme del cavo orale. Tuttavia, negli anni, allo scopo di aumentare l'efficacia della radioterapia in termini di controllo locale e di sopravvivenza, sono stati realizzati numerosi studi per verificare l'efficacia della associazione fra radioterapia e chemioterapia.

### *Chemio-radioterapia*

I risultati pubblicati fino ad ora hanno permesso di definire saldamente il ruolo dell'integrazione radio-chemioterapica nei carcinomi squamosi localmente avanzati.

Si sottolinea che prolungare il periodo di somministrazione della radioterapia per sospensioni durante il ciclo di trattamento o ritardarne l'inizio pregiudica l'efficacia, riducendo quindi la probabilità di controllo locale (58-60). A questo proposito si veda paragrafo 1.7, quesito 8.

Nei carcinomi dei seni paranasali e delle ghiandole salivari le esperienze raccolte sono scarse; per essi, infatti, l'integrazione radio-chemioterapica è da considerarsi sperimentale in quanto frutto di estrapolazione da forme dei distretti più frequenti.

**Quesito 2:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato non candidabili a chirurgia, al di sotto dei 70 anni e con buon PS, è appropriato il trattamento chemio-radioterapico concomitante a base di platino, rispetto alla RT esclusiva, come trattamento di prima intenzione?*

Per rispondere al quesito, sono stati individuati dopo rimozione dei duplicati 1520 record. Una revisione sistematica della letteratura è stata inclusa.

Nei tumori squamosi in stadio localmente avanzato, l'integrazione di radioterapia (RT) e chemioterapia (CT) è stata testata, nei confronti della RT esclusiva, in numerosi studi clinici di fase III.

I risultati di 93 studi (17.346 pazienti) sono stati sintetizzati nella metanalisi per dati individuali del MACH-NC. I migliori risultati, come evidenziato fin dalla prima pubblicazione della meta-analisi e dai successivi aggiornamenti (61-62), sono stati ottenuti con il trattamento chemioradioterapico concomitante,

indipendentemente dal tipo di frazionamento radioterapico utilizzato, con un significativo vantaggio in termini di controllo loco-regionale e di sopravvivenza globale (+6.5% a 5 anni).

Quando l'analisi era limitata ai regimi contenenti platino, il vantaggio di sopravvivenza globale era maggiore (+9.5% a 5 anni) con un HR=0.74 per il platino concomitante in monoterapia e HR=0.75 per la combinazione di platino+5FU. Tale vantaggio in sopravvivenza globale si confermava in tutte le sottosedi del distretto testa-collo (e si dimostrava tale anche per l'integrazione postoperatoria nei tumori ad alto rischio).

I regimi di chemioterapia platinum-based utilizzati nei vari studi erano molto differenti in relazione al composto di platino utilizzato (cisplatino vs carboplatino), al numero di cicli somministrati in concomitanza alla radioterapia, all'eventuale combinazione con altri farmaci (fluorouracile vs altri) e alla schedula di trattamento adottata (giornaliera, settimanale, trisettimanale).

Le linee guida internazionali riconoscono il cisplatino trisettimanale ad alte dosi (100 mg/mq) per 3 cicli il principale trattamento di riferimento durante la radioterapia eseguita a frazionamento standard.

Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità acuta e cronica. La chemioterapia concomitante aumenta l'incidenza delle mucositi e delle radiodermiti di grado elevato (che occorrono in circa la metà dei pazienti trattati) e che, com'è noto, possono compromettere la continuità del trattamento radiante, mettendo a rischio l'efficacia della cura. Inoltre, andrà considerata anche la tossicità sistemica acuta e tardiva della chemioterapia che, nel caso di trattamento con cisplatino ad alte dosi, è principalmente rappresentata dalla tossicità gastrointestinale, renale, neurologica ed ematologica.

A questo proposito, una conferenza di consenso multidisciplinare AIOCC-AIRO-AIOM ha elaborato delle raccomandazioni condivise per la prevenzione e la gestione degli eventi avversi dei trattamenti integrati chemioradioterapici con indicazioni e suggerimenti riguardo la terapia di supporto più appropriata (63-69).

Per tali motivi questa efficace e complessa modalità di trattamento concomitante deve essere eseguita in centri con esperienza (70) e deve essere destinata a pazienti con un buon performance status (ECOG PS 0-1), in assenza di comorbidità di rilievo.

Riguardo l'età, sempre la metanalisi del MACH-NC rileva una progressiva riduzione dell'efficacia del trattamento concomitante chemioradioterapico con l'avanzare dell'età, con il vantaggio in termini di

sopravvivenza, rispetto alla sola radioterapia, che praticamente si annulla sopra i 70 anni. Oggi sappiamo che l'età anagrafica non è un criterio assoluto per non proporre al paziente con più di 70 anni un trattamento chemioradioterapico concomitante, ma dovrà essere posta particolare attenzione alla selezione dei pazienti da avviare a tale modalità intensiva di trattamento considerando molteplici aspetti legati alle eventuali comorbidità e alle cause competitive di morte (71-72).

**Limiti:** Nonostante l'elevata variabilità dei regimi chemioterapici utilizzati in concomitanza al trattamento radiante con particolare riguardo al composto di platino utilizzato (cisplatino vs carboplatino), al numero di cicli somministrati, all'eventuale combinazione con altri farmaci (fluorouracile vs altri) e alla schedula di trattamento adottata (giornaliera, settimanale, trisettimanale), la certezza nelle prove non è stata abbassata per eterogeneità, in quanto questo non influenza i risultati finali della metanalisi.

**Bilancio beneficio/danno:** Poiché il trattamento concomitante è gravato di importanti eventi avversi di grado elevato, tale trattamento deve essere riservato a pazienti accuratamente selezionati per condizioni generali e comorbidità. Le evidenze disponibili riguardo l'utilità del trattamento concomitante negli altri distretti (ghiandole salivari e cavità nasali e seni paranasali) sono scarse e di modesto significato; pertanto, in queste sotto-sedi l'integrazione radio-chemioterapica non può essere considerata il trattamento standard.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Alta</b>	L'associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nei carcinomi squamosi cervico-cefalici in stadio localmente avanzato, limitatamente a pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni(61).	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 3: *Nei pazienti con tumore testa e collo operati candidati a trattamento chemioradioterapico concomitante postoperatorio e fit per cisplatino concomitante, è indicata una schedula settimanale rispetto a quella trisettimanale?***

Il trattamento chemioterapico con cisplatino ad alte dosi trisettimanale rappresenta il trattamento standard riconosciuto da tutte le linee guida per il trattamento combinato sia curativo sia postoperatorio. Tenuto conto, però, dei noti limiti di maneggevolezza nel suo utilizzo legati soprattutto alla gestione delle tossicità in corso anche di radioterapia, sono state valutate possibili alternative, tra le quali variazioni della schedula del cisplatino.

Per rispondere al quesito, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 3200 record. Una revisione sistematica di 59 studi è stata inclusa.

Una revisione sistematica condotta sull'argomento pubblicata a febbraio 2019 (73) conferma la non superiorità della schedula settimanale di cisplatino rispetto alla schedula trisettimanale, tranne che in associazione a frazionamenti alterati di radioterapia. Idealmente ogni proposta di trattamento dovrebbe essere discussa in ambito multidisciplinare, tenendo conto delle caratteristiche del singolo paziente, della malattia, dell'expertise di ogni singolo centro come anche della logistica (74), tenendo conto che la schedula trisettimanale nei pazienti fit a cisplatino concomitante sarebbe da preferire alla schedula settimanale (verosimile tossicità non inferiore, maggiore dose cumulativa di cisplatino somministrata).

La schedula settimanale di cisplatino è stata adottata, nella pratica clinica, in diverse istituzioni nonostante bassi livelli di evidenza (ottenuti in particolare nel setting curativo) a seguito di tre studi di fase II prospettici ed uno studio retrospettivo, pubblicati tra il 1996 ed il 2011, che hanno documentato la fattibilità dello schema e la sua maggior efficacia rispetto alla radioterapia esclusiva e da uno studio di fase III randomizzato, condotto in ambiente asiatico e su neoplasie rinofaringee che ha randomizzato dal settembre 1997 al novembre 1999, 350 pazienti a cisplatino 40 mg/mq in associazione a radioterapia alla dose totale di 66 Gy in 33 frazioni rispetto alla radioterapia da sola (con medesimo frazionamento e dose totale) con obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione, peraltro non raggiunto (75). Nel 2014 un trial randomizzato di fase II/III è stato avviato in Giappone (JCOG 1008) per valutare se nel setting di neoplasie squamose localmente avanzate del distretto cervico facciale operate ed ad alto rischio di ricaduta, il cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq concomitante a radioterapia fino ad una dose totale di 66 Gy in

33 frazioni, fosse non inferiore al trattamento standard rappresentato da cisplatino 100 mg/mq ogni 21 gg per 3 cicli concomitante a radioterapia (66 Gy in 33 frazioni). Lo studio è iniziato nell'ottobre 2012 con un accrual complessivo di 260 pazienti previsto in 5 anni. Nella fase II si prevedeva di arruolare 66 pazienti con obiettivo primario la valutazione della percentuale di pazienti che ha terminato il trattamento, mentre l'obiettivo della fase III dello studio era la sopravvivenza globale su tutti i 260 pazienti (p 0.05 in una coda in relazione al disegno di non inferiorità). Tra gli obiettivi secondari vi erano la sopravvivenza libera da recidiva, la sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale e gli eventi avversi. La schedula settimanale di cisplatino a 40 mg/mq si è dimostrata non inferiore a quella trisettimanale, ed anche il profilo di tollerabilità è risultato più favorevole, con una minore incidenza di neutropenia, disfagia, nausea, infezioni, iposodiemia, tossicità renale e uditiva (76). Un altro studio indiano di fase III randomizzato di non inferiorità pubblicato nel 2018, è stato condotto in pazienti affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato del distretto cervico facciale trattati con chemioradioterapia concomitante sia nel setting postoperatorio ad alto rischio di ricaduta sia nel setting curativo (7% dei pazienti). La radioterapia postoperatoria consisteva in 66 Gy in 33 frazioni, mentre la radioterapia curativa prevedeva di somministrare 70 Gy in 35 frazioni. Tra il 2013 ed il 2017, sono stati arruolati 300 pazienti di cui 150 trattati con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale concomitante a radioterapia e 150 pazienti con cisplatino settimanale alla dose di 30 mg/mq/settimana. I pazienti venivano stratificati per T, N e per intento della terapia. Obiettivo primario era la non inferiorità della schedula settimanale in termini di controllo loco regionale. Obiettivi secondari erano rappresentati da sopravvivenza libera da progressione, sopravvivenza globale, tossicità, qualità di vita, compliance al trattamento e risposte obiettive. Lo studio deve essere considerato negativo in quanto la schedula trisettimanale è risultata superiore alla schedula settimanale in termini di controllo locoregionale (HR1.76, 95%CI 1.11-2.29, p 0.014) con una tendenza sfavorevole della schedula settimanale rispetto alla trisettimanale in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. La schedula trisettimanale è risultata gravata da un peggior profilo di tossicità acute, ma simili tossicità croniche e simile compliance complessiva al trattamento (77). Il suddetto studio è ad oggi quello con il maggior numero di pazienti arruolati disponibile per cui dobbiamo concludere che il cisplatino alla dose di 30 mg/mq/settimana in concomitanza alla radioterapia debba essere considerato un'opzione sub ottimale. Da sottolineare che

questi risultati appaiono, peraltro, applicabili solo al setting postoperatorio ed a pazienti con primitivo del cavo orale che rappresentavano la maggior parte della popolazione arruolata (circa il 93% dei pazienti totali). Ulteriori dati sulla schedula settimanale quale alternativa al cisplatino trisettimanale concomitante alla radioterapia provengono dagli studi condotti su pazienti con neoplasia rinofaringea: uno studio multicentrico randomizzato di fase II ha riguardato tumori del rinofaringe in stadio II-IVB in ambiente asiatico. Sono stati arruolati 109 pazienti randomizzati tra un trattamento con cisplatino 100 mg/mq trisettimanale e radioterapia IMRT alla dose di 70 Gy in 35 frazioni ed un trattamento settimanale con cisplatino 40 mg/mq per 7 somministrazioni durante la RT seguiti da trattamento adiuvante con cisplatino e 5 Fluorouracile per tre cicli. La sopravvivenza libera da progressione a 3 anni (obiettivo primario dello studio) non è risultata significativamente diversa tra i due bracci di trattamento (64.9% vs. 63.8%; HR 0.912, 95% CI, 0.68–1.22,  $p = 0.074$ ). Il trattamento settimanale è risultato simile al trattamento trisettimanale in termini di compliance, tossicità di grado elevato, risposte obiettive e sopravvivenza globale a 3 anni (90.8% vs. 91.0%, HR 0.935, 95% CI, 0.33–2.67,  $p = 0.900$ ) con un profilo più favorevole di qualità di vita (78).

Seppur non ancora pubblicati, meritano menzione i dati preliminari di uno studio di fase III di non inferiorità (510 pazienti con carcinoma del rinofaringe in stadio IIB-IVB) presentato ad ASCO nel 2017 che ha confrontato due cicli di cisplatino ad alte dosi con la schedula settimanale a 40 mg/mq per sei somministrazioni (79). Anche in questo caso i risultati preliminari di efficacia non hanno rilevato differenze significative in termini di controllo locoregionale tra le due schedule di trattamento a fronte di una tossicità superiore per la schedula settimanale rispetto a quella trisettimanale, con dose cumulativa di cisplatino lievemente superiore (240 vs 200 mg totali ricevuti).

Anche in questo studio il follow-up non è adeguato a una corretta interpretazione dei risultati in termini di sopravvivenza globale. Sono in corso almeno 2 studi randomizzati prospettici nel setting curativo.

Almeno ulteriori 6 studi retrospettivi hanno confrontato le due schedule riportando sempre efficacia simile e risultati non univoci sulla tossicità.

Un altro RCT è stato recentemente pubblicato. In particolare, pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del testa-collo sono stati randomizzati a ricevere chemioradioterapia con cisplatino trisettimanale, rispetto a cisplatino settimanale. I risultati a un follow-up mediano di 2.2 anni, hanno mostrato una non inferiorità della



schedula settimanale rispetto alla trisettimanale in termini di overall survival (HR 0.69, IC95% 0.37-1.27, dove il margine di non inferiorità era stato impostato a 1.32) (80).

**Limiti:** I dati a supporto dell'utilizzo di schedule diverse da quella trisettimanale sono scarsi. I limiti sono legati a una disponibilità di studi con disegno di non inferiorità conclusi senza raggiungere l'accrual adeguato (imprecisione) oppure condotti in ambiente asiatico (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** L'assenza di un corpo di evidenze che risponda al quesito, non consente nella pratica clinica di supportare il messaggio della possibilità di proporre la schedula settimanale in nome di una supposta miglior tolleranza. Questo potrebbe alterare l'outcome di sopravvivenza dei pazienti sia nel setting postoperatorio che curativo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabile a trattamento chemioradioterapico concomitante come trattamento curativo e fit per utilizzo di cisplatino concomitante alla radioterapia, la schedula settimanale di cisplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come alternativa alla schedula trisettimanale, tranne nel setting postoperatorio dove non dovrebbero essere prese in considerazione schedule settimanali con dosaggio di 30 mg/mq o inferiori (73).	<b>Condizionata a sfavore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 4:** *In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0 candidabili ad un trattamento radio-chemioterapico concomitante, schedule di radioterapia a frazionamento alterato associate a chemioterapia, possono essere prese in considerazione, rispetto a un trattamentoradiante a frazionamento convenzionale, in termini di efficacia?*

L'utilizzo di radioterapia a frazionamento alterato, rispetto alla radioterapia a frazionamento convenzionale, è una nota possibile strategia d'intensificazione terapeutica.

Per rispondere al quesito, sono stati individuati 4130 record, dopo eliminazione dei duplicati e solo una revisione sistematica è stata inclusa.

Il potenziale impatto sulla sopravvivenza globale in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato della radioterapia a frazionamento alterato è stato analizzato da una meta-analisi per dati individuali di pazienti (MARCH meta-analisi) (81). Nel suo ultimo aggiornamento (82), comprensivo di 11.423 pazienti arruolati in 33 studi randomizzati, ad un follow-up mediano di 7.9 anni, viene dimostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza globale a 5 anni a favore di radioterapia a frazionamento alterato (HR 0.94; 95% CI: 0.90-0.98,  $p=0.0033$ ) con una differenza assoluta di 3.1%. Viene inoltre evidenziato che tale efficacia è dimostrata solo per il gruppo di pazienti trattati con iperfrazionamento (HR 0.83, 95 CI: 0.74-0.92) con una differenza assoluta a 5 anni di 8.1% rispetto al frazionamento convenzionale. Pertanto, in un contesto di radioterapia esclusiva, l'iperfrazionamento dovrebbe essere considerata la modalità preferibile. La MARCH meta-analisi conferma inoltre che radioterapia esclusiva a frazionamento alterato è inferiore all'associazione concomitante di chemioterapia e radioterapia a frazionamento convenzionale in termini di sopravvivenza globale (HR 1.22; 95% CI: 1.05-1.42,  $p=0.0098$ ), con una differenza assoluta a 5 anni di 5.8%. Pertanto, è noto che ogni tipo di modalità di frazionamento alterato non compensa la mancanza della chemioterapia concomitante (83). D'altro canto, la MACH-NC meta-analisi (61) dimostra che il beneficio sulla sopravvivenza globale derivante dalla chemioterapia concomitante non differisce significativamente ( $p=0.14$ ) tra il gruppo di studi randomizzati che utilizzavano radioterapia a frazionamento convenzionale (HR: 0.83; 95% CI: 0.78-0.88) o alterato (HR: 0.73; 95% CI: 0.65-0.82). L'associazione di iperfrazionamento e chemioterapia concomitante è ritenuta poco praticabile nella pratica clinica italiana, sia per l'elevato rischio di tossicità severa acuta e tardiva che per motivi logistici. Alcuni gruppi cooperativi internazionali utilizzano, in associazione a chemioterapia, schedule di trattamento radioterapico

moderatamente accelerate (70 Gy in 6 settimane): il gruppo RTOG mediante un regime di boost concomitante (84-85), il gruppo Dahanca mediante un regime basato su 6 giorni di trattamento a settimana (86). Altri gruppi cooperativi utilizzano invece schedule di trattamento a frazionamento convenzionale (70 Gy in 35 frazioni in 7 settimane) (87-88).

**Limiti:** I principali limiti della metanalisi sono legati all'ampio range di accrual degli studi presi in considerazione (1979-2010) e all'assenza di dati specifici per pazienti HPV positivi. Un'altra limitazione riguarda la mancanza di dati di tossicità, che non ha permesso di fare valutazioni comparative in particolare nel confronto tra radio-chemioterapia concomitante e radioterapia esclusiva a frazionamento alterato. Pochissimi sono infine gli studi che hanno confrontato radioterapia convenzionale + chemioterapia concomitante e radioterapia a frazionamento alterato + chemioterapia concomitante, e la maggior parte di questi utilizzavano una dose di chemioterapia inferiore nel braccio a frazionamento alterato.

**Bilancio beneficio/danno:** in un contesto di radioterapia esclusiva, l'iperfrazionamento dovrebbe essere considerata la modalità preferibile; nel contesto invece del trattamento radio-chemioterapico concomitante il beneficio in termine di sopravvivenza globale non sembrerebbe essere così evidente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0, schedule di radioterapia a frazionamento alterato possono essere prese in considerazione in un contesto di radioterapia esclusiva, in alternativa ad un frazionamento convenzionale (70 Gy in 35 frazioni in 7 settimane) che va considerato di riferimento (81).	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 5: *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab può essere utilizzato come alternativa al cisplatino?***

Possiamo rispondere a questo quesito, dopo eliminazione dei duplicati (1076 record) e valutazione dei lavori trovati, limitatamente ai tumori orofaringei HPV positivi, in quanto sono stati recentemente pubblicati due studi clinici randomizzati su questo argomento e per tutte le altre sottosedie e dell'orofaringe HPV negativo, sono stati inclusi tre studi.

Nel gennaio 2019 è stato pubblicato lo studio De.ESCALaTE (87) che ha valutato la tossicità acuta G3-G5 di cisplatino concomitante a radioterapia rispetto a cetuximab concomitante a radioterapia in pazienti con neoplasia dell'orofaringe HPV positiva in stadio III-IVA sec TNM VII ed. e a buona prognosi (89). Da novembre 2012 a ottobre 2016, 334 pazienti sono stati randomizzati tra radioterapia IMRT (70 Gy in 35 frazioni) concomitante a 3 cicli di cisplatino 100 mg/mq trisettimanale oppure concomitante a cetuximab secondo la schedula standard (400 mg/mq dose carico, seguite da dosi di 250 mg/mq settimanale). Obiettivo primario era la tossicità acuta e tardiva G3-G5 a 24 mesi. Il follow-up mediano è stato di 25.9 mesi.

Lo studio ha mostrato tossicità G3-G5 sovrapponibili nei due bracci. È stato riportato un numero superiore di eventi avversi seri nel braccio con cisplatino, soprattutto per ricoveri dovuti a nausea e vomito, ma di contro, è stata riportata una maggior mortalità post trattamento nel braccio con cetuximab. Sebbene lo studio non fosse disegnato per questo, è emersa una differenza in termini di sopravvivenza globale a 2 anni in favore del braccio con cisplatino (97.5% versus 89.4%, HR 5.0; CI 1.7-14.7; p 0.007). Analoga differenza sempre in favore del cisplatino è stata rilevata in termini di ricadute, sia loco-regionali che a distanza, a 2 anni. Sono state, inoltre, condotte due analisi post hoc. Nella prima è stata valutata la sopravvivenza a 2 anni su 276 pazienti in stadio I-II e su 58 pazienti in stadio III secondo la nuova stadiazione TNM VIII ed., rilevando in entrambi i casi una superiorità del braccio contenente cisplatino. Nella seconda è stata valutata la sopravvivenza a 2 anni nei 304 pazienti con malattia positiva sia per p16 che per HPV-DNA, confermando anche in questo caso una superiorità del braccio contenente cisplatino (97.2% versus 89.7%). Non sono, infine, state rilevate differenze in termini di disfagia rilevata con il questionario MIDADI.

Sempre nel 2019 (85) il gruppo RTOG, ha pubblicato i risultati definitivi dello studio RTOG 1016, studio di fase III di non inferiorità tra cetuximab e radioterapia rispetto a cisplatino trisettimanale e radioterapia. La

popolazione esaminata comprendeva pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivi in stadio III-IV secondo la classificazione TNM VII ed. Tra giugno 2011 e luglio 2014 849 pazienti sono stati stratificati per T, N, ECOG PS e fumo (maggiore o minore di 10 packs/years) e randomizzati tra radioterapia (70 Gy in 35 frazioni, IMRT accelerata in 6 settimane) concomitante a 2 cicli di cisplatino 100 mg/mq giorni 1 e 22 o cetuximab secondo la schedula standard (400 mg/mq dose carico, seguite da dosi di 250 mg/mq settimanale). L'obiettivo primario di non inferiorità era la sopravvivenza globale. Il follow up mediano è stato di 4.5 anni. Lo studio si è dimostrato negativo in quanto il braccio con il cetuximab non è risultato non inferiore in termini di sopravvivenza rispetto al cisplatino (HR 1.45; distribuzione ad una coda 95%, con limite alto del CI 1.94; p 0.5056). La sopravvivenza stimata a 5 anni è risultata a favore del braccio con cisplatino (84.6% versus 77.9%). A favore del cisplatino anche la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza libera da ricadute loco regionali, senza differenze significative in termini di ricadute a distanza e di tossicità. Peculiarità di questo studio è di aver incluso tutti i pazienti HPV positivi, non solo quelli a buona prognosi come nello studio precedente.

Secondo quanto appena detto dobbiamo concludere che nei pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivi che possano essere candidati a cisplatino, il cetuximab non rappresenta un'alternativa terapeutica equivalente.

Parlando invece di tutte le altre sottosedi e dell'orofaringe HPV negativo, i dati a disposizione si riferiscono a casistiche retrospettive e ad uno studio di fase II randomizzato, interrotto precocemente, che valutava pazienti affetti da carcinoma squamoso in stadio III-IV trattati con cisplatino settimanale 40 mg/mq concomitante a radioterapia (70 Gy in 35 frazioni) rispetto a cetuximab con la schedula convenzionale concomitante a radioterapia con medesima dose e frazionamento. Obiettivo primario era la tossicità e la compliance. Dal 2011 al 2014 sono stati arruolati 70 pazienti, lo studio è stato poi interrotto per tossicità legata soprattutto alle reazioni infusionali ed alla tossicità in campo di radioterapia nel braccio con cetuximab, mostrando peraltro un trend in sopravvivenza e controllo locale a favore del braccio con il cisplatino (90).

**Limiti:** Non sono stati evidenziate limitazioni per gli studi DeSCALATE ed RTOG 1016. Per tutte le altre sottosedi e per l'orofaringe HPV negativo, i dati a disposizione si riferiscono a casistiche retrospettive e ad

uno studio di fase II randomizzato, interrotto precocemente per tossicità legata soprattutto alle reazioni infusionali ed alla tossicità in campo di radioterapia nel braccio con cetuximab.

**Bilancio beneficio/danno:** In base ai dati degli studi DeSCALATE ed RTOG 1016 possiamo considerare il cetuximab non equivalente al cisplatino in associazione a radioterapia solo nei pazienti affetti da carcinoma squamoso dell'orofaringe HPV positivi. L'assenza di dati conclusivi può generare difformità di comportamenti. Il beneficio può trovarsi nel non scartare l'opzione cetuximab in assenza di dati a supporto nelle altre sottosedi in pazienti fit per platino; il danno può essere la riduzione di garanzie per i pazienti di fronte alla scelta terapeutica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Alta</b>	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'orofaringe HPV positivo e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione(85;87;90).	<b>Forte a sfavore</b>
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato HPV negativo fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (85;87;90).	<b>Condizionata a sfavore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**GRADE Quesito 6** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato di età > 70 anni, non fit per l'associazione con cisplatino è raccomandabile l'aggiunta del cetuximab alla radioterapia?*

**RACCOMANDAZIONE:**

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato di età > 70 anni, non fit per l'associazione con cisplatino, l'aggiunta del cetuximab alla radioterapia **non dovrebbe essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla radioterapia

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**La raccomandazione all'impiego di cetuximab in associazione a radioterapia come opzione di trattamento non chirurgico con finalità curativa per i pazienti affetti da carcinoma squamoso localmente avanzato di tutte le sedi eccetto il cavo orale poggia sui dati di uno studio clinico randomizzato di fase III (91) che ha valutato l'impiego del cetuximab in concomitanza alla radioterapia (sia standard che a frazionamenti non convenzionali) confrontata con la radioterapia esclusiva. I pazienti arruolati furono 424 e vennero successivamente randomizzati in due bracci bilanciati

per caratteristiche. Lo studio registrativo mostrava una maggiore efficacia della combinazione cetuximab/radioterapia in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%,  $P < 0.01$ ) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%;  $P = 0.02$ ). Il vantaggio era indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia (i tumori del cavo orale non erano inclusi) pur essendovi un trend a favore dell'orofaringe rispetto a laringe e ipofaringe, dal performance status (0-1 vs 2).

L'update pubblicato nel 2010 (92) ha documentato, com'è noto, anche un beneficio in sopravvivenza dei pazienti trattati con RT e cetuximab con OS di 49 mesi (95% CI 32.8-69.5) versus 29.3 mesi del braccio solo RT (hazard ratio [HR] 0.73, 95% CI 0.56-0.95;  $p = 0.018$ ). Il dato di sopravvivenza a 5 anni era 45.6% nel braccio di combinazione versus 36.4% nel braccio di radioterapia da sola.

Lo stesso studio ha, peraltro, sollevato perplessità circa l'utilizzo della combinazione di radioterapia e cetuximab in pazienti di età superiore a 65 anni, data l'assenza di beneficio di sopravvivenza nell'analisi per sottogruppi per cui, peraltro lo studio non aveva adeguato potere statistico.

Successivamente sono state pubblicate una metanalisi e studi retrospettivi che non sono giunti ad un'indicazione precisa in questo senso anche se sembrano tendere al medesimo messaggio. Tra questi, due sono gli studi retrospettivi più numerosi: il primo pubblicato nel 2018 ha valutato 2135 pazienti con età media di 73 anni, presenti nel data base SEERS tra il 2005 ed il 2011 e trattati con chemioradioterapia concomitante (CT/RT), cetuximab concomitante a RT (CTX/RT) o radioterapia esclusiva. I pazienti trattati con CTX/RT presentavano una sopravvivenza inferiore a quelli trattati con CT/RT, presentando un rischio di morte aumentato (HR 1.23, 1.07-1.42;  $p = 0.005$ ), che ha portato gli autori a alla conclusione che, nei pazienti anziani e fit per la chemioterapia, il trattamento chemioterapico concomitante con platino rimane la prima scelta (93). Un secondo studio retrospettivo pubblicato nel 2019 ha valutato 1091 pazienti con età media di 73.9 anni presenti nel database SEERS tra il 2004-2014 ed ha mostrato l'assenza di un beneficio aggiuntivo del trattamento CTX/RT verso la sola radioterapia esclusiva per l'assenza di un beneficio in sopravvivenza ed anzi un aumentato rischio di morte (HR 0.95, 95%CI 0.75-1.20) concludendo che l'aggiunta di cetuximab non offriva un beneficio in sopravvivenza ed anzi aumentava la necessità di accessi ambulatoriali e relativi costi per la gestione della tossicità (94). Una metanalisi è stata infine, pubblicata nel 2019 includendo 5 studi di fase III sulla combinazione CTX/RT. Tra gli studi inclusi solo due analizzavano la malattia locoregionalmente avanzata ed il setting curativo per un totale di 1315 pazienti. La metanalisi non supporta l'esistenza di una differenza di efficacia di CTX/RT versus altre associazioni in relazione all'età, ma lo studio presenta diverse limitazioni che lo rendono poco informativo per il nostro quesito (95).

**Implicazioni per le ricerche future:** sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni.

#### Qualità delle Evidenze

A causa della non trasferibilità dei risultati di alcuni outcomes sulla popolazione di interesse la qualità globale delle evidenze è stata considerata **BASSA**.

Inoltre, per alcuni RCTs inclusi nella meta-analisi e relativo aggiornamento [Pignon JP et al, Radiother Oncol 2009, Blanchard et al, Radiother Oncol 2011] il braccio di controllo è stato inserito due volte; questo potrebbe portare a stime distorte.

I dati relativi alla sopravvivenza globale si riferiscono al sottogruppo di pazienti di età  $> 70$  anni e risultano precisi ma non statisticamente significativi; diversamente, la sopravvivenza libera da ricaduta mostra un vantaggio ma include anche pazienti di età inferiore ai 70 anni (popolazione oggetto del quesito).

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

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

### *Farmaci biologici*

Al momento i farmaci biologici disponibili nel trattamento delle neoplasie squamose del distretto cervico facciale sono il cetuximab, anticorpo monoclonale anti EGFR e, in senso lato, i farmaci immunoterapici (anticorpi anti PD1) la cui indicazione è discussa nel capitolo dedicato ai trattamenti medici palliativi.

La raccomandazione all'impiego di cetuximab in associazione a radioterapia come scelta di trattamento non chirurgico con finalità curativa poggia sui dati di uno studio clinico randomizzato di fase III (91-92) che ha valutato l'impiego del cetuximab in concomitanza alla radioterapia (sia standard che a frazionamenti non convenzionali) confrontata con la radioterapia esclusiva. I pazienti arruolati furono 424 e vennero successivamente randomizzati in due bracci bilanciati per caratteristiche. Lo studio ha mostrato una maggiore efficacia della combinazione cetuximab/radioterapia in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%,  $P < 0.01$ ) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%:  $P = 0.02$ ). Il vantaggio era indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia (i tumori del cavo orale non erano inclusi) pur essendovi un trend a favore dell'orofaringe rispetto a laringe e ipofaringe, dal performance status (0-1 vs 2). Con l'eccezione di rash acneiforme e reazioni infusionali, le tossicità non differivano significativamente tra i due bracci. È interessante notare come i pazienti che svilupparono un rash cutaneo di grado elevato (G2-4 vs G0-1) beneficiavano maggiormente del trattamento combinato. L'analisi retrospettiva e non pianificata dello status di p16 nei pazienti con neoplasia dell'orofaringe ha mostrato un potenziale beneficio di cetuximab associato a radioterapia nei casi HPV positivi rispetto ai casi HPV negativi (96). Come già evidenziato sono state invece sollevate perplessità circa l'utilizzo della combinazione di radioterapia e cetuximab in pazienti di età superiore a 65 anni data l'assenza di beneficio di sopravvivenza derivante dall'analisi di sottogruppi [si veda quesito dedicato].

Altra analisi per sottogruppi di questo studio, sempre retrospettiva e non pianificata, riguarda i 168 pazienti affetti da carcinoma della laringe ed ipofaringe che erano candidabili a preservazione d'organo (97). In questa sottoanalisi, la preservazione laringea è stata potenzialmente in favore di cetuximab (HR 0.57) sebbene non emerga una differenza statisticamente significativa in paragone alla radioterapia esclusiva anche in virtù del piccolo numero di pazienti analizzati. Vista l'assenza della chemioterapia nel braccio di



controllo, l'indicazione data da questo studio e dai suoi aggiornamenti è quella di utilizzare il cetuximab in combinazione alla radioterapia nei pazienti non candidabili a chemioterapia, per età, performance status e tossicità concomitanti.

Confronti indiretti e metodologicamente non appropriati hanno suggerito un profilo di tossicità più favorevole della combinazione cetuximab e radioterapia rispetto a quello della combinazione contenente chemioterapia. Tale dato non ha trovato pieno riscontro in successive osservazioni.

Ad oggi, non sono disponibili evidenze a supporto dell'utilizzo di inibitori di checkpoint immunologici in associazione al trattamento radiante o chemioradioterapico nel setting di malattia localmente avanzato. Il trial randomizzato di fase 3 Javelin Head and Neck 100 è stato di recente pubblicato (98). Lo studio è stato disegnato con l'obiettivo di testare l'efficacia di un anticorpo monoclonale anti PD-L1 (Avelumab) somministrato in associazione ad un trattamento radio-chemioterapico concomitante standard (70 Gy e cisplatino 100 mg/mq trisettimanale) e come mantenimento sino ad un anno di terapia complessiva. Tra Dicembre 2016 e Gennaio 2019 sono stati randomizzati 697 pazienti con malattia non selezionata per espressione PD-L1 a prognosi sfavorevole, in altre parole malattia localmente avanzata HPV negativa o HPV positiva in stadio cT4/N2c-N3 (secondo TNM 7° edizione). Lo studio è risultato negativo in quanto non si è dimostrato alcun vantaggio derivante dall'aggiunta di Avelumab rispetto al placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (HR di 1.21 a favore del braccio standard; IC 95%, 0.93-1.57) e sopravvivenza globale (HR di 1.31 a favore del braccio standard, IC 95%: 0.93-1.85). È stato inoltre registrato un tasso di eventi avversi di grado 3 o superiore maggiore nel braccio sperimentale (88% rispetto ad 82% nel braccio standard). In attesa di conoscere i risultati dello studio randomizzato di fase 3 Keynote 412 con disegno sovrapponibile al Javelin Head and Neck 100 [Machiels JP, Future Oncol 2020], l'utilizzo dell'immunoterapia nella malattia localmente avanzata rimane oggetto di ricerca e non può essere raccomandato nella pratica clinica.

**GRADE Quesito 7: Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile la chemio-radioterapia concomitante verso la sola radioterapia?**

**RACCOMANDAZIONE:**

La chemio-radioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia **può essere presa in considerazione** in pazienti di età >70 anni con tumore testa-collo.

<b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</b>
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Al di sopra dei 70 anni vi sono tipologie di pazienti molto eterogenee, prevalentemente in relazione alle comorbidità e al performance status; pertanto, la scelta se trattare o meno deve essere individualizzata sul singolo paziente. Inoltre, i dati relativi alla qualità della vita e agli effetti dannosi legati ai trattamenti (votati dal panel come outcomes critici per prendere una decisione clinica) non sono stati riportati nella meta-analisi valutata non consentendo un bilancio beneficio/danno definitivo.
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni.
<b>Qualità delle Evidenze</b> A causa della non trasferibilità dei risultati di alcuni outcomes sulla popolazione di interesse la qualità globale delle evidenze è stata considerata <b>BASSA</b> . Inoltre, per alcuni RCTs inclusi nella meta-analisi e relativo aggiornamento [Pignon JP et al, Radiother Oncol 2009, Blanchard et al, Radiother Oncol 2011] il braccio di controllo è stato inserito due volte; questo potrebbe portare a stime distorte. I dati relativi alla sopravvivenza globale si riferiscono al sottogruppo di pazienti di età >70 anni e risultano precisi ma non statisticamente significativi; diversamente, la sopravvivenza libera da ricaduta mostra un vantaggio ma include anche pazienti di età inferiore ai 70 anni (popolazione oggetto del quesito).
<b>Qualità globale delle evidenze: BASSA</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>

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

Non vi sono dati sul confronto tra cetuximab e cisplatino concomitanti a radioterapia nel setting postoperatorio.

Altri farmaci biologici sono stati testati senza indicazione al loro utilizzo sia nel setting curativo che postoperatorio (99-103).

## 1.7 Trattamento adiuvante

**Quesito 8:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operati e candidati a trattamento adiuvante radioterapico (in associazione o meno a chemioterapia), l'avvio del trattamento radioterapico entro sei settimane dall'intervento migliora il controllo loco-regionale e la sopravvivenza globale rispetto all'avvio del trattamento oltre le sei settimane?*

Per rispondere alla domanda sono stati individuati, dopo rimozione dei duplicati, 2334 record. Di questi sono stati inclusi due studi osservazionali.

Lo studio pubblicato da Ho nel 2018 (104) ha preso in considerazione pazienti inseriti nel National Cancer Database americano e ha valutato in 15.064 pazienti l'effetto complessivo di tutti i possibili ritardi (dalla diagnosi alla chirurgia, dalla chirurgia al trattamento adiuvante e dall'inizio al termine della radioterapia).

L'intervallo postoperatorio prolungato ( $p < 0,001$ ) e la durata globale del trattamento radiante ( $p < 0,001$ ) sono stati identificati come predittori indipendenti di outcomes di sopravvivenza peggiori. L'aumento

dell'intervallo postoperatorio non ha influenzato la mortalità fino a 40 giorni dopo l'intervento, ma ogni giorno di ritardo compreso tra i 40 e i 70 giorni aumenta il rischio di mortalità. (HR 1.14; 95% CI: 1.01-1.28; p=.029). Riguardo la durata globale del trattamento radiante, la mortalità aumenta progressivamente con ogni giorno aggiuntivo di ritardo, con un plateau a 55 giorni (HR 1.25; 95% CI: 1.11-1.41; p<.001).

Graboyes 2017 (105) si sono concentrati esclusivamente sull'impatto del ritardo nell'inizio della radioterapia adiuvante (PORT). Sono stati valutati 41.291 pazienti trattati tra il 2006 ed il 2014. Lo studio ha dimostrato come l'avvio della PORT > 6 settimane dopo l'intervento è associato a diminuzione della OS (HR: 1.13; 99% CI: 1.08-1.19) mentre un inizio precoce prima della 5 settimana non era associato a beneficio di sopravvivenza rispetto all'inizio della PORT tra 5 e 6 settimana (HR 0.92; 95% CI: 0.84-1.01). Il ritardo oltre le 7 settimane è risultato associato a decrementi di sopravvivenza piccoli e progressivi (rischio di morte pari a HR 1.09, 1.10 e 1.12 in relazione a PORT intrapreso tra la settima ed ottava settimana, tra l'ottava e la decima settimana ed oltre la decima, rispettivamente). Uno studio simile pubblicato sempre nel 2018 (106) è stato condotto su una coorte di 25.216 pazienti. Gli autori hanno riportato una OS mediana di 10,5 anni (95% CI: 10.0-11.1 anni) per pazienti con TS-RT (intervallo di tempo dalla chirurgia all'inizio della radioterapia) di 42 giorni o inferiore, 8,2 anni (95% CI: 7.4-8.6 anni) per pazienti con TS-RT da 43 a 49 giorni e 6,5 anni (95% CI: 6.1-6.8 anni per pazienti con un TS-RT uguale o superiore ai 50 giorni. L'analisi multivariata non ha rilevato un aumento significativo della mortalità tra TS-RT inferiore o uguale a 42 giorni e TS-RT da 43 a 49 giorni. Gli autori pertanto concludono che un ritardo TS-RT di 50 giorni o più è associato ad una sopravvivenza globale peggiore.

**Limiti:** evidenza basata esclusivamente su dati ricavati da studi osservazionali affetti da rischio di selection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** nonostante il limite suddetto tutti gli studi citati sono su casistica molto ampia e concordi nel definire un cut-off a circa 6 settimane come limite oltre il quale il procrastinare l'inizio del trattamento adiuvante ha un effetto detrimentalmente sugli outcomes di sopravvivenza.

Qualità dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operato, candidati a trattamento radioterapico in associazione o meno a chemioterapia nella fase adiuvante, l'avvio del trattamento radioterapico dovrebbe essere preso in considerazione entro sei settimane dall'intervento poiché migliora la sopravvivenza globale (104-105).	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### *Chemio-radioterapia post-operatoria*

**Quesito 9:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato la chemioradioterapia post-operatoria a scopo adiuvante può essere presa in considerazione rispetto a radioterapia esclusiva?*

Per rispondere al quesito, sono stati individuati dopo eliminazione dei duplicati 2334 record. Solo 2 studi rispondevano al quesito.

Il ruolo della chemioterapia concomitante alla radioterapia è stato valutato anche in pazienti operati con malattia in stadio localmente avanzato (stadio III o IV-M0 secondo TNM VII ed.) in 3 studi di fase III completati, 2 europei e uno americano, di cui solo due sono stati fino ad ora pubblicati.

Nei due studi pubblicati, uno europeo (studio EORTC 22931) (107) e uno americano (studio RTOG 9501) (108), è stata utilizzata una mono-chemioterapia con cisplatino (100 mg/mq x 3 cicli ogni 21 giorni) concomitante al trattamento radiante a frazionamento standard (60-66Gy/30-33fr). Si tratta in entrambi i casi di studi di superiorità che avevano come braccio di controllo la radioterapia esclusiva.

Lo studio europeo (334 pazienti) aveva come obiettivo primario la sopravvivenza libera da progressione. Ad un follow-up mediano di 60 mesi, questa è risultata significativamente a favore del trattamento concomitante chemioradioterapico (HR 0.75, 95%CI 0.56-0.99; P=0.04) così come il controllo loco-regionale (P=0.007) e la OS (HR 0.70, 95%CI 0.52- 0.95; P=0.02).

Lo studio americano (459 pazienti) aveva come obiettivo primario il controllo locoregionale. La prima pubblicazione del 2004, con follow-up mediano di 45.9 mesi, aveva dimostrato un significativo vantaggio

per il trattamento concomitante sul controllo loco-regionale (HR= 0.61; 95%CI 0.41-0.91; P=0.01) e sulla sopravvivenza libera da ripresa di malattia (DFS, HR 0.78; 95%CI 0.61- 0.99; P=0.04) senza differenze in sopravvivenza globale (P=0.19). L'aggiornamento dei risultati dopo follow-up di 9.4 anni (109) ha confermato il beneficio sul controllo loco-regionale (p=0.02) e sulla sopravvivenza libera da ripresa di malattia (p=0.05) limitatamente al sottogruppo di pazienti ad alto rischio (margini di resezione positivi e/o con diffusione extranodale) e una tendenza favorevole in sopravvivenza globale (p=0.07).

La compliance al trattamento chemioterapico concomitante con cisplatino è stata subottimale in entrambi gli studi a causa delle importanti tossicità acute correlate al trattamento stesso.

Anche l'analisi combinata dei due studi EORTC e RTOG condotta subito dopo la loro prima pubblicazione (110) aveva evidenziato come il beneficio del trattamento combinato fosse limitato ai pazienti ad alto rischio di ricaduta locoregionale, cioè quelli con margini di resezione positivi (nello studio Europeo venivano considerati tali anche i margini close < 5 mm) e/o con estensione extranodale.

Dal momento che anche negli studi condotti nel setting adiuvante i pazienti di età superiore ai 70 anni erano sottorappresentati, non si può esprimere un giudizio riguardo l'utilità del trattamento chemio-radioterapico concomitante postoperatorio nei pazienti anziani.

Da segnalare i dati del National Cancer Data Base su oltre 7000 pazienti con neoplasia del distretto testa e collo (tranne orofaringe) operati e trattati con terapia adiuvante (111) dove un numero di linfonodi positivi al collo  $\geq$  a 6 era associato con un incremento della mortalità ed anche ad un incremento statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale nei pazienti trattati con chemio-radioterapia postoperatoria rispetto alla radioterapia da sola indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio noti. Pertanto, l'associazione della chemioterapia alla radioterapia postoperatoria dovrebbe essere attentamente valutata anche nei pazienti con buon performance status e numero di linfonodi positivi al collo  $\geq$  a 6.

In merito a possibili schedule alternative al cisplatino trisettimanale nel setting postoperatorio, lo studio tedesco di fase III ARO 96-3 (112), disponibile solo sotto forma di abstract, che utilizzava la combinazione cisplatino/5-fluorouracile per 2 cicli (1° e 5° settimana di radioterapia). 440 pazienti ad alto rischio (margini positivi, diffusione extranodale o multiple metastasi linfonodali in numero  $\geq$  3) ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni (50 vs. 62%,  $P = 0.023$ ) per il

trattamento concomitante rispetto alla radioterapia da sola. La sopravvivenza a 5 anni è risultata paragonabile (49 vs. 58%).

Sebbene le due diverse schedule di trattamento chemioterapico concomitante testate negli studi di fase III cisplatino in monoterapia 100 mg/mq, giorni 1,22,43 e l'associazione tra cisplatino 20 mg/mq giorni 1-5 e 29-33 e 5-fluorouracile 600 mg/mq giorni 1-5 e 29-33, siano opzioni ugualmente valide, l'uso del solo cisplatino, al momento, è più consolidato.

La dose totale di radioterapia varia secondo le aree considerate: 54-60 Gy sulle aree a basso rischio e 60-66 Gy sulle aree ad alto rischio e sul residuo tumorale microscopico (R1), 66-70 Gy in caso di residuo macroscopico (R2).

All'edizione 2020 dell'ASCO sono stati comunicati i risultati di uno studio di fase II/III condotto dal gruppo di oncologia cervico facciale Giapponese (JCOG-HNCSG) che confrontava un trattamento postoperatorio concomitante con cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq/settimana verso il braccio standard di cisplatino 100 mg/mq ogni 21 giorni x 3 cicli complessivi in pazienti con fattori di rischio maggiori (ENE e/o coinvoglimento dei margini chirurgici) (76).

Obiettivo primario della fase II era valutare la fattibilità di almeno 2 cicli di cisplatino ad alta dose e di almeno 5 somministrazioni di cisplatino settimanale durante il trattamento radiante concomitante postoperatorio, mentre obiettivo primario della fase III era valutare la non inferiorità della schedula settimanale in termini di sopravvivenza globale. Dal punto di vista statistico si riteneva accettabile che la sopravvivenza a 5 anni del braccio sperimentale potesse essere 49% versus 52% di riferimento del braccio standard con un margine di non inferiorità del 10% (HR 1.32-oneside alpha di 0.05 e potere di 0.75). Lo studio è stato terminato precocemente in quanto alla seconda analisi ad interim, condotta alla conclusione dell'arruolamento, il braccio sperimentale con cisplatino settimanale aveva raggiunto il suo obiettivo primario prespecificato.

Si tratta di uno studio positivo in quanto il braccio sperimentale con cisplatino settimanale (ARM B) ha mostrato una sopravvivenza a 3 anni del 71.6% (61.7-71.4%) versus 59.1% (48.4-68.3%) nel braccio standard (ARM A), HR0.69 (99.1%CI, 0.37-1.27 [1.32]); one side p di non inferiorità = 0.00272 < 0.00433.

Il beneficio sembrava presente in tutti i sottogruppi eccetto che nei pazienti con concomitante presenza di

extracapsularietà linfonodale e coinvolgimento dei margini. Il profilo di tossicità, come atteso è risultato più maneggevole di quello nei pazienti trattati con la schedula standard.

Si tratta di uno studio di non inferiorità per cui non è possibile dire che nel setting postoperatorio la schedula settimanale sia superiore a quella trisettimanale né che la schedula settimanale sia da considerare un nuovo standard nel setting postoperatorio. Tuttavia questa schedula può essere considerata per il trattamento postoperatorio di pazienti ad alto rischio di ricaduta per la presenza di coinvolgimento extralinfonodale o di interessamento marginale.

Poiché anche il trattamento concomitante post-chirurgico è gravato da importanti eventi avversi, è necessario selezionare accuratamente i pazienti da avviare al trattamento di combinazione (condizioni generali, comorbidità etc).

**Limiti:** I principali limiti sono legati alla definizione di margini positivi che non era la stessa tra i due studi poiché lo studio EORTC 22931 considerava tali anche i margini close <5mm. Questo comunque non condiziona la qualità delle evidenze. Lo studio recentemente presentato all'ASCO non è disponibile in forma estesa ed è uno studio di non inferiorità.

**Bilancio beneficio/danno:** I dati più recenti offrono un'alternativa terapeutica anche nei pazienti meno fit, poiché, comunque, il trattamento concomitante resta gravato da importanti eventi avversi di grado elevato, tale modalità di trattamento deve essere riservato a pazienti accuratamente selezionati per condizioni generali e comorbidità.

Resta fondamentale rispettare la tempistica suggerita di inizio trattamento compatibilmente con risoluzione degli esiti chirurgici e ricordare che le evidenze del trattamento concomitante post-chirurgico sono limitate ai tumori squamosi di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe, pertanto nelle altre sottosedie e nei tumori delle ghiandole salivari non può essere considerato il trattamento standard neanche in presenza di fattori di rischio maggiori.

Per quanto riguarda I tumori HPV+ bisogna considerare che in nessuno degli studi citati (76;107-108) -, era noto lo stato di HPV e pertanto non ci sono ancora elementi sufficienti a raccomandare una riduzione nell'intensità del trattamento postoperatorio in questo particolare gruppo di pazienti.

Ad oggi sono in corso 2 studi randomizzati di fase III (ADEPT e PATHOS) volti a definire se, in virtù della migliore prognosi generalmente correlata ai tumori HPV+, sia possibile ridurre l'intensità del trattamento postoperatorio nei pazienti con carcinoma orofaringeo in particolare in stadio T1-4a che hanno ricevuto una chirurgia minimamente invasiva e presentano invasione extracapsulare oppure in stadio T1-3, N0-2b a medio rischio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato, il trattamento chemioradioterapico concomitante dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in pazienti operati, con margini positivi e/o estensione extranodale, e con buon performance status (107-108).	Forte a favore
√	Il trattamento concomitante post- chirurgico deve essere limitato ai tumori squamosi di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe; nelle altre sottosedie e nei tumori delle ghiandole salivari non può essere considerato il trattamento standard neanche in presenza di fattori di rischio maggiori	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### *Chemioterapia di induzione*

Riguardo al ruolo della chemioterapia di induzione, somministrata cioè prima del trattamento locoregionale, la metanalisi del MACH-NC ha rivelato solo una tendenza a favore di questo trattamento senza però raggiungere la significatività statistica. Seppure la più recente metanalisi del MACH-NC focalizzata sulla chemioterapia di induzione (5 studi randomizzati, 1772 pazienti) ha confermato la superiorità di TPF rispetto a PF (113), la chemioterapia di induzione non può essere considerata parte integrante del trattamento standard delle neoplasie in stadio localmente avanzato (114-115). In effetti, l'utilizzo della chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia o da cetuximab e radioterapia versus il solo trattamento chemio-radioterapico concomitante ad oggi ha dimostrato risultati negativi (116-118), eccetto in uno studio italiano limitato a neoplasie non resecabili, recentemente pubblicato (119) dove è stato mostrato un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale.

Un nuovo studio del gruppo francese (GORTEC 2007.02) riservato a casi con malattia linfonodale N2b/c-N3 non ha mostrato un vantaggio della chemioterapia di induzione a fronte di un'elevata quota di pazienti che ha



---

abbandonato lo studio per tossicità (anche morti tossiche) nella fase di induzione (120). La chemioterapia di induzione quindi ad oggi ha un ruolo chiaramente definito solo nella preservazione d'organo dei tumori ipofaringei e laringei.

**GRADE Quesito 10:** Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) l'aggiunta della chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF prima della chemio-radioterapia **non dovrebbe essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione.

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A SFAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Lo studio **DECIDE** pubblicato da Cohen nel 2014 è uno studio di fase III che ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per due cicli seguita da chemio-radioterapia con docetaxel, 5-fluorouracile ed idrossiurea versus chemio-radioterapia da sola con lo stesso schema in 285 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale N2-N3 (118). Il disegno iniziale prevedeva l'inclusione di 400 pazienti, ma per scarso accrual il campione è stato ridotto a 280 pazienti arruolati. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 0.91; 95% CI 0.59–1.41) né sopravvivenza libera da ricaduta (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) con riduzione del numero di pazienti che fanno chemio-radioterapia nel braccio contenente la chemioterapia di induzione (outcome di danno critico) e con incremento delle tossicità ematologiche e mucosite di grado 3–4 (outcome di danno critico) nel braccio della chemioterapia di induzione. Inoltre, il 13% dei pazienti non arrivava a fare un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Lo studio **PARADIGM** pubblicato da Haddad et al. nel 2013 è uno studio di fase III che ha confrontato invece la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per tre cicli seguita da chemio-radioterapia con docetaxel o carboplatino (in base al tasso di risposte osservate dopo TPF) versus chemio-radioterapia con due cicli di cisplatino trisettimanale in 145 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale T3–T4 o N2–N3 (esclusi pazienti T1N2) (117). Il disegno iniziale prevedeva l'inclusione di 300 pazienti, ma per scarso accrual lo studio è stato chiuso precocemente a 145 pazienti arruolati. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) con incremento delle tossicità ematologiche di grado 3–4 (outcome di danno critico) in termini di neutropenia febbrile nel braccio della chemioterapia di induzione. Lo studio non riporta il dato della quota di pazienti che non ha effettuato un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Uno studio di fase III pubblicato da Hitt nel 2014 (116) nell'ambito dello Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC) ha confrontato tre cicli di chemioterapia di induzione con schema TPF oppure tre cicli di chemioterapia di induzione con schema PF versus chemio radioterapia concomitante con tre cicli di cisplatino trisettimanale in 439 pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-facciale localmente avanzato. Non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (outcome di beneficio critico) né sopravvivenza libera da ricaduta (outcome di beneficio critico) né controllo loco-regionale (outcome di beneficio importante) nei due bracci di chemioterapia di induzione rispetto alla chemio-radioterapia. Inoltre, un 29% dei pazienti non arrivava a fare un trattamento concomitante dopo chemioterapia di induzione per tossicità (outcome di danno critico).

Infine, è stato recentemente pubblicato da Ghi nel 2017 lo studio italiano AVAPO-GSTTC, uno studio di fase III che ha confrontato tre cicli di chemioterapia di induzione con TPF seguiti da chemio-radioterapia concomitante con cisplatino e 5-fluorouracile per due cicli oppure seguiti da cetuximab e radioterapia versus chemio-radioterapia concomitante con cisplatino settimanale e 5-fluorouracile per due cicli oppure con cetuximab e radioterapia in 414 pazienti con carcinoma squamoso del cavo orale, orofaringe ed ipofaringe (esclusa la laringe) in stadio III-IV (119). Ad un follow-up mediano di 44,8 mesi è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza globale (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.97; p=0,031) e in sopravvivenza libera da progressione (HR 0,72; 95%CI 0.56–0.93; p=0.013) con una maggiore incidenza di risposte complete nel braccio della chemioterapia di induzione (50% versus 21%) ed un miglior controllo loco-regionale.

Non vi sono state differenze in termini di tossicità ematologica e mucosite di grado 3–4 statisticamente significative tra i due bracci di trattamento (outcome di danno critico). Nello studio 9 pz non ricevono il trattamento concomitante dopo induzione per tossicità: 4 morti tossiche + 5 tossicità non fatali (outcome di danno critico)

**Implicazioni per le ricerche future:**

Dedicare trial di chemioterapia di induzione a strategie di preservazione d'organo nelle sottosedi ipofaringo-laringee e non in tutte le sottosedi di neoplasie del distretto cervico-facciale.

**Qualità delle Evidenze**

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

Lo studio **PARADIGM** non ha completato l'arruolamento ed è stato precocemente chiuso, sono stati arruolati meno della metà dei pazienti previsti nel disegno dello studio con un numero di eventi basso che portano ad avere una inconclusività dei risultati ottenuti (117).

Lo Studio **DECIDE** non ha incluso pazienti con neoplasie in stadio III, questo rende difficoltosa la trasferibilità dei risultati ottenuti nell'ambito dello studio in pazienti in stadio IV. Inoltre, per scarso arruolamento e basso numero di eventi, il numero di pazienti è stato ridotto in corso di studio ed esteso il follow-up portando così a risultati inconclusivi (118).

Nello studio di Hitt et al. del 2014 il 95% dei pazienti inclusi era stadio IV e, anche in questo caso, il basso numero di eventi ha reso inconclusivi i risultati ottenuti (116).

Nello studio di Ghi et al. circa un quarto dei pazienti inclusi nell'analisi di efficacia derivava dalla fase II dello studio. Il regime chemioterapico concomitante utilizzato nello studio di fase III è differente rispetto al precedente, pertanto le due popolazioni non sono completamente comparabili (119). Questo rende i risultati molto inconclusivi

In generale, trattandosi di studi in aperto, è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare anche possibili limiti di trasferibilità legati alla diversità di strategie chemio-radioterapiche utilizzate nei vari studi e all'esigua rappresentatività dei pazienti in stadio III di malattia.

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: Astenuti per possibile conflitto di interessi Dr. M.G. Ghi**

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

**Quesito 11: *Nei pazienti con tumori ipofaringo-laringei in stadio III-IV candidati a chirurgia demolitiva la chemioterapia di induzione con schema TPF seguito da radioterapia rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?***

Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 2563 record. Di questi, 7 studi randomizzati e controllati sono stati inclusi.

Uno studio di fase III pubblicato dal *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* nel 1991 ha confrontato in 332 pazienti con carcinoma della laringe stadio III–IV la chemioterapia di induzione PF per tre cicli seguita da radioterapia con la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia. Nel braccio sperimentale dopo due cicli di chemioterapia si è ottenuto un tasso di risposte complete del 31% e di risposte parziali del 54%. Dopo un follow-up mediano di 33 mesi la sopravvivenza stimata a 2 anni è stata del 68% (96%CI: 60-75%) in entrambi i gruppi di trattamento. Tuttavia, nel braccio sperimentale che consentiva la

preservazione d'organo si registrava la necessità di ricorrere nel 36% dei casi a laringectomia di salvataggio a causa di recidiva locale, mentre nel 64% dei casi era stato possibile preservare la laringe. Si osservava infatti un lieve incremento delle recidive locali (12% nel braccio di chemioterapia versus 2% nel braccio di chirurgia e una minor incidenza di malattia a distanza (11% nel braccio di chemioterapia versus 17% nel braccio di chirurgia) nel braccio sperimentale (121). Un'analisi successiva dei risultati dello studio consentiva di identificare le caratteristiche cliniche associate ad un esito favorevole dell'approccio conservativo: sede sovraglottica, corda mobile, nessun coinvolgimento massivo cartilagineo (122).

Uno studio di fase III condotto in ambito EORTC pubblicato da Lefebvre nel 1996 con disegno di non inferiorità condotto su pazienti con carcinoma squamoso del seno piriforme (194 pazienti inclusi nell'analisi finale) ha confrontato la chirurgia demolitiva seguita da radioterapia con la chemioterapia di induzione con schema PF seguita da radioterapia esclusiva nei pazienti responsivi all'induzione. I pazienti non responsivi alla chemioterapia d'induzione venivano invece avviati alla laringectomia totale seguita da radioterapia. L'obiettivo primario era la sopravvivenza globale. Lo studio ha dimostrato una non inferiorità dei due trattamenti in termini di sopravvivenza mediana (25 mesi nei pazienti trattati con chirurgia d'emblee versus 44 mesi nei pazienti trattati con chemioterapia di induzione, HR 0.86, 95%CI:0.50-1.48) con un tasso di preservazione della funzionalità laringea del 42% (95%CI: 31-53) a 5 anni e del 35% (95%CI: 22-48) a 3 anni nel braccio della chemioterapia di induzione (123). L'aggiornamento dei risultati con un follow-up di dieci anni ha confermato la non inferiorità dei risultati tra le due modalità di trattamento (chirurgia de'emblee versus chemioterapia di induzione) in termini di sopravvivenza globale, 13.8% (95%CI: 6.1-21.6) versus 13.1% (95%CI: 5.6-10.6), rispettivamente e sopravvivenza libera da progressione, 8.5% (95%CI: 2.0-15.0) versus 10.8% (95%CI: 3.8-17.9), rispettivamente [Lefebvre et al, Ann Oncol 2012]. Nel braccio di chemioterapia di induzione vi era un tasso di preservazione della laringe a 10 anni del 8.7% (95%CI: 2.5-16%).).

Un successivo studio pubblicato da Forastiere nel 2003 (studio RTOG 91.11) ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema PF con la chemio-radioterapia concomitante e la radioterapia esclusiva in 518 pazienti con carcinoma della laringe localmente avanzato con l'obiettivo primario di dimostrare una superiorità in termini di preservazione d'organo. Ad un follow-up mediano di 3.8 anni la

proporzione dei pazienti con preservazione della laringe nei tre bracci di trattamento è stata 75% per l'induzione versus 88% per la chemio-radioterapia versus 70% per la sola radioterapia con un miglior tasso di controllo loco-regionale di malattia nel braccio di chemio-radioterapia concomitante (78%, 95%CI: 72-85), rispetto al braccio della chemioterapia di induzione (61%, 95%CI: 54-69) e al braccio della sola radioterapia (56%, 95%CI: 48-63). Anche in questo studio la sopravvivenza globale non è risultata significativamente diversa nei tre i gruppi di trattamento (sopravvivenza globale a tre e cinque anni 76% e 55% nel braccio di chemioterapia di induzione, 74% e 56% nel braccio di chemio-radioterapia concomitante e 75% e 56% con la sola radioterapia) (124). Nel 2013 un aggiornamento di questo studio ad un follow-up di dieci anni ha confermato la non differenza dei risultati tra i due bracci di trattamento (chemioterapia di induzione seguito da radioterapia versus chemio-radioterapia concomitante) in termini di sopravvivenza libera da laringectomia, 29% (95%CI: 21.9-36) e 23% (95%CI: 16.8-30.3), rispettivamente ed in termini di sopravvivenza globale, 39% (95%CI:31.2-46.3) e 27% (95%CI: 20.4-34-5), rispettivamente) (125).

Uno studio di fase III sempre condotto in ambito EORTC (24954) pubblicato da Lefebvre nel 2009 con disegno di non inferiorità condotto su 450 pazienti con carcinoma squamoso della laringe e dell'ipofaringe operabili (T2–T4 e/o N0–N2) ha confrontato il trattamento sequenziale (chemioterapia di induzione secondo schema PF per quattro cicli seguiti da radioterapia esclusiva) con la chemio-radioterapia alternante (chemioterapia secondo schema PF per quattro cicli alternati a radioterapia nelle settimane di intervallo) dimostrando risultati simili in termini di sopravvivenza globale, 4.4 anni nel braccio di trattamento sequenziale (95%CI=3.5-5.6 anni) e 5.1 anni nel braccio di trattamento alternante (95%CI=4.0-7.2 anni) e sopravvivenza libera da laringectomia, 1.6 anni (95%CI=1.1-2.4 anni) nel braccio di trattamento sequenziale e 2.3 anni (95%CI=1.6-3-3 anni) nel braccio di trattamento alternante e anche in termini di effetti collaterali acuti e tardivi (126). L'aggiornamento di questo studio a un follow-up di dieci anni ha confermato la non differenza dei risultati in termini di preservazione della funzionalità laringea (obiettivo primario), pari a 18.7% (95%CI: 13.5-24.7%) nel braccio di trattamento sequenziale e 18.3% (95%CI: 13.2-24-1%) nel braccio di trattamento alternante e sopravvivenza globale, pari a 33.6% (95%CI: 26.9-40.3%) nel braccio di trattamento sequenziale e 31,6% (95%CI: 25.2-38.1%) nel braccio di trattamento alternante. Nel braccio di

trattamento sequenziale sono state inoltre effettuate 71 laringectomie (32% dei pazienti) rispetto a 57 laringectomie (25.2% dei pazienti) nel braccio di trattamento alternante (127).

Un ulteriore studio di fase III (GORTEC 2000-01) pubblicato da Pointreau nel 2009 ha confrontato la chemioterapia di induzione con TPF per tre cicli rispetto a PF per tre cicli in pazienti con tumore ipofaringo-laringeo candidati a laringectomia totale a cui seguiva radioterapia  $\pm$  chemioterapia nei pazienti responsivi all'induzione oppure chirurgia e radioterapia  $\pm$  chemioterapia nei pazienti non responsivi all'induzione. L'obiettivo primario dello studio era il tasso di preservazione della laringe a 3 anni che è risultato essere del 70.3% nei pazienti trattati con TPF rispetto al 57.5% nei pazienti trattati con PF con un vantaggio statisticamente significativo di TPF rispetto a PF anche in termini di risposte obiettive globali e complete (80% nel gruppo TPF rispetto a 59% nel gruppo PF) (128). È stato pubblicato nel 2015 un aggiornamento di questo studio a un follow-up mediano di circa 8 anni. Il tasso di preservazione della laringe è stato rispettivamente del 74% (95%CI: 0.64-0.82) nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 58% (95%CI: 0.47-0.68) nel braccio dei pazienti trattati con PF a 5 anni e del 70% (95%CI:0.58-0.80) nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 46% (95%CI:0.31-0.63) nel braccio dei pazienti trattati con PF a 10 anni, con un miglioramento anche nella sopravvivenza libera da disfunzione laringea del 67% (95%CI: 0.57-0.76) nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 46% (95%CI:0.36-0.57) nel braccio dei pazienti trattati con PF a 5 anni e del 63% (95%CI:0.52-0.74) nel braccio dei pazienti trattati con TPF versus il 37% (95%CI:0.24-0.52) nel braccio dei pazienti trattati con PF a 10 anni. Non vi è stato un vantaggio di TPF rispetto a PF in termini di sopravvivenza globale, 30% (95%CI:21.5-40.6) versus 23% (95%CI:14.9-34.9), rispettivamente, sopravvivenza libera da progressione, 25% (95%CI: 17.1-35) versus 19% (95%CI:11.1-29.6), rispettivamente e controllo loco-regionale, 28% (95%CI:19.7-37.9) versus 20% (95%CI:12.8-32), rispettivamente (129).

Un'analisi per sottogruppi non pianificata condotta nell'ambito dello studio di fase III TAX 324 pubblicata da Posner nel 2009 su 166 pazienti con carcinoma dell'ipofaringe-laringe localmente avanzato inclusi nello studio ha mostrato come la chemioterapia di induzione secondo schema TPF seguita da chemio-radioterapia concomitante con carboplatino settimanale rispetto alla chemioterapia di induzione secondo schema PF seguita dallo stesso trattamento concomitante migliora la sopravvivenza globale con una mediana di 59 mesi

versus 24 mesi (HR 0.62, 95%CI:0.41-0.94), la sopravvivenza libera da progressione con una mediana 21 mesi versus 11 mesi (HR 0.66, 95%CI:0.45-0.97) e, nei 123 pazienti operabili, migliora la sopravvivenza libera da laringectomia a tre anni (52% versus 32%) (130).

Uno studio di fase II randomizzato che includeva pazienti con carcinomi laringei e ipofaringei (TREMPLIN trial) pubblicato da Lefebvre nel 2013 ha confrontato la chemioterapia di induzione secondo schema TPF per tre cicli seguita da chemio-radioterapia concomitante o radioterapia e cetuximab nei pazienti responsivi all'induzione. I pazienti non responsivi a TPF venivano sottoposti a chirurgia e uscivano dallo studio. Lo studio ha arruolato 153 pazienti (solo 116 dopo l'induzione sono stati randomizzati ed analizzati) senza mostrare differenze significative tra i due bracci di trattamento con chemio-radioterapia e bio-radioterapia in termini di preservazione laringea a tre mesi pari al 95% (95%CI: 86-98) e al 93% (95%CI: 83-97), rispettivamente e di sopravvivenza globale a 18 mesi pari al 92% (95%CI:82-96) versus 89% (95%CI:79-95), rispettivamente (131). Inoltre, ad una mediana di FUP di 36 mesi si nota una differenza di circa il 10% nel controllo locale nei pazienti trattati con cetuximab e RT (21.4% versus 13.3% nel braccio di chemio-radioterapia). Si tratta comunque di uno studio di fase II, seppur randomizzato, e privo di un braccio di controllo standard.

Nel 2018 infine sono stati pubblicati i dati dello studio DeLOS, uno studio di fase II tedesco su 173 pazienti con carcinoma squamoso della laringe e dell'ipofaringe stadio III-IV candidati a laringectomia totale randomizzati a chemioterapia di induzione con TPF seguita da radioterapia nei pazienti responsivi oppure chemio-bioterapia di induzione con TPF e cetuximab seguita da radioterapia e cetuximab nei pazienti responsivi. I pazienti non responsivi venivano sottoposti a chirurgia e uscivano dallo studio. Anche questo studio non ha evidenziato nessun vantaggio dell'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia di induzione con TPF sia nell'obiettivo primario dello studio, la sopravvivenza libera da laringectomia a 24 mesi, pari a 47.1% (80%CI:40.1-54.0) nel braccio di induzione seguito da radioterapia versus 46.6% (80%CI:39.8-53.4) nel braccio di induzione seguito da radioterapia e cetuximab né in sopravvivenza globale a 24 mesi (68.2% nel braccio di induzione seguito da radioterapia versus 69% nel braccio di induzione seguito da radioterapia e cetuximab). Da segnalare che dopo l'incidenza di 4 morti tossiche nei primi 64 pazienti arruolati nello studio



nel braccio TPF, lo studio è stato emendato omettendo il 5-Fluorouracile nello schema di chemioterapia di induzione (132).

**Limiti:** Gli studi sono risultati essere ad alto rischio di performance e detection bias a causa della mancanza di cecità. In alcuni studi sono state utilizzate tecniche di radioterapia obsolete (3D) che oggi non vengono più utilizzate a favore di tecniche di trattamento più moderne (IMRT). Inoltre, le evidenze descritte riguardano solo alcune sotto-sedi (ipofaringe, laringe sovraglottica e glottica) e questo rende difficile trasferire i dati nelle sotto-sedi meno rappresentate (laringe sottoglottica) (indirectness).

**Bilancio beneficio/danno:** le evidenze sono limitate soprattutto all'ipofaringe, alla laringe glottica e sovraglottica; nella laringe sottoglottica non può essere considerato il trattamento standard.

Pur considerando che le tecniche radioterapiche utilizzate in alcuni studi sono ormai obsolete e che le tecniche di radioterapia più moderne consentono un risparmio maggiore dell'organo interessato, va sottolineato che le alte dosi di radioterapia necessarie non possono risparmiare l'organo interessato e i tessuti immediatamente adiacenti per non rischiare un mancato controllo locale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con tumori laringei o ipofaringei in stadio localmente avanzato operabile candidati a <i>laryngectomy totale</i> la chemioterapia di induzione con TPF seguita da radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione ai fini della conservazione della funzione d'organo in alternativa alla chemio-radioterapia (121;123;125;128;131-132).	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## 1.8 Ritrattamenti con radioterapia e chemo-radioterapia

**Quesito 12:** *In pazienti affetti da recidiva locale e/o regionale di carcinoma squamocellulare già radiotrattati e non suscettibili di intervento chirurgico con certezza di radicalità macroscopica può essere preso in considerazione un ritrattamento radiante, rispetto a strategie alternative?*

Nei tumori della testa e del collo non è raro il riscontro di mancato controllo locale (persistenza o recidiva) senza metastasi a distanza, oppure l'insorgenza di una seconda neoplasia nello stesso distretto. In questi casi, se non esiste possibilità di recupero chirurgico oppure dopo una chirurgia di salvataggio, se la recidiva locale



rappresenta l'unica limitata sede di neoplasia, si può porre l'indicazione alla re-irradiazione in una zona già trattata a dosi elevate (133-135). La re-irradiazione può avere scopo "palliativo" (controllo di un sintomo come il dolore o il sanguinamento) oppure scopo "curativo". Storicamente la reirradiazione nei tumori della testa e collo era associata a morbidità importante sia acuta che tardiva e solo ad un controllo marginale della malattia. Con la diffusione in questi ultimi anni di tecniche moderne di radioterapia come l'intensità modulata (IMRT) e l'utilizzo di energie alternative ai fotoni (adroterapia) oggi si riesce ad ottenere un migliore indice terapeutico con risultati incoraggianti che però appartengono a singole istituzioni. I migliori risultati sono stati ottenuti in caso di pazienti con caratteristiche favorevoli (buon performance status, giovani, con poche/nessuna comorbidità), recidiva con caratteristiche favorevoli (assenza di disfunzione d'organo, sede rinofaringea, stadio iniziale, lesioni di piccole dimensioni, secondo tumore, istopatologia ghiandolare) caratteristiche del trattamento (dose di radioterapia erogata nella re-irradiazione >46 Gy, tecnica complessa) e lungo intervallo libero di malattia (almeno 6 mesi/1 anno). In particolare vi sono evidenze che indicano arruolabili i pazienti con assenza di comorbidità e disfunzioni d'organo di rilievo e con intervallo uguale o superiore ai 24 mesi rispetto alla prima irradiazione (sopravvivenza media di 15 mesi rispetto ai 6.5 dei pazienti ricaduti prima dell'anno) (136-142).

Per rispondere al quesito, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 3355 record. Di questi, sono stati inclusi tre lavori frutto della collaborazione di nove Centri americani (Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative), recentemente pubblicati, che hanno rivisto più di 400 pazienti con recidiva locale da neoplasia del distretto testa e collo sottoposti a re-irradiazione. Ward 2018 (134) hanno identificato tre gruppi a diversa prognosi. I pazienti appartenenti alla classe 3 non sono i pazienti ideali per un ri-trattamento chemio-radioterapico (tempo alla ricaduta inferiore a 2 anni, presenza di disfunzione d'organo) e hanno una sopravvivenza globale a due anni solo del 16.8% (95% CI: 10.0-28.1%) versus il 61.9% (95% CI: 51.9-73.9%) della classe I. Sono state sperimentate diverse modalità di re-irradiazione: schemi con iperfrazionamento per ridurre la probabilità di danni tardivi, associazioni con chemioterapia, utilizzo di brachiterapia o di radioterapia stereotassica, se la sede e le dimensioni della malattia lo consentono. Sempre il gruppo MIRI (135) ha dato indicazioni anche per quanto riguarda il volume, la dose e il frazionamento. In sintesi: l'irradiazione nodale elettiva non sembra ridurre la ricaduta né migliorare la sopravvivenza. Nel

setting definitivo devono essere utilizzate dosi > 66 Gy, nelle postoperatorie dosi fra 50 e 66 Gy e l'iperfrazionamento non sembrerebbe associato ad un miglioramento in controllo locale e sopravvivenza globale. Il terzo lavoro di Vargo et al. confronta due metodi moderni di irradiazione: IMRT versus radioterapia stereotassica: in entrambi i casi il trattamento sembra avere un profilo più favorevole in termini di tossicità rispetto al passato, per quanto riguarda i risultati oncologici le neoplasie di dimensioni >25 cc si sono però giovate maggiormente della IMRT.

Gli unici due studi randomizzati di fase III (GORTEC 98-03 e RTOG 96-10) che hanno confrontato il trattamento di re-irradiazione con chemioterapia concomitante sono stati chiusi prematuramente per scarso arruolamento e non è pertanto possibile trarre alcuna conclusione (141-142).

Esiste solo un altro studio randomizzato di fase III, peraltro limitato a pazienti radicalmente operati dopo recidiva di malattia (140) che ha dimostrato che nei pazienti re-irradiati (almeno 45 Gy) in concomitanza con chemioterapia (idrossiurea + 5-fluorouracile) si è registrato un aumento della sopravvivenza libera da malattia (HR: 1.68, 95% CI: 1.13-2.50; p=.01) senza tuttavia un significativo impatto sulla sopravvivenza, con un prevedibile aumento di tossicità acuta e tardiva. Si tratta comunque di uno studio non dimensionato per dimostrare una differenza di sopravvivenza; un elemento confondente è che in questo studio il 25% dei pazienti destinati a sola chirurgia ha in seguito eseguito un ritrattamento con radioterapia e chemioterapia a seguito dell'ulteriore recidiva di malattia. Su queste basi, al momento, non si può dare alcuna specifica indicazione al ritrattamento con chemio in aggiunta a radioterapia che rimane un'opzione sperimentale.

**Limiti:** Le evidenze disponibili a supporto di una re-irradiazione sono imprecise e riferite a sottosedi diverse.

**Bilancio beneficio/danno:** L'opzione della reirradiazione deve essere attentamente considerata bilanciando il beneficio clinico atteso, sulla base delle caratteristiche del paziente e della sua malattia, ed il rischio di effetti collaterali. È in ogni caso fortemente raccomandato che tali opzioni vengano prese in considerazione in centri di alto volume.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	In pazienti affetti da recidiva locale e/o regionale di carcinoma squamocellulare già radiotrattati e non suscettibili di intervento chirurgico con certezza di radicalità macroscopica, l'esecuzione di uno studio di fattibilità per re-irradiazione, in centri ad alto volume, può essere presa in considerazione al fine di una strategia terapeutica personalizzata (140-142).	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### 1.9 Trattamento palliativo

In situazioni non più suscettibili di trattamento avente finalità curativa, la terapia medica, la radioterapia ed eventualmente la chirurgia (riservata a tumori selezionati con storia naturale lunga come il carcinoma adenoideo cistico) (143), possono essere utilizzate con l'unico scopo di ottenere una palliazione dei sintomi. Trattandosi in ogni caso di trattamenti potenzialmente tossici il loro impiego deve essere ben valutato in relazione alle condizioni generali del paziente.

#### *Radioterapia*

In particolari condizioni può essere indicato prescrivere un trattamento radioterapico con finalità palliativa per un tumore primitivo del distretto testa-collo.

I criteri di selezione per questi pazienti devono essere ancora precisamente definiti. I parametri di giudizio devono tenere conto del performance status, dell'età, delle comorbidità e dell'aspettativa di vita. In definitiva è necessario determinare se il paziente ha possibilità o meno di affrontare un trattamento aggressivo. A questo si aggiungono ovviamente le indicazioni classiche della radioterapia palliativa su localizzazioni metastatiche a distanza.

La radioterapia palliativa sul distretto testa-collo ha caratteristiche peculiari che riguardano i volumi da trattare e le dosi da erogare. Per quanto riguarda i volumi, non sussiste la necessità, tipica della maggior parte dei trattamenti curativi, di definire più di un volume: il volume da trattare è in genere limitato alla malattia

clinicamente rilevabile, trascurando qualsiasi irradiazione “precauzionale”. Per quanto riguarda le dosi, si può ricorrere ad un trattamento ipofrazionato; può però essere opportuno, in casi selezionati, prescrivere una dose anche elevata e con frazionamento convenzionale (trattamento “a tolleranza”): ciò è giustificato dalla possibilità di ottenere un controllo locale più duraturo, anche in un’ottica palliativa. I pazienti con tumori HPV correlati possono sviluppare tardivamente secondarismi a distanza in numero limitato (pazienti oligometastatici). In considerazione della migliore prognosi dei pazienti HPV positivi anche in caso di recidiva/metastasi, in casi selezionati, dati preliminari di letteratura hanno mostrato risultati incoraggianti in pazienti trattati in modo chirurgico o radiante su lesioni a distanza o recidivate (144).

#### *Terapia medica*

L’esigenza primaria di una malattia recidivata o metastatica è rappresentata da un’adeguata terapia palliativa e di supporto; qualsiasi terapia deve essere accuratamente valutata in base ai risultati, alla tossicità e alla qualità di vita attesi. Il trattamento medico palliativo va riservato a pazienti selezionati, con buon performance status e con aspettativa di vita adeguata.

**Quesito 13:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento locoregionale e ancora potenzialmente platino sensibili, è appropriato l’utilizzo di un regime con pembrolizumab rispetto alla chemioterapia + cetuximab, oppure cetuximab + chemioterapia a base di platino, rispetto alla sola chemioterapia a base di platino, come trattamento di prima intenzione?*

In passato la chemioterapia da sola non si è mai dimostrata capace di aumentare la sopravvivenza globale nei casi di malattia recidivata o metastatica.

Dal 2008 e fino al 2019 il trattamento standard di prima linea per i pazienti fit, con buon performance status e ancora potenzialmente platino sensibili era la combinazione platino+ 5Fluorouracile + cetuximab (regime EXTREME) sulla base di uno studio di fase III pubblicato nel 2008 che randomizzava 442 pazienti a ricevere la combinazione platino (cisplatino o carboplatino) + 5fluorouracile con o senza cetuximab (144). Si trattava di pazienti non più candidabili a trattamento locoregionale, non pretrattati per malattia recidivata/metastatica e potenzialmente platino responsivi. Il trattamento prevedeva un massimo di 6 cicli di chemioterapia (con o senza cetuximab) seguito nel braccio sperimentale da cetuximab di mantenimento fino

a progressione o tossicità nei pazienti che non progredivano al trattamento chemioterapico. La sopravvivenza globale era l'obiettivo primario dello studio. Questo è stato il primo studio che ha dimostrato che l'aggiunta del cetuximab alla combinazione platino/5fluorouracile aumentava significativamente la sopravvivenza globale (10.1 vs 7.4 mesi; HR 0.80; 95%CI 0.64-0.99; P = 0.04) con un vantaggio significativo anche in termini di sopravvivenza libera da progressione (5.6 vs 3.3 mesi, HR 0.54, 95% CI, 0.43- 0.67; P<0.001) e di risposte obiettive (36% vs 20%, P=0.001). Il beneficio di cetuximab è risultato indipendente dalla correlazione con HPV. È importante tuttavia non trascurare le tossicità correlate al trattamento. Gli eventi avversi di grado elevato sono risultati elevati in entrambe le braccia di trattamento (82% vs 76%, P=0.19) con un modesto aumento delle sepsi di grado 3–4 (4% vs 1%) e delle reazioni cutanee sempre di grado 3-4 (9% vs 1%) nel braccio con cetuximab, senza tuttavia un deterioramento della qualità della vita e con un miglioramento dei sintomi correlati al cancro (146). Per questi motivi questa modalità di trattamento va riservata a pazienti fit e con buon performance status.

### *Immunoterapia*

Dalla ricerca della letteratura, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 450 record. Di questi, 3 studi randomizzati, che esplorano il ruolo dell'immunoterapia quale trattamento di prima linea, sono stati inclusi.

Il primo studio di fase III completato e pubblicato è lo studio Keynote-048 (147), che ha confrontato pembrolizumab in monoterapia oppure pembrolizumab associato a chemioterapia [cisplatino o carboplatino e 5-fluorouracile (PF)] rispetto allo schema EXTREME in 882 pazienti con malattia ricorrente/metastatica non suscettibili di terapia loco-regionale ad intento curativo. Ciascun braccio sperimentale (Pembrolizumab in monoterapia e Pembrolizumab + PF) veniva confrontato con il regime EXTREME avendo come obiettivi primari la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione valutate globalmente su tutti i pazienti e in 2 diversi sottogruppi di pazienti selezionati per espressione di PD-L1 in accordo al CPS  $\geq$  1 (l'85% dei pazienti) e CPS  $\geq$  20 (il 43% dei pazienti). Il pembrolizumab in monoterapia vs EXTREME ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale nei pazienti selezionati per positività immunostochimica di PD-L1: mediana 14.9 mesi vs 10.7 mesi (HR 0.61, 95%CI 0.45–0.83, p=0.0007) nei

pazienti con CPS  $\geq 20$  e 12.3 mesi vs 10.3 mesi (HR 0.78, 95%CI [0.64–0.96,  $p=0.0086$ ) per la popolazione con CPS  $\geq 1$ ). Nella popolazione totale invece il Pembrolizumab in monoterapia non ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale ma ha raggiunto l'endpoint pianificato di non inferiorità: 11.6 mesi vs 10.7 mesi (HR 0.85, 95%CI 0.71–1.03). La sopravvivenza libera da progressione non è risultata significativamente diversa in nessuno dei sottogruppi mentre la ORR è risultata a favore del regime EXTREME che ha replicato le risposte obiettive osservate nello studio omonimo. I pazienti in risposta al Pembrolizumab in monoterapia (19%-23% in rapporto all'espressione di PD-L1), hanno avuto una durata mediana di risposta piuttosto lunga (20.9 mesi vs poco più di 4 mesi con EXTREME).

Dal confronto tra Pembrolizumab+PF vs EXTREME emerge invece un beneficio significativo di OS in tutte le popolazioni analizzate, indipendentemente dall'espressione di PD-L1: 13.0 mesi vs 10.7 mesi (HR 0.77, 95% CI 0.63–0.93,  $p=0.0034$ ) nella popolazione totale, 14.7 vs 11.0 mesi (HR 0.60, 95%CI 0.45–0.82,  $p=0.0004$ ) per i pazienti con CPS  $\geq 20$  e 13.6 vs 10.4 mesi (HR 0.65, 95%CI 0.53–0.80,  $p<0.0001$ ) nei pazienti con CPS  $\geq 1$ . La percentuale di risposte obiettive è risultata sostanzialmente sovrapponibile (36%) in tutti i confronti in virtù della stessa chemioterapia utilizzata in entrambe le braccia di trattamento e neanche da questo confronto emerge una significativa differenza di sopravvivenza libera da progressione in nessuna delle popolazioni analizzate.

In conseguenza dei risultati di questo studio, l'FDA ha approvato Pembrolizumab in monoterapia per il trattamento di prima linea solo per i pazienti PD-L1 positivi con CPS  $\geq 1$  e in combinazione con la chemioterapia platino-5Fluorouracile indipendentemente dall'espressione di PD-L1.

EMA invece si è espressa in maniera differente e ha approvato il Pembrolizumab sia in monoterapia che in combinazione con platino-5Fluorouracile solo per i pazienti con CPS  $\geq 1$  (EMA/CHMP/591139/2019-Procedure No.EMA/H/C/003820/II/0065). EMA non ha quindi approvato il trattamento Pembro+PF nei pazienti con PD-L1 CPS  $<1$  sulla base del dato di sopravvivenza globale derivante da analisi esploratoria su circa 80 pazienti dalla quale emersa una sopravvivenza mediana di 11.3 mesi per Pembro+PF vs 10.7 mesi per EXTREME (HR 1.21, 95% CI 0.76-1.94,  $p=0.789$ ). Altre analisi interessanti (e non pubblicate) riguardano l'efficacia di Pembrolizumab +/- PF nella popolazione con CPS compreso tra 1-19. Nel sottogruppo di pazienti con CPS 1-19 la mediana di OS di pembrolizumab in monoterapia è risultata 10.8 vs

10.1 mesi con EXTREME (HR 0.86, 95%CI 0.66-1.12, p=0.128) mentre per Pembro+PF è risultata di 12.7 mesi vs 9.9 mesi (HR 0.71, 95CI 0.54, 0.94, p= 0.007).

A seguito della rimborsabilità di Pembrolizumab da parte di AIFA si apre uno scenario decisionale importante per il trattamento di prima linea dei pazienti con malattia recidivata o metastatica in pazienti potenzialmente platino sensibili, con malattia non suscettibile di trattamento locoregionale e con espressione di PD-L1 (CPS  $\geq$  1). E' importante quindi ricordare che le risposte obiettive maggiori (utili per i pazienti sintomatici e con importante carico di malattia), si ottengono con il trattamento di combinazione Pembro+PF. Il profilo di tossicità di Pembrolizumab +PF è quantitativamente paragonabile a quello di EXTREME (ma qualitativamente differente) e pertanto, anche questo trattamento di combinazione, è da riservare a pazienti con buon performance status. La monoterapia con Pembrolizumab potrebbe essere invece opzione di trattamento da preferire nei pazienti con basso carico di malattia, paucisintomatici e/o unfit per un trattamento di combinazione con la chemioterapia.

Nei pazienti negativi per espressione di PD-L1 (CPS <1), EXTREME rimane il trattamento di riferimento limitatamente a pazienti fit e con buon performance status. L'utilizzo del taxano al posto del 5Fluorouracile può essere considerato per pazienti non candidabili al trattamento con 5FU sulla base dei risultati di due studi randomizzati, uno di fase II e uno di fase III che hanno esplorato l'efficacia di schedule modificate del regime EXTREME sostituendo il 5-fluorouracile con un taxano (docetaxel o paclitaxel).

Lo studio randomizzato di fase II di non inferiorità B-490 (148) ha randomizzato 201 pazienti a ricevere cisplatino e cetuximab rispetto a cisplatino, paclitaxel e cetuximab quale trattamento di prima linea per malattia recidivata/metastatica. L'obiettivo primario di non inferiorità per la sopravvivenza libera da progressione è stato raggiunto (mediana 6 mesi per la combinazione a 2 farmaci vs 7 mesi per la combinazione a 3 farmaci, HR 0.99; 95%CI: 0.72–1.36, P=0.906) con una piu' bassa incidenza di eventi avversi di grado 4 per la schedula meno intensiva (14% vs 33%, P=0.015). Limiti di questo studio sono il disegno di fase II e l'assenza del braccio di controllo standard (EXTREME).

Lo studio di fase III del GORTEC (149) ha randomizzato 539 pazienti a ricevere il regime cis-EXTREME in paragone alla combinazione cisplatino, docetaxel e cetuximab (TPEX). In entrambi i casi era previsto il mantenimento con cetuximab a schedula settimanale nel braccio di controllo e ogni 2 settimane nel braccio

sperimentale. Da notare come i cicli di chemioterapia previsti fossero 4 nel TPEX, con supporto di fattori di crescita granulocitari, vs i 6 cicli previsti nel braccio di controllo e come la dose di cisplatino per singolo ciclo fosse differente (100 mg/mq nel braccio di controllo vs 75 mg/mq nel braccio TPEX). L'ipotesi dello studio era quella di dimostrare un aumento di sopravvivenza globale nel braccio sperimentale, ipotizzando una mediana di sopravvivenza di 14 mesi versus i 10 mesi attesi nel braccio di controllo. Nonostante il TPEX raggiunga la mediana di sopravvivenza globale prevista (14.5 mesi) lo studio non raggiunge l'endpoint primario poiché il braccio di controllo cis-EXTREME ha raggiunto una sopravvivenza globale superiore a quella attesa (mediana 13.4 mesi). Non si rileva differenza significativa neanche in termini di sopravvivenza libera da progressione e di tasso complessivo di risposte sebbene la percentuale di risposte obiettive risulti a favore del TPEX (46% vs 40%). Il profilo di tossicità è risultato invece più favorevole al TPEX in virtù del più basso numero di cicli somministrato e del supporto con fattori di crescita granulocitari.

Nonostante alcuni limiti dei due studi randomizzati, in virtù del miglior profilo di tossicità rilevato dallo studio GORTEC, la sostituzione del 5-Fluorouracile con il taxano può essere un'opzione da proporre a pazienti non candidabili al trattamento con 5-Fluorouracile mentre l'utilizzo di 2 soli farmaci (cisplatino e cetuximab) può essere considerata per pazienti unfit per la polichemioterapia o con deficit grave di diidropirimidina deidrogenasi, la cui analisi dei polimorfismi prima dell'inizio con fluoropirimidine è obbligatoria.

Non vi è indicazione ad utilizzare nella malattia ricorrente-metastatica un trattamento chemioterapico di prima linea secondo schema TPF.

La combinazione di farmaci anti-PD1 con farmaci anti-CTLA4 non si è ad oggi rivelata strategia promettente in prima linea. Seppur in assenza della pubblicazione in esteso, la presentazione al congresso ESMO 2021 della combinazione di nivolumab e ipilimumab non ha mostrato una sopravvivenza migliore rispetto allo schema EXTREME nella popolazione generale e in quella con CPS $\geq$ 20. Il profilo di tollerabilità è migliore con nivolumab e ipilimumab, così come la durata delle risposte nei pazienti con malattia con CPS positivo (150).

Sono attivi comunque in Italia diversi studi che includono immunoterapia in prima linea anche in associazione a cui possono essere riferiti i pazienti (vedi sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it)-sezione studi clinici).



**Limiti:** Poiché lo studio di prima linea KN 048 di Pembrolizumab +/-PF vs. EXTREME era destinato solo a pazienti con ECOG PS 0-1 (indirectness), non è possibile generalizzare i risultati ai pazienti con PS>1, neanche per il Pembrolizumab in monoterapia.

**Bilancio beneficio/danno:** Le evidenze sono limitate ai tumori squamosi di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe; pertanto, nelle altre sottosedi e nei tumori delle ghiandole salivari l'utilizzo del Pembrolizumab non è al momento definito. Rimane inoltre non definita la reale utilità/efficacia del trattamento con Pembrolizumab in monoterapia nei tumori con PD-L1 CPS compreso tra 1-19 e la non certa sovrapponibilità in termini di efficacia di questo schema nei tumori HPV relati.

Con il trattamento di combinazione Pembrolizumab +PF gli eventi avversi di grado elevato si sono verificati nel 70% dei pazienti; pertanto, il trattamento di combinazione deve essere limitato a pazienti selezionati per condizioni generali.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Il trattamento con Pembrolizumab +/- platino e 5-Fluorouracile dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con malattia recidivata e/o metastatica, ancora potenzialmente platino sensibile, non più suscettibile di trattamenti con finalità radicali, e con espressione di PD-L1 CPS $\geq 1$ (147-149).	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Limiti:** I principali limiti sono legati al fatto che nello studio EXTREME solo il 12% dei pazienti aveva un KI <80 ed i pazienti di età >65 anni erano meno del 20%, per tali motivi i risultati dello studio non sono generalizzabili a tali pazienti.

**Bilancio beneficio/danno:** Anche in questo caso le evidenze sono limitate prevalentemente ai tumori squamosi di cavo orale, orofaringe, ipofaringe e laringe; pertanto, nelle altre sottosedi e nei tumori delle ghiandole salivari il regime EXTREME non può essere considerato il trattamento standard. Poiché inoltre l'incidenza di eventi avversi di grado elevato è risultata >75%, la combinazione di platino +5FU (con o senza cetuximab) deve comunque essere limitata a pazienti selezionati per buon performance status

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Il trattamento di combinazione EXTREME (platino + 5-Fluorouracile + cetuximab seguito da cetuximab di mantenimento) o la combinazione platino+ taxani + cetuximab dovrebbero essere prese in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nei pazienti con buon performance status e malattia recidivata e/o metastatica, ancora potenzialmente platino sensibile, non più suscettibile di trattamenti con finalità radicali e negativi per espressione di PD-L1 (CPS<1) (147).	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 14:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale e con malattia platino refrattaria e non pretrattati con anticorpi anti-PD1 è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti-PD1 rispetto alla chemioterapia?*

Per rispondere al quesito, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 787 record. Quattro studi di fase III sono stati infine inclusi.

Il primo è lo studio Checkmate 141 che ha assegnato 361 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale ricorrente/metastatico resistenti al platino a ricevere, con rapporto di 2:1 nivolumab (anticorpo anti-PD1) versus una monoterapia a scelta dell'investigatore (metotrexato, docetaxel, cetuximab). Erano definiti come resistenti al platino quei pazienti con malattia in progressione entro 6 mesi da una prima linea contenente platino (somministrato anche in concomitanza alla radioterapia), indipendentemente dalla dose totale di platino precedentemente ricevuta. Lo studio ha dimostrato un beneficio in sopravvivenza globale nel braccio nivolumab [7.5 mesi (95% CI, 5.5 – 9.1) versus 5.1 mesi (95% CI, 4.0 – 6.0)]. Follow up mediano per la sopravvivenza 5.1 mesi. Sopravvivenza stimata ad un anno a favore di nivolumab (36.0% vs. 16.6%), così come le risposte obiettive, il profilo di tossicità e la qualità di vita. Nessun beneficio in termini di progression-free survival. Tali Dati sono stati confermati nell'aggiornamento a 2 anni (151-152). Nivolumab è approvato da EMA e rimborsato da AIFA nei pazienti con carcinoma del distretto cervico facciale ricorrente/metastatico indipendentemente dall'espressione di PD-L1 in immunohistochimica.

Il secondo è lo studio di fase III (Keynote 040) che ha randomizzato con rapporto di 1:1, tra dicembre 2014 e maggio 2016, 247 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale in progressione a platino, a ricevere pembrolizumab (anticorpo anti PD1) vs monoterapia a scelta dell'investigatore. In questo studio erano ammessi pazienti in progressione a 3–6 mesi dal cisplatino concomitante a radioterapia oppure in progressione dopo platino somministrato per la malattia ricorrente o metastatica.

Il pembrolizumab ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale nella popolazione intention to-treat: 8.4 mesi (95% CI 6.4–9.4) versus 6.9 mesi (5.9–8.0) (HR 0.80, 95% CI 0.65–0.98; p=0.0161). Il pembrolizumab si confermava superiore allo standard anche in termini di tossicità e qualità di vita (153). Pembrolizumab è approvato da EMA e non rimborsato da AIFA nei pazienti con carcinoma del distretto cervico facciale ricorrente/metastatico con TPS>50%.

Entrambi gli studi arruolavano i pazienti a prescindere dall'espressione di PD-L1, mostrando peraltro, un migliore effetto degli immunoterapici nella popolazione PD-L1 positiva seppur con ancora tutti i quesiti aperti sulla miglior modalità di determinare la positività e sul cut-off da adottare.

Rimane Ancora aperto il quesito sulla possibilità di una differente utilità di questi trattamenti nella malattia HPV correlata sebbene nello studio CheckMate-141 il beneficio di Nivolumab sia risultato simile nei tumori HPV negativi ed in quelli positivi.

Nel 2019 è stato pubblicato uno studio di fase II a singolo braccio di trattamento che ha valutato il durvalumab (anticorpo anti PD-L1) su 112 pazienti affetti da carcinoma squamoso del distretto cervico facciale in progressione durante o dopo un trattamento contenente platino e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali (TC) >25%. Il tasso di risposte è risultato del 16.2% (95% CI, 9.9-24.4). Ad un follow-up mediano di 6.1 mesi (range, 0.2-24.3) la sopravvivenza globale mediana è risultata 7.1 mesi (95% CI, 4.9-9.9). Profilo di tossicità atteso ed accettabile (93).

Sempre nel 2019 è stato pubblicato lo studio di fase II randomizzato CONDOR, che invece ha arruolato 267 pazienti con malattia recidivata/metastatica in progressione durante o dopo un trattamento di prima linea a base di platino per la malattia R/M e con espressione di PD-L1 assente o bassa (<25% TC). I pazienti eleggibili erano randomizzati con rapporto di 2:1:1 a ricevere una terapia di combinazione per almeno 1 anno con Durvalumab /Tremelimumab (anticorpo IgG2 anti CTLA4) versus durvalumab in monoterapia versus tremelimumab in monoterapia. Obiettivo primario dello studio era il tasso globale di risposte valutato secondo criteri RECIST v1.1 da revisori indipendenti, ipotizzando nel braccio di combinazione un tasso globale di risposte del 27% e senza un formale confronto con le altre 2 braccia di trattamento. Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati nel 15.8% dei pazienti trattati con la combinazione versus 12.3% con durvalumab e 16.9% con tremelimumab. Gli eventi avversi immunorelati di grado 3-4 sono stati riportati solo con la combinazione (6%). La percentuale di risposte obiettive è risultata del 7.8% con la combinazione, 9.2% con il durvalumab in monoterapia e solo del 1.6% con il tremelimumab. La sopravvivenza globale mediana era rispettivamente di 7.6 mesi con la combinazione, 6 mesi con durvalumab e 5.5 mesi con tremelimumab. Sebbene lo studio non avesse la potenza per comparare l'efficacia delle tre

braccia di trattamento, lo stesso sembra suggerire che la combinazione non sia caratterizzata da un effetto sinergico, quantomeno nella popolazione con bassa o assente espressione di PD-L1 (154).

Nel 2020 lo studio di fase III Eagle ha arruolato 736 pazienti con malattia recidivata/metastatica in progressione durante o dopo un trattamento di prima linea a base di platino. I pazienti eleggibili venivano randomizzati a ricevere 1 : 1 : 1 durvalumab (10 mg/kg ogni 2 settimane [q2w]), durvalumab più tremelimumab (durvalumab 20 mg/kg q4w con tremelimumab 1 mg/kg q4w × 4, e poi durvalumab 10 mg/kg q2w), o la terapia standard (SoC) (cetuximab, taxani, methotrexate, o una fluoropirimidina). L'obiettivo principale dello studio è la sopravvivenza globale mentre gli obiettivi secondari sono: la progressione libera da malattia, tasso globale di risposte e la durata della risposta.

Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale né nel braccio durvalumab versus SoC [HR: 0.88; 95% CI: 0.72-1.08; P = 0.20] né in quello durvalumab con tremelimumab versus SoC (HR: 1.04; 95% CI: 0.85-1.26; P = 0.76).

La percentuale di sopravvivenza a 12 mesi (95% CI) è stata 37.0% (30.9-43.1) per durvalumab, 30.4% (24.7-36.3) per la combinazione e 30.5% (24.7-36.4) per lo SoC.

Gli eventi avversi immunorelati più comuni di qualsiasi grado sono stati: ipotiroidismo per durvalumab e durvalumab con tremelimumab (rispettivamente 11.4% e 12.2%), e anemia (17.5%) per SoC.

Infine, la percentuale di eventi di Grado  $\geq 3$  è stata 10.1% per durvalumab, 16.3% per la combinazione e 24.2% per lo SoC.

Da questo studio si evince il mancato beneficio in termini di sopravvivenza di durvalumab o della combinazione rispetto al SoC (155).

In Italia nivolumab è stato registrato ed ha avuto la rimborsabilità nei pazienti con malattia ricorrente o metastatica in progressione entro 6 mesi da prima linea di terapia contenente platino.

**Limiti:** gli studi di fase III con nivolumab e pembrolizumab presentavano diverse definizioni di platino refrattarietà e questo potrebbe in parte condurre ad aver arruolato popolazioni diverse non adeguatamente esplorabili. L'assenza di selezione per PDL1 positività impedisce di aggiungere informazioni sull'importanza predittiva di questo fattore e sul suo corretto utilizzo.

Gli studi di fase III hanno diversa numerosità campionaria; solo uno studio ha finora un follow up a lungo termine pubblicato.

**Rapporto beneficio/danno:** I benefici sono rappresentati dal poter avere un'immunoterapia nei pazienti platino refrattari in senso lato senza limitazioni di espressione di PDL1. Il danno potrebbe essere rappresentato da un eccessivo sforzo economico nel trattare una fetta di pazienti che non avranno beneficio dal trattamento in quanto PDL1 negativi a fronte dell'esclusione di pazienti che vanno in progressione dopo 6 mesi dall'esposizione al platino e per i quali siamo nella condizione di ipotizzare un rechallenge di platino finora non supportato da dati di letteratura

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale con malattia platino refrattaria il trattamento con nivolumab rispetto alla chemioterapia dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione (151-155).	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

#### *Valutazione della tossicità*

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda del tipo di trattamento (radioterapia da sola o chemioradioterapia concomitante) e della regione irradiata. Si possono però identificare alcune problematiche comuni a tutti i trattamenti delle singole sottosedie della testa e del collo (156). Si rimanda al sito dell'AIRO ([www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it)) da sempre impegnata in questo campo, per un approfondimento sul tema della valutazione della tossicità e dell'informazione del paziente.

L'adeguata registrazione delle tossicità acute e tardive è un requisito particolarmente importante. Si consiglia pertanto che i vari specialisti registrino singolarmente la tossicità acuta e tardiva facendo riferimento ad una comune scala di tossicità; a tale scopo è consigliabile l'utilizzo della scala CTCAE versione 5.0, che riunisce in un'unica classificazione sia gli effetti acuti che quelli tardivi [CTCAE v 5.0]. Diventa peraltro fondamentale nella valutazione degli eventi avversi inserire misure di esiti riportati dal paziente (*patient*

*reported outcomes*; PRO), attraverso la somministrazione di valutazioni di tossicità rilevate direttamente dal paziente (PRO-CTCAE) (157-158) e di questionari di qualità di vita, di cui i più utilizzati e conosciuti specifici per il paziente con tumore testa e collo sono: EORTC QLQ-HN35, FACT- HN, MDASI-HN (159-160).

#### *Tossicità acuta*

Il profilo di tossicità acuta dipende dal tipo di farmaci utilizzati (chemioterapici o farmaci biologici) e dalla eventuale combinazione con il trattamento radiante concomitante.

Le problematiche del trattamento radiante sono solitamente legate all'insorgenza di mucosite, xerostomia, dermatite da raggi ed edema, con i sintomi correlati (disfagia, faringodinia, disfonia, talvolta dispnea), più o meno estesi e gravi a seconda del tipo di trattamento, della zona irradiata e delle condizioni del paziente, e che risultano più marcati in corso di trattamento chemioradioterapico concomitante.

Alla tossicità che riguarda il distretto irradiato va ad aggiungersi la tossicità sistemica del trattamento chemioterapico: tossicità gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea, fatigue), ematologica (anemia, neutropenia, piastrinopenia) e la tossicità organo specifica (renale, neurologica ecc.) in base ai farmaci chemioterapici utilizzati oltre ad un incremento delle tossicità in-field di grado elevato. Riguardo la tossicità acuta derivata dall'associazione di radioterapia e cetuximab, l'unico studio randomizzato fino ad ora pubblicato (91) riporta in aggiunta alla tossicità acuta da sola radioterapia, un incremento significativo di radiodermiti di grado 3-4 oltre al rash cutaneo di tipo vescicolare (tossicità tipica del cetuximab) peraltro limitato al viso e alla parte superiore del tronco, la cui comparsa è stata identificata come elemento predittivo di risposta al trattamento (potenziale maggior efficacia del farmaco con rash cutaneo di grado 2-4 versus grado 0-1).

Per controllare o prevenire la tossicità cutanea correlata all'utilizzo di cetuximab sono state pubblicate delle linee guida ed è anche stata proposta una nuova modalità di classificazione della stessa (161-163).

Poiché la tossicità del trattamento può comportare difficoltà ad alimentarsi e importante perdita di peso, si consiglia una valutazione preliminare dello stato di nutrizione e della capacità deglutitoria per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia

(endoscopica, percutanea, chirurgica) nei trattamenti più impegnativi (164). Lo screening nutrizionale, secondo le linee guida della European Society for clinical nutrition and metabolism (ESPEN) raccomandano uno screening nutrizionale accurato, che può essere effettuato con strumenti diagnostici tra i quali il MUST, MNA, PG-SGA, NRS-2002 (165). In base al livello di malnutrizione identificata, possono essere quindi adottate scelte terapeutiche e di follow up personalizzate, con l'ausilio di specialisti nel campo della nutrizione.

Nell'ambito di un gruppo multidisciplinare è quindi altamente consigliabile la presenza di un nutrizionista e di uno specialista della deglutizione.

Per quanto riguarda il trattamento delle mucositi, vari farmaci vengono utilizzati (antiflogistici non steroidei, analgesici, steroidi, antifungini e antibiotici per le sovrapposizioni infettive, ecc.), ma nessun trattamento preventivo ha dimostrato di essere superiore ad un altro con sufficiente livello di evidenza. Nell'ambito di un intervento volto alla prevenzione/riduzione della tossicità, è altamente consigliabile prima dell'avvio del trattamento radiante una valutazione odontostomatologica con eventuale bonifica dentaria e la prosecuzione lungo tutto il trattamento di una adeguata igiene orale. Per approfondimenti sui trattamenti con maggiore livello di evidenza si rimanda alle linee guida della Multinational Association of Supportive Care in Cancer, in fase di aggiornamento (166).

#### *Tossicità tardiva*

La tossicità tardiva, più frequentemente indotta dalla radioterapia, è un fattore cruciale nei tumori della testa e del collo, perché può essere il fattore peggiorativo della qualità di vita e deve essere tenuta ben presente nella programmazione terapeutica rispettando accuratamente i limiti di dose dei vari organi a rischio. D'altronde le moderne tecniche radioterapiche sono destinate a ridurre le tossicità tradizionalmente associate alla radioterapia.

La chemioterapia può talvolta indurre tossicità prolungata, a volte irreversibile, come per esempio la tossicità neurologica indotta da cisplatino (compresa l'ototossicità).



Le probabilità di manifestare una tossicità tardiva dopo chemioradioterapia aumentano con l'età e dipendono dalla sede della malattia (laringe/ipofaringe vs cavo orale/orofaringe), dalle dimensioni del T (T3/T4 vs T1/T2) e dall'esecuzione dello svuotamento linfonodale del collo (167).

Elenchiamo le tossicità tardive più importanti dovute alla radioterapia e le possibili modalità di prevenzione e di trattamento delle stesse:

Xerostomia: è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi attraverso l'impiego di opportune tecniche radioterapiche; i dati in letteratura a questo riguardo sono numerosi, e da un punto di vista pratico come punti di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa possono essere considerati i seguenti limiti dosimetrici : una dose media di  $\leq 26$  Gy (singola parotide) oppure almeno 20 cc del volume complessivo di entrambe le ghiandole dovrebbe ricevere una dose  $< 20$  Gy oppure il 50% di una ghiandola dovrebbe ricevere una dose  $< 30$  Gy (V30) (168-169). La tecnica IMRT rispetto alla 3D riduce significativamente la xerostomia (170-171).

Danni dentari e necrosi mandibolare: legati sia al danno diretto sia alla xerostomia, possono essere in parte prevenuti attraverso una visita odontoiatrica con toilette dentaria, se necessario, prima di iniziare il trattamento radioterapico (procedura fortemente consigliata in tutti i casi di radioterapia sul distretto testa-collo), e attraverso l'invito ad una accurata igiene orale e all'uso di collutorio ad alto tenore di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria (temporalmente troppo vicina alla conclusione della radioterapia) e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigenoterapia iperbarica;

Danni alla masticazione e trisma: dovuti alla sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che al danno alla articolazione temporo- mandibolare;

Danni oculari: l'unica prevenzione possibile è il rispetto dei limiti di dose. Per quanto riguarda il cristallino, considerando che la dose di tolleranza minima (TD5/5) è variabile da 2 a 10 Gy in funzione del frazionamento, in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi significativamente più elevate (54 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o

---

una retinopatia, che può salire al 3-10% per dosi di 55-59 Gy (172). Potrebbe essere utile uno studio del campo visivo nei casi a rischio prima dell'avvio della RT.

Danni uditivi: piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere il più possibile evitata. Il danno uditivo può essere ulteriormente aggravato dall'associazione con farmaci ototossici. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio. Utile uno studio basale della capacità uditiva con esame audiometrico ed impedenzometrico, soprattutto in previsione di trattamenti di chemio-radioterapia con cisplatino e nei pazienti in cui il campo di trattamento può lambire le strutture uditive (come, ad esempio, nei carcinomi dell'orofaringe e della rinofaringe).

Danni neurologici (encefalo, midollo e tronco encefalico, plesso brachiale, nervi e chiasma ottico, nervi cranici): assolutamente da prevenire mediante un'ottimale conformazione della dose che consenta il rispetto dei limiti di dose, perché non sono disponibili terapie efficaci. Questo vale soprattutto per le lesioni dei seni paranasali e della rinofaringe in cui si può avere il coinvolgimento delle strutture cerebrali. Mentre il danno radio indotto a tronco e midollo, strutture ottiche e plesso brachiale rappresentano eventi gravi e irreversibili, la necrosi limitata ad una piccola porzione encefalica (tipicamente lobo temporale) può avere un range di manifestazioni cliniche variabile (da asintomatica a fortemente sintomatica).

Disfagia e aspirazione: danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e l'adeguata valutazione della dose a livello dei muscoli costrittori della faringe, della laringe (sopraglottica e glottica) e della base della lingua, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento. In casi estremi è necessario comunque ricorrere ad una laringectomia totale per ripristinare la corretta canalizzazione ed evitare la polmonite ab ingestis. Per ridurre il rischio di simili danni è anche necessaria un'attenta selezione dei pazienti da sottoporre ai trattamenti più impegnativi (tipo chemioradioterapia) (173). Inoltre, l'effettuazione di esercizi deglutitori durante il trattamento permette una migliore conservazione della funzione stessa (65).

Edema laringeo persistente: sintomo da seguire accuratamente nel tempo, inizialmente con atteggiamento conservativo (uso di antiflogistici e/o cortisonici, astensione da fumo e alcol), in seguito eventualmente da

verificare con laringoscopia diretta (diagnosi differenziale con persistenza di malattia); nei casi estremi può richiedere la tracheotomia.

Necrosi delle cartilagini laringee: a rischio nei pazienti con neoplasia che interessa le cartilagini stesse e in relazione alla dose somministrata. Eventuale terapia con antibiotici e ossigenoterapia iperbarica e, nei casi più estremi, laringectomia totale.

Danni tiroidei: in particolare ipotiroidismo, che può presentarsi fino al 20–30% dei pazienti irradiati sul collo. Sono importanti sia la prevenzione, riducendo la dose alla tiroide, che il dosaggio degli ormoni tiroidei nel corso del follow-up, in vista di eventuale terapia sostitutiva.

Danno ipotalamico-ipofisario: in particolare il deficit di GH può manifestarsi fino ad un terzo di pazienti trattati per neoplasie extrasellari. I sintomi sono aspecifici e spesso misconosciuti (scarsa memoria, astenia, difficoltà alla concentrazione, tendenza all'isolamento e alterazioni della vita sessuale). L'irradiazione dell'ipofisi e/o dell'asse ipotalamo-ipofisario è frequente nei pazienti trattati per neoplasia rinofaringea.

Fibrosi dei tessuti molli del collo: può essere di intensità variabile e può determinare una riduzione della motilità del collo.

Stenosi carotidea: è noto che la stenosi carotidea tardiva possa determinare un aumentato rischio di incidenti cerebro-vascolari. I pazienti con nota vasculopatia necessitano di essere indagati (eco-color-doppler dei tronchi sovraortici) e trattati (disostruzioni di stenosi emodinamicamente significative) prima di iniziare il trattamento radiante;

Danni al pacemaker o defibrillatori: i pazienti portatori di pace-maker o defibrillatori devono essere sottoposti ad un'attenta valutazione cardiologica pre-trattamento. La dose assorbita dal dispositivo deve essere sempre calcolata e, in caso di posizione sfavorevole, si possono mettere in atto azioni preventive (confezionamento di una nuova tasca) al fine di ridurre il rischio di danno tardivo. Se l'irradiazione del dispositivo risultasse particolarmente elevata, tale da comprometterne potenzialmente il funzionamento, si potrebbe rendere necessaria la discussione di strategie terapeutiche alternative alla radioterapia.

## 1.10 Terapia di supporto

**Quesito 15:** *Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabili a trattamento radioterapico o chemio-radioterapico concomitante è raccomandata la valutazione dello stato nutrizionale?*

I pazienti con carcinoma squamocellulare del distretto testa e collo localmente avanzato candidati a radioterapia o a radio-chemioterapia concomitante sono ad alto rischio di malnutrizione, complicanza che condiziona un peggior performance status e correla con un rischio più elevato di infezioni, di morti precoci, ospedalizzazioni non pianificate ed una prognosi più sfavorevole (174).

Lo stato di severa malnutrizione (perdita di peso > 10% nei 6 mesi precedenti la diagnosi) già al momento della diagnosi è un fattore indipendente che impatta in maniera sfavorevole sulla sopravvivenza globale (175).

Dalla ricerca della letteratura sono stati individuati 37 record, dopo rimozione dei duplicati e solo una revisione sistematica è stata inclusa per rispondere al quesito.

La necessità di una valutazione dello stato nutrizionale in questi pazienti è stata studiata in 10 diversi studi randomizzati raggruppati in una revisione sistematica del 2013, per un totale di 536 pazienti (176). In 4 di questi studi si evidenziavano benefici significativi in termini di stato nutrizionale e qualità di vita dopo valutazione e intervento del nutrizionista rispetto ai semplici consigli generici infermieristici (Isenring et al. 2004 calo ponderale a 12 settimane dal termine della radioterapia di -0.4 Kg vs. -4.7 Kg,  $p < 0.001$ ; Isenring et al. 2007 numero di pazienti malnutriti a 8 settimane 8/26 vs. 18/29,  $p = 0.020$ ; Berg et al. Percentuale mediana di variazione del peso corporeo a 16 settimane dal termine della radioterapia -2.5 vs. -5.  $P = 0.03$ ; Ravasco et al. Numero di pazienti con peggioramento dello stato nutrizionale 3/25 vs. 25/25,  $p < 0.001$ ). In 2 studi l'utilizzo di integratori orali non aveva effetto sullo stato nutrizionale (Arnold et al. Percentuale mediana di variazione del peso corporeo a 6 mesi dal termine della radioterapia -0.3 vs. -1.4; Ravasco et al. Numero di pazienti con peggioramento dello stato nutrizionale a 3 mesi dal termine della radioterapia 24/25 vs. 25/25) mentre solo in 1 si raggiungeva la significatività statistica a favore degli integratori (Nayel et al. Percentuale mediana di variazione del peso corporeo a 6 settimane dal termine della radioterapia 6.3 vs. 1.1,  $p < 0.001$ ) e in uno studio gli integratori risultavano inferiori alla nutrizione enterale mediante sonda nasogastrica (Daly et

al. Calo ponderale -0.6Kg rispetto a -6.1Kg del braccio di controllo,  $p < 0.04$ ). Due studi non hanno mostrato una superiorità del posizionamento profilattico di gastrostomia percutanea (PEG) rispetto alla sonda nasogastrica (SNG) (Salas et al. Calo ponderale a 6 mesi dal termine della radioterapia di -2.5 Kg vs. -1.8 Kg; Silander et al. -8.8 Kg vs. -9.6 Kg) mentre un altro ha evidenziato la superiorità della PEG rispetto al SNG nell'immediato post RT (Corry et al. Calo ponderale a 6 settimane dal termine della radioterapia +1.25 Kg vs. -3.0 Kg,  $p = 0.001$ ).

Uno studio randomizzato pubblicato più di recente su 159 pazienti candidati a trattamento radiante conclude invece sull'utilità dell'integrazione sistematica con supplementi orali in termini di mantenimento del peso corporeo: il calo ponderale mediano alla fine della radioterapia nel gruppo con integrazione è stato infatti di 1.9 Kg [95%CI -2.7 a -1.1] paragonato a -3.5Kg nel gruppo di controllo (differenza mediana di 1.6 kg [95%CI, 0.5-2.7];  $P = 0.006$ ). Inoltre, l'integrazione favorisce in modo significativo l'aumento dell'introito calorico proteico con miglioramento della qualità della vita e migliore tolleranza alle cure ( $p < 0.001$ ), riducendo la necessità di modifica della schedula di trattamento (es. per RT e/o riduzione di dose della terapia sistemica o sospensione definitiva, HR=0.40 [95%CI, 0.18-0.91],  $P = 0.029$ ) (177).

Riguardo il sistematico posizionamento di PEG profilattica in questo setting di pazienti al momento non vi è chiara evidenza di beneficio a fronte dei rischi connessi alla stessa (178).

Ulteriori fattori correlabili al calo ponderale sono quelli condizionanti disfagia post trattamento radiante, studiati prospetticamente da Langendijk et al, in 529 pazienti, sottoposti a radioterapia o chemio-radioterapia curative, allo scopo di poter riconoscere i pazienti a maggior rischio.

Da qui l'evidenza di 5 semplici fattori prognostici (stadio T3-T4, radioterapia al collo bilaterale, perdita di peso precedente all'avvio del trattamento, tumori del rinofaringe, radioterapia accelerata e chemio-radioterapia concomitante) e 3 gruppi di rischio per l'insorgenza di disfagia acuta o tardiva, secondo il seguente punteggio: 0-9 rischio basso (< 10%), 10-18 rischio intermedio (> 10%-30%) e > 18 rischio alto (>30%) (179).

Non vi sono sufficienti evidenze sul tipo di nutrizione enterale e sulla modalità di somministrazione da adottare.

**Limiti:** le evidenze disponibili riguardo all'utilità della valutazione dello stato nutrizionale sono risultate ad alto rischio di bias, poiché nessuno studio è in cieco, alcuni non forniscono chiaramente le procedure di randomizzazione o hanno utilizzato metodi inadeguati. Inoltre, in alcuni studi si nota uno squilibrio tra fattori prognostici al baseline, scarsa compliance e assenza di analisi intention to treat.

**Bilancio beneficio/danno:** In base a quanto sopra riportato, durante i trattamenti lo stato nutrizionale dei pazienti dovrebbe essere valutato in modo oggettivo e soggettivo sulla base di parametri rispettivamente antropometrici/biochimici/prognostici e mediante un questionario validato nel paziente oncologico (NRS-2002, MNA, MST, MUST), in modo da individuare il rischio o la presenza di una malnutrizione moderato-severa, definita come una perdita di peso corporeo > 5% nel mese precedente o > 10% nei 6 mesi precedenti, e/o di disfagia e adottare misure atte a supportare il paziente e a ridurre il più possibile il rischio o l'entità della malnutrizione.

Le evidenze a nostra disposizione consentono di supportare il messaggio di sottoporre sistematicamente il paziente con tumore della testa e del collo a valutazione nutrizionale nella pratica clinica, in quanto questo potrebbe migliorare l'outcome di sopravvivenza globale e di qualità di vita.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabili a trattamento radioterapico o chemio-radioterapico concomitante la valutazione dello stato nutrizionale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (176).	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## 1.11 Follow-up

### *Follow-up dopo terapia primaria*

Le finalità del percorso di follow-up al termine dei trattamenti oncologici sono diverse: la valutazione degli effetti sub-acuti e tardivi dei trattamenti, il percorso di riabilitazione, il ripristino dello stato nutrizionale e delle funzioni deglutorie e fonatorie, il monitoraggio dello stato psicosociale del paziente.

Per quanto attiene la valutazione principale relativa allo stato di malattia, gli esami e le visite sono volte a diagnosticare recidive o secondi tumori ad uno stadio precoce, per istituire, quando possibile, trattamenti che possano massimizzare la sopravvivenza.

La pianificazione del follow-up dovrebbe essere personalizzata secondo:

1. le caratteristiche del singolo individuo
2. la sottosede di malattia
3. le possibilità terapeutiche residue in caso di ripresa di malattia

Infatti, lo scopo del percorso di follow-up potrebbe variare a seconda del tipo di cura già effettuata, della finalità e delle tossicità attese da un eventuale ulteriore trattamento, in rapporto alla terapia eseguita e alle condizioni generali del paziente.

Si suggerisce comunque la pianificazione del follow-up e del piano riabilitativo già al momento della scelta terapeutica nell'ambito della valutazione clinica multidisciplinare, salvo poi modificarne il profilo se dovessero intervenire situazioni che possano alterare la finalità, l'intensità della cura e quindi lo scopo del follow-up stesso.

Definiamo come periodo di follow-up tutta la fase che intercorre dopo il termine dei trattamenti, che consiste in un primo periodo di monitoraggio delle tossicità sub-acute, in un momento di valutazione della risposta ai trattamenti effettuati e in una fase successiva in cui monitorare i sintomi, valutare il recupero funzionale e identificare una eventuale ripresa di malattia.

Alcuni punti fermi relativi al percorso di follow-up sono i seguenti:

- occorre valutare le tossicità acute e subacute delle terapie in modo stretto nelle prime settimane dopo il termine della radio(chemio)terapia, per almeno un mese o fino a regressione delle tossicità acute a grado <2.
- è suggeribile valutare gli effetti del trattamento sulla qualità di vita del paziente possibilmente somministrando o questionari QoL prima dell'avvio delle cure ed eventualmente durante le stesse (ad es. EORTC QoL HN35 o MDASI-HN). La valutazione dei sintomi da parte del paziente può predire gli effetti a lungo termine e anticipare eventuali interventi di riabilitazione.
- occorre programmare periodicamente una valutazione degli effetti collaterali dei trattamenti attraverso i seguenti esami:
  1. studio della funzionalità tiroidea (TSH) in pazienti irradiati al collo o della funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario in irradiazioni della base cranica
  2. valutazione della disfagia con FEES o RX dinamico della deglutizione
  3. esame audiometrico in pazienti che presentino sintomatologia ipoacusica da terapie
  4. studio ecodoppler dei vasi del collo in pazienti a rischio per stenosi carotidee sottoposti a irradiazione.
  5. in caso di pazienti che siano ancora fumatori, si suggerisce l'effettuazione di visita pneumologica in centri specializzati per la disassuefazione da fumo, ±spirometria con diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO); analogamente i pazienti con alcolismo attivo devono essere riferiti a servizi territoriali specifici per la disassuefazione da alcol.

In base all'esito degli esami sarà poi effettuata la programmazione del percorso riabilitativo o delle cure necessarie quando possibili. Nel 2016 sono state pubblicate le linee guida della società americana testa e collo (180) riguardanti i lungo-sopravvissuti. Sono linee guida nella maggior parte dei casi basate sul consenso di esperti (data l'assenza di evidenze solide) effettuate rivedendo sistematicamente la letteratura sull'argomento dal 2004 al 2015. Le raccomandazioni sono molto dettagliate e danno importanti indicazioni riguardo la sorveglianza attiva per la diagnosi precoce di eventuali recidive, lo screening da effettuare in



---

alcuni pazienti a rischio per secondi tumori, la diagnosi ed il trattamento di complicanze a lungo termine dei trattamenti effettuati e sono state anche recepite nell'ambito dei PDTA-AIOCC.

### *Imaging radiologico*

Si consiglia, negli stadi avanzati (III–IV) un controllo radiologico (con TC o RM del distretto cervico-facciale) a documentare gli esiti dei trattamenti effettuati.

La prima valutazione oncologica della risposta al trattamento (chemio)radiante deve avvenire in genere in un range di tempo compreso tra le 10 e 12 settimane dalla fine delle terapie

Il valore predittivo negativo della PET-CT, in carcinomi spinocellulari cN2-cN3, permette di ridurre il numero di interventi chirurgici post CT-RT sui linfonodi del collo.

Successivamente al primo controllo radiologico, in soggetti asintomatici ed in assenza di sospetto clinico non esiste una evidenza chiara sul beneficio nell'effettuazione di esami radiologici periodici per il riscontro precoce di recidiva o di secondo tumore, relativamente al possibile miglior controllo di malattia, tuttavia successivi controlli radiologici (RMN/TC) possono essere programmati a seconda delle terapie già effettuate, della sottosede e del rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile.

La TC torace può essere suggerita annualmente nei soggetti sopra i 50 anni con una storia di fumo >20 pack/years\* per un maggior rischio di secondi tumori polmonari. La TC torace può essere potenzialmente utile anche nei tumori localmente avanzati delle ghiandole salivari, per la possibile metastatizzazione a distanza, che potrebbe beneficiare di un approccio chirurgico se con basso carico di malattia.

*\*(numero di sigarette fumate al giorno/20) X numero di anni da fumatore*

### *Frequenza e durata del follow-up*

La frequenza delle visite non è standardizzata e può essere personalizzata sulla base della sottosede di malattia, finalizzata ad un riconoscimento più precoce di potenziali recidive; anche su questo punto non esistono però evidenze da letteratura, ma ci si basa sul parere di esperti.

Dopo i 5 anni si considera ragionevolmente concluso il follow-up specialistico. È sempre utile mantenere una sorveglianza dei sintomi da parte del Medico di Medicina Generale, con accesso allo specialista di riferimento in caso di comparsa di sintomi o segni di rilievo, ciò vale in modo particolare per i fumatori. Questa condizione non si applica ai pazienti che hanno sofferto di estesioneuroblastoma o di carcinoma delle

ghiandole salivari a basso grado, per cui il follow-up è consigliato sino a 10 anni per il rischio di recidiva tardiva.

#### *Counseling specifico per malattie HPV-correlate*

Poiché i partner di pazienti con neoplasia dell'orofaringe legata ad HPV hanno una incidenza molto bassa (e non dissimile dalla popolazione generale: <10%, 1% HPV-16) di infezione orale HPV, non vi è motivo di indicare modifiche dei comportamenti sessuali dopo la diagnosi oncologica. Similmente, non vi è indicazione alla vaccinazione preventiva del partner. Poiché la diagnosi di neoplasia legata a HPV come infezione a potenziale trasmissione sessuale può alterare l'equilibrio psicosociale del soggetto e del partner, può essere indicata una consulenza psicologica ed una discussione franca sui dati sinora noti e ignoti nelle neoplasie orofaringee HPV-correlate.

Non vi è evidenza di necessità di screening del partner rispetto a neoplasia del distretto cervico facciale (181).

È inoltre importante indirizzare il paziente verso specifici percorsi di disassuefazione dall'alcol e dal fumo in caso si mantengano dopo il trattamento tali fattori di rischio.

#### *Questioni aperte*

Le seguenti tematiche rappresentano ancora dei punti non risolti, su cui sono attivi/auspicabili studi clinici a chiarimento del percorso ideale di follow-up (si veda <http://www.aiom.it/studi-clinici/1,108,1>):

1. necessità o meno di proseguire con imaging radiologico dopo un primo controllo negativo dal termine dei trattamenti;
1. deintensificazione del follow-up loco-regionale nei pazienti con tumore HPV positivo orofaringeo a basso rischio;
2. mantenimento oltre il 5° anno dei controlli sul torace dei casi HPV positivi;
3. follow-up modulato sulla valutazione geriatrica complessiva nei pazienti anziani: maggiore attenzione agli effetti collaterali tardivi e valutazione radiologica modulata sulla base della fattibilità o meno di un trattamento di recupero.

**Good practice statement:**

Procedura	Raccomandazione
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radio(chemio)terapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute e subacute.
Imaging radiologico loco-regionale	Controllo con RM o TC massiccio facciale e collo entro le 10-12 settimane dal termine del trattamento radio(chemio)terapico, in caso di malattia localmente avanzata.  Successivi controlli radiologici da programmare a seconda di terapie già effettuate, sottosede, rischio presunto di ripresa di malattia potenzialmente recuperabile.
TC torace con mdc	Annualmente, se sopra i 50 anni con una storia di fumo (> 20 pack-year), per un maggior rischio di secondi tumori polmonari.
TC-PET	Almeno 12 settimane dalla fine delle terapie in caso di dubbio di persistenza di malattia a livello linfonodale nel collo. Indicazione assoluta se cN2/N3.
Studio degli effetti collaterali delle terapie	Esami ematici di funzionalità tiroidea (se RT su collo) e asse ipotalamo/ipofisario (se RT su base cranio). Valutazione endoscopica della deglutizione. Ecodoppler tronchi sovraortici se RT su collo.
EBV DNA plasmatico quantitativo	Per carcinomi rinofaringei EBV-relati: 1. da 1 a 4 settimane dalla fine delle terapie e nella fase pre-trattamento nel setting curativo 2. annualmente nel follow-up.
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e dall'alcol e l'adozione di stili di vita salutari.
Procedure non raccomandate	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono "sconsigliati": PET, ecografia addominale, ecocardiografia; imaging del sistema nervoso centrale; marcatori ematici.

**Testi oncologici di riferimento**

- De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology (8<sup>th</sup> edition). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008
- Perez CA, Brady LW, Halperin EC et al, editors. Principles and practice of radiation oncology (4<sup>th</sup> edition). Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2004.
- Bernier J, editor. Head and Neck cancer: multimodality management. Springer Science+Business Media LLC, 2011.
- Licitra L, Olmi P, editors. Tumori della Testa e del Collo. Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo. Springer Verlag, 2011.

**Linee guida di riferimento disponibili on-line**

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers. Disponibili all'indirizzo <http://www.nccn.org/professionals/physician>.
- National Cancer Institute (NCI). Physician Data Query (PDQ). Disponibile all'indirizzo <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment>.
- Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale per i tumori di testa e collo. Disponibili all'indirizzo [www.aiocc.it](http://www.aiocc.it)
- La diagnostica per immagini – Linee Guida Nazionali di riferimento (SIRM). Disponibili all'indirizzo [www.sirm.org](http://www.sirm.org)
- Linee Guida/Raccomandazioni Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO): [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it)

**Bibliografia**

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global cancer observatory. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures, report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev.* 2016;40(1 Suppl 2):1-120.
3. Charbotel B, Fervers B, Droz JP. Occupational exposures in rare cancers: A critical review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 May;90(2):99-134.
4. Cyprian FS, Al-Farsi HF, Vranic S et al. Epstein-Barr Virus and Human Papillomaviruses Interactions and their role in the Initiation of Epithelial-Mesenchymal transition and cancer progression. *Front Oncol* 2018;8:111.
5. Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44:169-85.
6. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:777-89.
7. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R et al. Case-control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356:1944-56.
8. Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:709-20.
9. Gillison ML, D'Souza G, Wezra W et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:407-20.
10. De Flora S, La Maestra S. Epidemiology of cancers of infectious origin and prevention strategies. *J Prev Med Hyg.* 2015;56(1):E15-20.
11. Kutler D, Auerbach AD, Satagopan J et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:106-12.
12. Powles T, Powles J, Nelson M et al. Head and neck cancer in patients with human immunodeficiency virus-1 infection: incidence, outcome and association with Epstein-Barr virus. *J Laryngol Otol.* 2004;118:207-12.
13. Purgina B, Pantanowitz L, Seethala RR. A review of carcinomas arising in the head and neck region in HIV-positive patients. *Patholog Res Int.* 2011;2011:469150.
14. Siddiqui F, Gwede CK. Head and neck cancer in the elderly population. *Semin Radiat Oncol.* 2012;22:321-33.
15. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer.* 2015;51(15):2130-43.
16. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol.* 2002;161:1051-60.
17. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998;34:270-5.
18. Braakhuis BJ, Tabor MP, Leemans CR et al. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck.* 2002;24:198-206.
19. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003;63:1727-30.
20. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumors (4<sup>th</sup> edition). Lyon, France: IARC, 2017.

21. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg.* 1986; 152(4):345-50.
22. D’Cruz AK, Vaish R, Kapre N et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:521-9.
23. Huang S, Hwang D, Lockwood G et al. Predictive value of tumor thickness for cervical metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115:1489-97.
24. Robbins KT. Classification of neck dissection: current concepts and future considerations. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998;31:639-55.
25. Robbins KT, Clayman G, Levine PA et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:751-8.
26. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C; International Union Against Cancer (UICC) editors. *TNM – Classification of malignant tumours (8<sup>th</sup> edition).* New York, USA: Wiley Blackwell, 2016.
27. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:122-37.
28. Würdemann N, Steffen Wagner S, Sharma S, et al. Prognostic Impact of AJCC/UICC 8th Edition New Staging Rules in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol.* 2017;7:129.
29. Huang S, O’Sullivan B. Overview of the 8<sup>th</sup> edition TNM classification for head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18:40.
30. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). *J Clin Oncol.* 2022;40(2):138-49.
31. Vandecaveye V, De Keyzer F, Nuyts S et al. Detection of head and neck squamous cell carcinoma with diffusion weighted MRI after (chemo)radiotherapy: correlation between radiologic and histopathologic findings. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:960–71.
32. Vandecaveye V, Dirix P, De Keyzer F et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging early after chemoradiotherapy to monitor treatment response in head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1098–107.
33. Ong SC, Schöder H, Lee NY et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med.* 2008;49:532-40.
34. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E et al. Results of a prospective study of positron emission tomography 85ague85ed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck.* 2011;33:1675-82.
35. Liu HY, Milne R, Lock G et al. Utility of a repeat PET/CT scan in HPV-associated Oropharyngeal Cancer following incomplete nodal response from (chemo)radiotherapy. *Oral Oncol.* 2019 Jan;88:153-159.
36. Goodwin WJ Jr Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
37. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC et al. PET-CT Surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:1444-54.
38. Huang S, Perez-Ordóñez B, Liu FF et al. Atypical clinical behavior of p16-confirmed HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):276-83.
39. Van den Wyngaert T, Helsen N, Carp L et al. Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Head-and-Neck Squamous Cell Cancer: The ECLYPS Study. *J Clin Oncol.* 2017;35(30):3458-64.
40. Gupta T, Master Z, Kannan S et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(11):2083-95.
41. Cosway B, Drinnan M, Paleri V. Narrow band imaging for the diagnosis of head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Head Neck.* 2016;38:E2358-67.
42. Garofolo S, Piazza C, Del Bon F et al. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015;124:294-8.
43. Piazza C, Del Bon F, Paderno A et al. The diagnostic value of narrow band imaging in different oral and oropharyngeal subsites. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:3347-53.
44. Greco A, Orlandi E, Mirabile A et al. Italian version of the M.D. Anderson Symptom Inventory—Head and Neck Module: linguistic validation. *Support Care Cancer.* 2015;23:3465-72.
45. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3365-73.
46. Gillison M. HPV and its effect on head and neck cancer prognosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010;8:680-2.



47. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, et al. TP53 mutations and survival in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2007;357(25):2552-61.
48. Bentzen SM, Atasoy BM, Daley FM et al. Epidermal growth factor receptor expression in pretreatment biopsies from head and neck squamous cell carcinoma as a predictive factor for a benefit from accelerated radiation therapy in a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5560-7.
49. Ang KK, Berkey BA, Tu X et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res.* 2002;62:7350-6.
50. Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(45):74362-74379.
51. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2102-11.
52. Findlay M, White K, Stapleton N et al. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis. *Clin Nutr.* 2021;40(4):1711-1718.
53. Vatca M, Lucas JT, Laudadio J et al. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral Oncol.* 2014;50(9):869-76.
54. Alfieri S, Ripamonti CI, Marcegaglia S et al. Temporal course and predictive factors of analgesic opioid requirement for chemoradiation-induced oral mucositis in oropharyngeal cancer. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1521-7.
55. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1349-59.
56. Perri F, Ionna F, Muto P et al. Genetics and management of locally advanced carcinomas of the head and neck: role of altered fractionation radiotherapy. *Future Sci OA.* 2018;5(1):FSO347.
57. Pedicini P, Nappi A, Strigari L et al. Correlation between EGFR expression and accelerated proliferation during radiotherapy of head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 2012;7:143.
58. Duncan W, MacDougall RH, Kerr GR, Dowing D. Adverse effect of treatment gaps in the outcome of radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol.* 1996;41:203-7.
59. Robertson C, Robertson AG, Hendry JH et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:319-29.
60. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA et al. Survival impact of increasing time to treatment initiation for patients with head and neck cancer in the United States. *J Clin Oncol.* 2016;34:169-78.
61. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomized trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4-14.
62. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumor site. *Radiother Oncol.* 2011;100:33-40.
63. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:147-66.
64. Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:100-6.
65. Schindler A, Denaro N, Russi EG et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:372-84.
66. Pessi MA, Necchi A, Bossi P et al. Nausea and vomiting during the first 3 intercycle periods in chemo-I cancer patients receiving moderately/highly emetogenic therapy. *Tumori.* 2015;101:692-6.
67. Mirabile A, Numico G, Russi EG et al. Sepsis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;95:191-213.
68. Russi EG, Moretto F, Rampino M et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:167-82.
69. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F et al. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:131-42.
70. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B et al. Importance of radiation oncologist experience among patients with head-and-neck cancer treated with intensity-modulated radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2016;34:684-90.
71. Bahig H, Fortin B, Alizadeh M et al. Predictive factors of survival and treatment tolerance in older patients treated with chemotherapy and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51:521-8.
72. Chang PH, Yeh KY, Huang JS, Chen EY, Yang SW, Wang CH. Chemoradiotherapy in elderly patients with advanced head and neck cancer under intensive nutritional support. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;11(3):228-35.

73. Szturcz P, Wouters K, Kiyota N et al. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:86.
74. Szturcz P, Cristina V, Herrera Gómez RG et al. Cisplatin Eligibility Issues and Alternative Regimens in Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer: Recommendations for Clinical Practice. *Front Oncol.* 2019;9:464.
75. Chan AT, Leung SF, Ngan RK et al. Overall survival after concurrent cisplatin-radiotherapy compared with radiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(7):536-9.
76. Kiyota N, Tahara M, Fujii H et al. Phase II/III trial of post-operative chemoradiotherapy comparing 3-weekly cisplatin with weekly cisplatin in high-risk patients with squamous cell carcinoma of head and neck (JCOG1008). *J Clin Oncol* 38:2020(suppl; abstr 6502).
77. Noronha V, Joshi A, Patil VM et al. Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1064-72.
78. Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol.* 2016;118(2):244-50.
79. Liang HU, Xia WX, Lv X et al. Concurrent chemoradiotherapy with 3-weekly versus weekly cisplatin in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3 multicentre randomised controlled trial (ChiCTR-TRC-12001979). *J Clin Oncol.* 2017;35 Suppl15:Abstract 6006.
80. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly cisplatin plus radiation for postoperative head and neck cancer (JCOG1008): A multicenter, noninferiority, phase II/III randomized controlled trial. Available from: [ascopubs.org/journal/jco](https://ascopubs.org/journal/jco) on March 1, 2022; DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01293>.
81. Bourhis J, Overgaard J, Audry H et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet.* 2006;368:843-54.
82. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J et al; MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1221-37.
83. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: an adjusted indirect comparison meta-analysis. *Head Neck.* 2015;37:670-6.
84. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the radiation therapy oncology group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858-3867.
85. Gillison ML, Trotti AM, Harris J et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a 87ague87ed8787, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10166):40-50.
86. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9388):933-40.
87. Mehanna H, Robinson M, Hartley A et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label 87ague87ed8787 controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10166):51-60.
88. Tao Y, Auperin A, Sire C et al. Improved outcome by adding concurrent chemotherapy to cetuximab and radiotherapy for locally advanced head and neck carcinomas: results of the GORTEC 2007-01 Phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2017762518.
89. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010 Jul 1;363(1):24-35.
90. Magrini SM, Buglione M, Corvò R et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:427-35.
91. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-78.
92. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol.* 2010;11:21-8.
93. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with  $\geq 25\%$  tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2019;107:142-52.
94. Saraswathula A, Chen MM, Colevas AD, Divi V. Assessing Care Value for Older Patients Receiving Radiotherapy With or Without Cisplatin or Cetuximab for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145(12):1160-7.



95. Zhao Y, Liu W, Sun M et al. Impact of age on the overall survival benefits of anti-EGFR-containing regimens in head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:39-46.
96. Rosenthal DI, Harari PM, Giralt J et al. Association of human papillomavirus and p16 status with outcomes in the IMCL-9815 Phase III registration trial for patients with locoregionally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2016;34:1300-8.
97. Bonner J, Giralt J, Harari P et al: Cetuximab and radiotherapy in laryngeal preservation for cancers of the larynx and hypopharynx: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(9): 842-9.
98. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Apr;22(4):450-62.
99. Siu LL, Waldron JN, Chen BE et al. Effect of standard radiotherapy with cisplatin vs accelerated radiotherapy with panitumumab in locoregionally advanced squamous cell head and neck carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016. Doi: 10.1001/jamaoncol.2017;3(2):220-6.
100. Mesia R, Henke M, Fortin A et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a 88ague88ed8888, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:208-20.
101. Giralt J, Trigo J, Nuyts S et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a 88ague88ed8888, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:221-32.
102. Burtness B, Haddad RI, Dini J, et al. Afatinib vs placebo as adjuvant therapy after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1170-80.
103. Harrington K, Temam S, Mehanna H et al. Postoperative adjuvant lapatinib and concurrent chemoradiotherapy followed by maintenance lapatinib monotherapy in high-risk patients with resected squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol.* 2015;33:4202-9.
104. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Mita et al. Quantitative survival impact of composite treatment delays in head and neck cancer. *Cancer.* 2018 Aug 1;124(15):3154-62.
105. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer.* 2017;123(24):4841-50.
106. Harris JP, Chen M, Orosco RK et al. Association of Survival With Shorter Time to Radiation Therapy After Surgery for US Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(4):349-59.
107. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al.; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.
108. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al.; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
109. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:1198-205.
110. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005;27:843-50.
111. Zumsteg ZS, Luu M, Kim S et al. Quantitative lymph node burden as a 'very-high-risk' factor identifying head and neck cancer patients benefiting from postoperative chemoradiation. *Ann Oncol.* 2019 Jun 5. Doi: 10.1093/annonc/mdz172. 2019;30(1):76-84.
112. Fietkau R, Lautenschlager C, Sauer R et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high risk SCCA of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006;24 Suppl18:Abstract 5507.
113. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al.; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2854-60.
114. Benasso M. Induction chemotherapy for squamous cell head and neck cancer: a never-ending story? *Oral Oncol.* 2013;49:747-52.
115. Budach W, Bölke E, Kammers K et al. Induction chemotherapy followed by concurrent radio-chemotherapy versus concurrent radio-chemotherapy alone as treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): A meta-analysis of randomized trials. *Radiother Oncol.* 2016;118:238-43.

116. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol.* 2014;25:216-25.
117. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a 89ague89ed8989 phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:257-64.
118. Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2735-43.
119. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 2017;28:2206-12.
120. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D et al. Induction chemotherapy followed by cetuximab-radiotherapy is not superior to concurrent chemo-radiotherapy for head and neck carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 17;JCO2017762591.
121. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Gross Fisher S, Hong WK et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90.
122. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12(8):1592-9.
123. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88:890-9.
124. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091-8.
125. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long term results of RTOG 91-11: a comparison of three non surgical treatment strategies to preserve the larynx in locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:845-52.
126. Lefebvre J, Rolland F, Tessler M et al. Phase III randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:142-52.
127. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C, Menis J et al. Long term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *Eur J Cancer.* 2016;65:109-12.
128. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:498-506.
129. Janoray J, Pointreau Y, Garaud P et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin, 5-fluorouracil, ± docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst.* 2015;108.
130. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol.* 2009;20:921-7.
131. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or biotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853-9.
132. Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy—final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II. *Ann of Oncol.* 2018;9:2105-14.
133. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ et al. A multi-institutional comparison of SBRT and IMRT for definitive reirradiation of recurrent or second primary head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):595-605.
134. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Refining patient selection for reirradiation of head and neck squamous carcinoma in the IMRT era: a multi-institution cohort study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):586-594.
135. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Volume, dose, and fractionation considerations for IMRT-based reirradiation in head and neck cancer: a multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):606-617.
136. Tanvetyanon T, Padhya T, McCaffrey J, et al. Prognostic factors for survival after salvage reirradiation of head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(12):1983-91
137. De Crevoisier R, Bourhis J, Domenge C et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:3556-62.
138. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer – Disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:399-409.
139. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:1292-8.

140. Janot F, De Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5518-23.
141. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. RTOG 96-10: reirradiation with concurrent hydroxyurea and 5-fluorouracil in patients with squamous cell cancer of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:1299-304.
142. Tortochaux J, Tao Y, Tournay E, et al. Randomized phase III trial (GORTEC 98-03) comparing re-irradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma, treated with a palliative intent. *Radiother Oncol.* 2011;100:70-5.
143. Jiang C, Shi R, Sun Y. Study of inferior turbinate reconstruction with Medpor for the treatment of empty nose syndrome. *Laryngoscope* 2013;123(5):1106-11.
144. McBride SM, Busse PM, Clark JR, et al. Long-term survival after distant metastasis in patients with oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2014;50(3):208-12.
145. Vermorken J, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;339:1116-27.
146. Mesía R, Rivera F, Kawecki A, Rottey S, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1967-73.
147. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study *Lancet.* 2019;394(10212):1915-28.
148. Bossi P, Miceli R, Locati LD, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2017;28(11):2820-6.
149. Guigay J, Auperin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4):463-475.
150. Argiris A, Harrington K, Tehara M et al. Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651. *Ann Oncol* 2021;32 Suppl\_5:s1283-s1346.
151. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med.* 2016;375:1856-67.
152. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol.* 2018;81:45-51.
153. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019 Jan 12;393(10167):156-167.
154. Siu LL, Even C, Mesía R et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):195-203.
155. Ferris RL, R Haddad R, Even C et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol.* 2020;31(7):942-50.
156. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1-12.
157. Basch E, Pugh SL, Dueck AC et al. Feasibility of Patient Reporting of Symptomatic Adverse Events via the Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) in a Chemoradiotherapy Cooperative Group Multicenter Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):409-18.
158. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju244.
159. Ojo B, Genden EM, Teng MS et al. A systematic review of head and neck cancer quality of life assessment instruments. *Oral Oncol.* 2012;48:923-37.
160. Rogers SN, Semple C, Babb M, Humphris G. Quality of life considerations in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:S49-52.

161. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol.* 2008;19:142-9.
162. Bölke E, Gerber PA, Lammering G et al. Development and management of severe cutaneous side effects in head-and-neck cancer patients during concurrent radiotherapy and cetuximab. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:105-10.
163. Russi E, Merlano M, Comino A, Numico G. Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlteRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. (*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:864-872). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:638-9.
164. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:2636-43.
165. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr.* 2021 May;40(5):2898-2913.
166. Elad S, Cheng K, Lalla R, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423–31.
167. Machtay M, Moughan J, Trotti A et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26:3582-9.
168. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM et al. Dose, volume and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:577-87.
169. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:660-9.
170. Gupta T, Agarwal J, Jain S et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104:343-8.
171. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid sparing intensity-modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:127-36.
172. Mayo C, Martel MK, Marks LB et al. Radiation dose-volume effects of optic nerves and chiasm. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76:S28-35.
173. Koyfman SA, Adelstein DJ. Enteral feeding tubes in patients undergoing definitive chemoradiation therapy for head-and-neck cancer: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:581-9.
174. Capuano G, Gentile PC, Bianciardi F et al. Prevalence and influence of malnutrition on quality of life and performance status in patients with locally advanced head and neck cancer before treatment. *Support Care Cancer.* 2010 Apr;18(4):433-7.
175. Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ et al. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(9):910-4.
176. Langius JA, Zandbergen MC, Eerenstein SE et al. Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review. *Clin Nutr.* 2013;32(5):671-8.
177. Cereda E, Cappello S, Colombo S et al. Nutritional counselling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;126(1):81-8.
178. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(3):365-74.
179. Langendijk JA, Doornaert P, Rietveld DH et al. A predictive model for swallowing dysfunction after curative radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol.* 2009;90(2):189-95.
180. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL et al. American Cancer Society head and neck cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:203-39.
181. Reich M, Licitra L, Vermorken JB et al. Best practice guidelines in the psychosocial management of HPV-related head and neck cancer: recommendations from the European Head and Neck Cancer Society's Make Sense Campaign. *Ann Oncol.* 2016;27:1848-54.

## 2. Carcinoma della rinofaringe

### Figure

#### CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

##### INQUADRAMENTO CLINICO E STADIAZIONE

- Visita clinica con fibroscopia e biopsia (ricerca di EBV DNA nelle forme indifferenziate e non cheratinizzanti)
- Esame audiometrico e impedenzometrico basale
- Valutazione stato generale e nutrizionale
- Dissuasione da alcol e fumo
- OPT e valutazione odontoiatrica + eventuale bonifica dentaria

##### Stadiazione locale con:

- RM (Prima scelta) +/-TC per studio base cranio
- ETG collo

##### Stadiazione a distanza con:

- PET/TC (in alternativa, TC Total Body e Scintigrafia ossea)
- EBV-DNA plasmatico



## CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

### TNM 8° EDIZIONE

**T1:** Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale senza estensione parafaringea.  
**T2:** Tumore con estensione allo spazio parafaringeo e/o infiltrazione del muscolo pterigoide mediale, laterale o dei muscoli paravertebrali.  
**T3:** Tumore che interessa strutture ossee della base cranica, le vertebre cervicali, le strutture pterigoidee e/o i seni paranasali.  
**T4:** Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita, della ghiandola parotide e/o infiltrazione oltre la superficie laterale del muscolo pterigoideo laterale

**N0:** assenza di metastasi linfonodali  
**N1:** metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni  $\leq$  a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea  
**N2:** metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni  $\leq$  a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea  
**N3:** metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni  $>$  6 cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico

#### Stadiazione

Stadio I: T1 N0  
 Stadio II: T1 N1; T2 N0-1  
 Stadio III: T1-2 N2, T3 N0-2  
 Stadio IVA: T4 N0-2  
 Stadio IVB: ogni T, N3  
 Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1

## CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

### TNM 8° EDIZIONE

**T1:** Tumore limitato al rinofaringe o che si estende all'orofaringe e/o alla cavità nasale senza estensione para-faringea.

**T2:** Tumore con estensione allo spazio para-faringeo e/o infiltrazione del muscolo pterigoide mediale, laterale o dei muscoli paravertebrali.

**T3:** Tumore che interessa strutture ossee della base cranica, le vertebre cervicali, le strutture pterigoidee e/o i seni paranasali.

**T4:** Tumore con estensione intracranica e/o interessamento dei nervi cranici, dell'ipofaringe, dell'orbita, della ghiandola parotide e/o infiltrazione oltre la superficie laterale del muscolo pterigoideo laterale

**N0:** assenza di metastasi linfonodali

**N1:** metastasi linfonodali monolaterali, nei linfonodi cervicali e/o metastasi monolaterali o bilaterali nei linfonodi retrofaringei, di dimensioni  $\leq$  a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea

**N2:** metastasi linfonodali bilaterali nei linfonodi cervicali, di dimensioni  $\leq$  a 6 cm e al di sopra del bordo caudale della cartilagine cricoidea

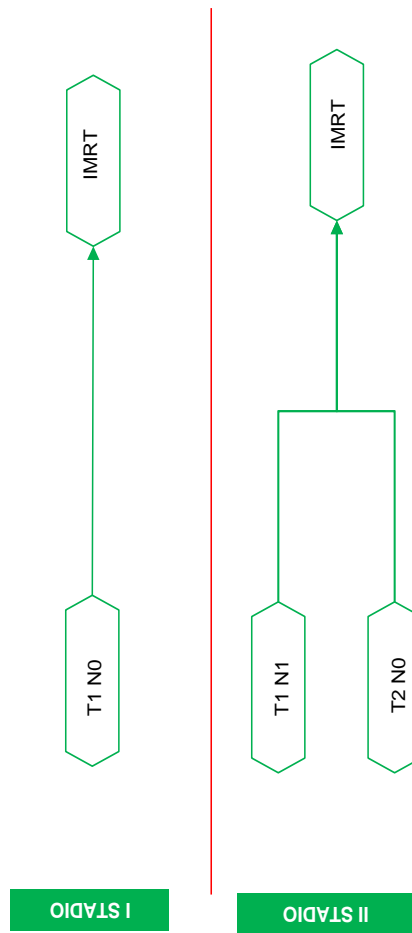
**N3:** metastasi ai linfonodi cervicali di dimensioni  $>$  6 cm e/o estensione sotto il bordo della cartilagine cricoidea

N patologico corrisponde ad N clinico

#### Stadiazione

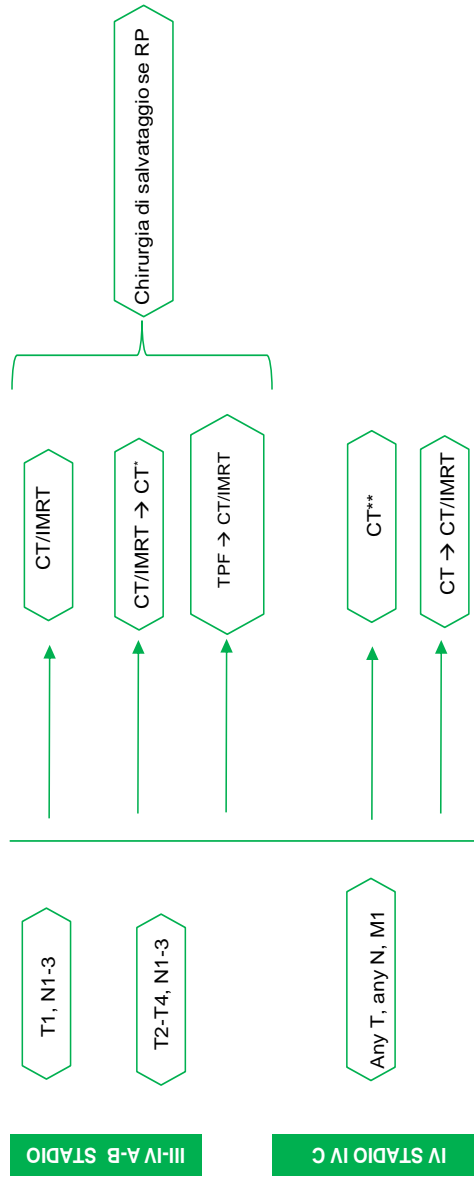
Stadio I:	T1 N0
Stadio II:	T1 N1; T2 N0-1
Stadio III:	T1-2 N2, T3 N0-2
Stadio IVA:	T4 N0-2
Stadio IVB:	ogni T, N3
Stadio IVC:	ogni T, ogni N, M1

CARCINOMI DELLA RINOFARINGE





**CARCINOMI DELLA RINOFARINGE**



\*\*platinum-based (CDDP+Gem, se prima linea)

## CARCINOMI DELLA RINOFARINGE

### FOLLOW-UP

Ogni 3-4 mesi i primi 2 anni; ogni 6 mesi il 3 e 4 anno e poi annuale fino al 5°

**valutazione risposta al trattamento CT/RT (3° mese):**

- Visita clinica con fibroscopia,
- TC e/o RM (l scelta) a 3 mesi dalla fine del trattamento loco - regionale; da ripetere in relazione alle criticità cliniche
- PET/TC in casi dubbi; se lesioni residue sospette, ETG Collo
- negli stadi III-IV PET/TC al 12-24° mese
- Controllo annuale funzionalità tiroidea
- Determinazione plasmatica EBV-DNA a 1 settimana dalla fine della CT/RT e a 6, 12, 24, 36 mesi dal termine del trattamento (dati su popolazione asiatica; opzionale su caucasici)

## 2.1 Introduzione

Il carcinoma della rinofaringe è una forma peculiare di tumore del distretto cervico-facciale dal punto di vista epidemiologico, eziologico e clinico che presenta una bassa incidenza in Europa, seppure con variazioni tra nord e sud (incidenza più elevata nel bacino Mediterraneo) (1-2). Nonostante, in generale, la sua insorgenza non sembri correlare con i tipici fattori di rischio (etilismo e tabagismo), vi è una recente evidenza preclinica a favore del fumo di sigaretta quale cofattore nella riattivazione di EBV e dei processi cellulari che portano poi allo sviluppo del tumore.

Il carcinoma della rinofaringe è una malattia caratterizzata da una marcata tendenza alla progressione locale (parafaringea, fosse nasali, base cranica), regionale (linfonodale cervicale) e a distanza (metastasi ematogene prevalentemente allo scheletro, al fegato, linfonodi extraregionali e al polmone). L'esordio clinico è generalmente caratterizzato dai tipici sintomi locali (ipoacusia, ostruzione nasale, deficit dei nervi cranici), oppure dalla comparsa di adenopatie al collo, frequentemente bilaterali ai livelli posteriori (2b e 5). L'ipoacusia monolaterale da ostruzione dell'ostio della tuba di Eustachio è molto spesso il primo e a lungo misconosciuto sintomo.

Dal punto di vista istopatologico si comprendono nella definizione "carcinoma della rinofaringe" solo le forme derivanti dall'epitelio colonnare ciliato di tipo respiratorio, si tratta di una forma comunque spinocellulare con gradi variabili di produzione di cheratina e quindi di differenziazione. La classificazione WHO più recente prevede i seguenti tre tipi istologici: carcinoma non cheratinizzante (differenziato o indifferenziato), carcinoma spinocellulare cheratinizzante, carcinoma spinocellulare basaloide (3).

I fattori prognostici principali sono lo stadio di N e di T e l'istopatologia (prognosi migliore per gli stadi iniziali e per le forme non cheratinizzanti).

## 2.2 Inquadramento clinico del paziente e stadiazione

Per valutare adeguatamente l'estensione loco-regionale di malattia è indispensabile avere l'esito di una visita specialistica ORL con fibroendoscopia, nonché di una RM (o di una TC) recenti che studino adeguatamente sia la base cranica sia tutto il collo. La RM è provvista di maggior potere di risoluzione del contrasto,

soprattutto a livello dei tessuti molli, ma la TC potrebbe visualizzare meglio l'eventuale coinvolgimento macroscopico di strutture ossee; i due esami sono pertanto complementari. Tuttavia, a parte casi selezionati, non è indispensabile prescriverli entrambi, considerando comunque la RM come l'esame di prima scelta. Lo studio dei linfonodi del collo può essere utilmente integrato con l'ecografia. La TC-PET-FDG può fornire ulteriori informazioni sull'estensione loco-regionale di malattia, oltre a rappresentare l'esame con migliore sensibilità diagnostica per la stadiazione a distanza (vedi parte generale) (4).

La presenza del virus nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altri istotipi tumorali (es. sarcomi e linfomi). Inoltre la valutazione del numero di copie del virus (EBV DNA quantitativo) nel plasma rappresenta un indicatore prognostico importante (5-8). La PCR quantitativa, anche se condotta in laboratori altamente qualificati, può presentare un'ampia variabilità nei risultati. Pertanto, l'utilizzo di standard di calibrazione potrebbe aiutare a ridurre tale variabilità.

Un recente studio prospettico ha valutato l'utilità dell'EBV-DNA quale test di screening in 20.000 soggetti asintomatici (9) dimostrando alta specificità e sensibilità oltre alla possibilità di identificare la neoplasia rinofaringea in stadio più precoce rispetto ai dati storici, con migliori risultati in termini di sopravvivenza libera da progressione. In considerazione del rapporto costo/beneficio, questa modalità di screening si propone soltanto per i paesi in cui la neoplasia rinofaringea ha elevata incidenza (paesi asiatici).

### **2.3 Indicazioni terapeutiche generali**

La radioterapia è tradizionalmente il trattamento elettivo per i carcinomi della rinofaringe, avendo essa potenzialità curative in tutti gli stadi di malattia non metastatici. È fortemente suggerito il ricorso a IMRT non solo per la riduzione della tossicità tardiva, ma anche per il potenziale miglioramento dei risultati oncologici (10-15).

La chirurgia, oltre che particolarmente complessa in tal sede, non è mai il trattamento di prima scelta, se non per forme istologiche poco radio-responsive (16).

### ***2.3.1 Trattamento degli stadi I e II***

Nel I stadio è indicato il solo trattamento radiante.

Nello stadio II è stato concluso un unico studio randomizzato che ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza globale della chemio-radioterapia rispetto alla sola RT (17). Lo studio ha utilizzato la vecchia classificazione TNM (VII edizione) e inoltre ha utilizzato una tecnica RT 2D.

Una successiva metanalisi di undici studi (10 retrospettivi e 1 randomizzato) che hanno incluso pazienti in stadio II (2138 casi) ha concluso che la sola IMRT ha efficacia simile alla chemio-radioterapia con modalità 2D ma con un più favorevole profilo di tossicità (18). Il limite maggiore di questa metanalisi è la natura prevalentemente retrospettiva della stessa.

### ***2.3.2 Trattamento degli stadi III-IV A, B***

Negli stadi III e IV A/B la chemioterapia viene sempre utilizzata in concomitanza al trattamento radiante ma anche somministrata prima o dopo il completamento dello stesso.

Il trattamento farmacologico concomitante consigliato è il cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane (19). Questa evidenza è sostenuta da diversi studi randomizzati raccolti in quattro meta-analisi (20-23), che hanno confermato l'utilità dell'approccio chemio-radiante nei casi localmente avanzati, con un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da eventi, maggior controllo loco regionale e a distanza, e un guadagno in termini assoluti di sopravvivenza a 5 anni. Riguardo la schedula di somministrazione del cisplatino concomitante, uno studio di non inferiorità recentemente pubblicato in Xia 2021 ha confrontato il cisplatino settimanale alla dose di 40 mg/mq x 6 settimane (identificato come braccio standard) con 2 cicli di cisplatino 100 mg/mq trisettimanale in 526 pazienti in stadio III-IVB. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità sia in termini di PFS che di OS delle due schedule di trattamento rilevando un profilo di tossicità più favorevole in termini di leucopenia e piastrinopenia nel braccio che prevedeva due soli cicli di cisplatino trisettimanale. Un limite dello studio è il follow-up di soli 24 mesi (24).

Un altro studio cinese randomizzato di non inferiorità che ha comparato cisplatino e radioterapia a nedaplatino e radioterapia ha evidenziato risultati sovrapponibili a fronte di una minore tossicità di grado G3

e 4 a favore del braccio di trattamento concomitante con nedaplatino (25). Il nedaplatino non è tuttavia un farmaco disponibile in Europa.

Riguardo il trattamento chemioterapico di induzione o adiuvante, sempre la meta-analisi di Blanchard 2015 (22) mostrava un vantaggio per la chemio-radioterapia concomitante seguita da chemioterapia adiuvante rispetto alla sola chemio-radioterapia, mentre non rilevava evidenza chiara che la chemioterapia di induzione raggiungesse alcun beneficio di sopravvivenza quando confrontata con il trattamento concomitante chemio-radioterapico. Una metanalisi più recente, comprendente anche gli ultimi studi randomizzati pubblicati, ha invece evidenziato un beneficio sia in sopravvivenza globale che in sopravvivenza libera da progressione del trattamento chemioterapico di induzione nella malattia localmente avanzata (HR per OS, 0.680; 95% CI, 0.511–0.905;  $p = .001$ ; HR per PFS, 0.657; 95% CI, 0.568–0.760;  $p < .001$ ) (26). Poiché il trattamento di induzione è gravato da maggiori tossicità acute complessivamente, la scelta del paziente da sottoporre a tale strategia va valutata anche sulla scorta della tollerabilità.

Al congresso ASCO 2021 sono stati presentati due studi di fase 3 randomizzati che hanno previsto l'utilizzo della capecitabina adiuvante nel carcinoma del rinofaringe trattato con chemio radioterapia concomitante.

Il primo studio prevedeva l'utilizzo di capecitabina metronomica, alla dose di 650 mg/mq due volte al giorno continuativamente per un anno, in 406 pazienti con carcinoma del rinofaringe stadio III-IVA (esclusi T3-4, N0 e T3N1 secondo TNM VIII ed.) dopo cisplatino e radioterapia concomitante (IMRT).

Lo studio ha mostrato un vantaggio a favore del braccio di pazienti trattati con capecitabina metronomica adiuvante in termini di sopravvivenza libera da ricaduta, sia locale sia a distanza, obiettivo primario dello studio (HR 0.50; 95% CI 0.32-0.79) (27).

Il secondo studio prevedeva l'utilizzo di capecitabina con schedula classica, alla dose di 1000 mg/mq due volte al giorno per 14 giorni ogni 21 giorni per 8 cicli, in 180 pazienti con carcinoma del rinofaringe stadio III-IVB (secondo TNM VII ed.) dopo cisplatino e radioterapia concomitante (IMRT).

Lo studio ha mostrato risultati simili al precedente, con un vantaggio a favore del braccio di pazienti trattati con capecitabina adiuvante in termini di sopravvivenza libera da ricaduta, sia locale sia a distanza, obiettivo primario dello studio (HR 0.52; 95% CI 0.29-0.97) (28).

Si pone quindi il problema del corretto timing per l'aggiunta della chemioterapia rispetto al trattamento CT/RT (adiuvante o di induzione) in relazione all'obiettivo della cura ed al profilo di rischio del singolo caso (vedi anche quesito PICO dedicato per la determinazione della forza della raccomandazione).

**GRADE Quesito 16: Nei pazienti con carcinoma nasofaringeo in stadio localmente avanzato III e IVA/B è appropriato un trattamento chemioterapico di induzione prima del trattamento concomitante chemioradioterapico?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti con tumore del rinofaringe stadio III-IV A-B la chemioterapia di induzione seguita da chemio-radioterapia **può essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chemio-radioterapia.

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:** Dopo l'update della metanalisi su dati individuali del MAC-NPC che sanciva la superiorità del trattamento chemioradioterapico concomitante (22) successive metanalisi (alcune basate su dati individuali) hanno provato ad esplorare l'utilità della chemioterapia somministrata prima (induzione) o dopo (adiuvante) il trattamento chemioradioterapico concomitante nel carcinoma della rinofaringe in stadio localmente avanzato.

Tra le piu' recenti la network metanalisi su dati individuali di Ribassin-Majed pubblicata nel 2017 che ha analizzato 50 studi per un totale di 5.144 pazienti. Da tale metanalisi emerge che, rispetto al trattamento radiante esclusivo, i trattamenti con la maggior probabilità di avere un effetto positivo sulla sopravvivenza globale erano la chemio-radioterapia concomitante seguita dalla chemioterapia adiuvante, la chemio-radioterapia concomitante esclusiva e la chemioterapia di induzione seguita dalla chemio-radioterapia con hazard ratio rispettivamente di 0.65 (0.56 to 0.75), 0.77 (0.64 to 0.92), and 0.81 (0.63 to 1.04). L'aggiunta del trattamento chemioterapico adiuvante al trattamento CT/RT aveva la maggior probabilità di avere un effetto sulla sopravvivenza libera da progressione e sul controllo loco-regionale rispetto alla chemio-radioterapia. mentre il miglior controllo a distanza (sopravvivenza libera da metastasi) si otteneva con la chemioterapia di induzione seguita dal trattamento concomitante. Poiché però i limiti di confidenza degli HR di entrambe le opzioni (adiuvante e induzione) e di trattamento concomitante esclusivo si sovrapponevano, nessuno dei risultati risultava statisticamente significativo (29).

Una seconda network metanalisi You 2017 su 7940 pazienti trattati nell'ambito di 27 studi pubblicati fino al 2017 concludeva che la terapia di induzione seguita da CT/RT risultava piu' efficace in termini di sopravvivenza globale, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza libera da metastasi a distanza quando la RT impiegata era la IMRT (eseguita su 1778 casi negli studi analizzati) rispetto a CT/RT seguita da CT adiuvante o CT/RT esclusiva. Al contrario CT/RT seguita da CT adiuvante risultava migliore in termini di sopravvivenza libera da ricaduta loco-regionale (30).

Nel 2018 una ulteriore network metanalisi (31) su 12 trials e 3248 pazienti ha dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia di induzione migliorava la sopravvivenza globale (HR, 0.69; 95% CI 0.51-0.92), la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (HR, 0.58; 95% CI, 0.44-0.78) e la sopravvivenza libera da

ricidiva locoregionale (HR, 0.67; 95% CI, 0.47–0.98) rispetto al chemioradioterapia concomitante, tuttavia non vi era una significativa differenze di outcomes rispetto al trattamento adiuvante.

La metanalisi piu' recente Zhang che ha analizzato 8036 pazienti trattati nell'ambito di 28 trial condotti fino al maggio 2019 ha dimostrato un vantaggio dell'aggiunta della chemioterapia di induzione al trattamento concomitante in termini di sopravvivenza globale (hazard ratio [HR], 0.84; 95%CI, 0.74-0.95), PFS (HR, 0.73; 95%CI, 0.64-0.84), controllo locoregionale HR, 0.74; 95%CI, 0.64-0.85) e controllo a distanza (HR, 0.67; 95%CI, 0.59-0.78). Tali benefici non sono stati osservati con la chemioterapia adiuvante (32).

Il principale supporto alla chemioterapia di induzione deriva da 3 studi di fase III, tutti con piu' di 400 pazienti (due di questi con follow-up mediano > 5 anni), che valutavano l'utilità della chemioterapia di induzione prima del trattamento concomitante in paragone alla sola CT/RT. Erano studi rivolti principalmente a pazienti con elevato rischio di metastasi a distanza poiché due studi escludevano gli stadi T3-4N0 ed il terzo studio escludeva anche lo stadio T3N1.

In tutti gli studi il cisplatino concomitante a RT veniva eseguito per 3 cicli alla dose di 80-100 mg/mq per singola somministrazione. Gli studi utilizzano diversi regimi di chemioterapia di induzione: TPF - a dosi piu' basse rispetto a quelle utilizzate nella preservazione d'organo- per tre cicli (33), Cisplatino + 5-fluorouracile per due cicli (34) e Cisplatino + Gemcitabina per tre cicli nello studio piu' recente (35). Tutti i singoli studi dimostrano un significativo beneficio della chemioterapia di induzione in sopravvivenza libera da progressione, in sopravvivenza globale e nel controllo a distanza in paragone alla chemioradioterapia esclusiva che viene confermato anche dopo l'aggiornamento dei risultati a lungo termine (36-37).

La compliance al cisplatino concomitante è risultata peggiore, come prevedibile, nei pazienti pretrattati con la chemioterapia di induzione, principalmente a causa di tossicità ematologica; tuttavia, non si è rilevata maggiore incidenza di altri eventi avversi di grado elevato durante il trattamento concomitante.

In assenza di studi di fase III di confronto diretto tra chemioterapia di induzione e chemioterapia adiuvante, entrambe le opzioni di trattamento sono da considerarsi adeguate per i pazienti con malattia in stadio III-IVA-B ad elevato rischio di metastasi a distanza. In conclusione, la chemioterapia di induzione ha il potenziale vantaggio di eradicare precocemente eventuali micrometastasi, di consentire il downstaging ed è meglio tollerata rispetto alla chemioterapia adiuvante (solo il 60% dei pazienti riesce ad eseguire i 3 cicli di chemioterapia adiuvante).

Non è chiaro se la chemioterapia di induzione sia di utilità in tutti i pazienti con carcinoma della rinofaringe in stadio localmente avanzato o solo nei pazienti a piu' elevato rischio di metastasi a distanza.

#### **Implicazioni per le ricerche future:**

**Qualità delle Evidenze:** La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi: I principali limiti sono legati all'assenza di studi di fase III di confronto diretto fra chemioterapia di induzione e chemioterapia adiuvante. Alcuni studi clinici includono anche lo stadio II di malattia e, per la maggior parte, si tratta di studi condotti in popolazioni asiatiche e quindi i risultati non sono completamente trasferibili ai pazienti caucasici.

Alcune metanalisi hanno il limite metodologico dello scarso reporting delle informazioni ed i risultati sono evidentemente viziati dal periodo storico in cui i trials esaminati sono stati condotti con particolare riferimento al braccio di controllo utilizzato (sola RT o CT/RT), alla tecnica di trattamento radiante (2D, 3D, IMRT) e ai regimi di chemioterapia di induzione utilizzati.

#### **Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: Nessun Conflitto dichiarato**

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



## 2.4 Note di tecnica radioterapica

Per la definizione del bersaglio, organi a rischio, dosi e frazionamento e tecnica di trattamento si rimanda alle linee guida AIRO su [www.radioterapiaitalia.it](http://www.radioterapiaitalia.it) (vedi Gruppo di Studio Tumori Testa Collo) (38).

## 2.5 Risultati attesi

Nonostante la rarità della malattia nei paesi occidentali sono disponibili molti dati in letteratura (39); i risultati pubblicati vanno però interpretati con cautela in relazione alla possibile variabilità geografica di alcune caratteristiche della malattia (ad es. la tipologia istologica) e, presumibilmente, anche la storia naturale e la responsività ai trattamenti. Ulteriore fattore di difficoltà è stato l'aggiornamento del TNM nel corso degli anni che ha cambiato significativamente alcune definizioni e i raggruppamenti per stadio rispetto all'edizione precedente del 1987.

È ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza globale a 5 anni del 70-80% per gli stadi I e II e del 50-60% per gli stadi avanzati (stadio III e IV) (40). Considerando i dati più recenti della letteratura ed il miglioramento delle tecniche di trattamento, oggi è ragionevole attendersi tassi di sopravvivenza superiori di circa il 10% (4).

Per quanto concerne il follow-up, si rimanda alla parte generale. Nelle neoplasie EBV positive può essere considerata la determinazione plasmatica dell'EBV-DNA come marcatore di monitoraggio della malattia, sempre ricordando la mancanza di una standardizzazione (5) della metodica analitica

## 2.6 Re-irradiazione

Il carcinoma rinofaringeo può recidivare localmente dopo un trattamento radiante, in assenza di altre localizzazioni di malattia; in questi casi, può essere posta l'indicazione ad un secondo trattamento radioterapico di salvataggio sulla regione della rinofaringe e/o della base cranica, trattamento che consente la guarigione definitiva in una percentuale limitata ma significativa di casi, in assenza di reali alternative terapeutiche. La re-irradiazione può essere effettuata con brachiterapia ad alto rateo di dose (HDR) (nelle recidive superficiali, 30 Gy in 5-6 frazioni) oppure con radioterapia esterna (es. 60 Gy, se possibile con tecniche ad elevata conformazionalità quali la 3D-CRT, l'IMRT o la stereotassi) oppure con la combinazione

delle due metodiche (IMRT + boost con brachiterapia). Dosi superiori possono essere prese in considerazione in relazione al tempo trascorso dal primo trattamento e alla sede della recidiva.

Pur in assenza di dati consolidati si può ricorrere, in casi selezionati, ad un trattamento chemioterapico anche in concomitanza alla re-irradiazione.

La resezione chirurgica di recidive locali ha sempre incontrato grandi difficoltà tecniche, a cominciare dalla via di accesso. Quella infratemporale di Fisch ha oramai solo un grande significato storico (41), infatti negli anni 90 del secolo scorso è stato introdotto un accesso più agevole chiamato “maxillary swing approach” che permette resezioni radicali in molti casi anche avanzati. Le casistiche accumulate, soprattutto in Cina, comprendono oramai centinaia di casi, con percentuali di guarigione locale del 74% ed una sopravvivenza globale del 62% (42-43).

All’inizio del 2000 sono comparse le prime segnalazioni di resezioni con accesso endoscopico endonasale. Anche in questo caso, alle casistiche europee con numeri modesti si sono aggiunte quelle asiatiche con centinaia di casi, e che, per di più, hanno dimostrato la possibilità di resecare anche recidive molto estese (rT3 e rT4) (44). Uno studio comparativo retrospettivo su 144 casi ha dimostrato una migliore sopravvivenza globale con la resezione endoscopica rispetto alla re-irradiazione (77% vs 55%) (45).

La chirurgia ha un ruolo fondamentale nella asportazione di residui adenopatici al primo trattamento o in caso di comparsa di successive metastasi linfonodali (46).

Una recente pubblicazione ha evidenziato come la scelta chirurgica endoscopica, qualora fattibile, sia superiore alla reirradiazione con IMRT per recidive locali di carcinoma rinofaringeo (47).

### **Malattia ricorrente e metastatica**

La terapia della recidiva locale non operabile e non re-irradiabile così come la forma metastatica viene generalmente trattata con approccio sistemico.

Il trattamento standard è oggi considerato cisplatino (80 mg/mq giorno 1) e gemcitabina (1000 mg/mq giorno 1 e giorno 8) ogni 21 giorni in quanto in uno studio di fase III ha mostrato non solo un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione [obbiettivo primario dello studio, mediana 7 , vs 5.6 mesi, HR 0.55

(95% CI 0.44–0.68)  $p < 0.0001$ ] rispetto a cisplatino e 5-fluorouracile ma anche un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza globale (mediana 29.1 vs 20.9 mesi, HR 0.62 (95% CI 0.45–0.84);  $p = 0.0025$ ) e di risposte obiettive [64% vs 42%; RR 1.5 (95% CI 1.2–1.9);  $p < 0.0001$ ] (48). La tossicità ematologica è stata superiore con la combinazione di cisplatino e gemcitabina con maggiore ricorso a fattori di crescita ematopoietici, ma si sono registrate minori mucositi di grado elevato.

Naturalmente questi dati sono da applicare principalmente ai pazienti considerati cisplatino sensibili per dose totale ricevuta in precedenza e intervallo libero dalla terapia per la malattia loco-regionale.

Il trattamento radioterapico locoregionale mantiene un ruolo importante anche nei pazienti che si presentano all'esordio con malattia metastatica. È stato recentemente pubblicato uno studio di fase III nel quale 126 pazienti con malattia metastatica all'esordio erano avviati a trattamento chemioterapico con cisplatino e 5-Fluorouracile (49). Dopo 3 cicli di chemioterapia, solo i pazienti responsivi venivano randomizzati a ricevere altri 3 cicli della stessa chemioterapia oppure ad ulteriori 3 cicli di cisplatino e 5-Fluorouracile e radioterapia loco-regionale. Sia la sopravvivenza globale a 2 anni (76.4% vs 54.5%; HR 0.42 (95% CI 0.23-0.77),  $p = 0.004$ ) che la sopravvivenza libera da progressione (HR 0.36; 95% CI, 0.23-0.57,  $p < 0.001$ ) sono risultate significativamente a favore del trattamento sperimentale, confermando quindi che la radioterapia sulla malattia primitiva dovrebbe essere utilizzata anche nella malattia metastatica in associazione alla chemioterapia.

Poiché i tumori rinofaringei sono neoplasie chemiosensibili, non è infrequente che i pazienti ricevano spesso anche successive linee di trattamento con farmaci potenzialmente attivi fra cui i taxani, le antracicline, l'ifosfamide etc. in monoterapia o anche in combinazione.

L'aggiunta di cetuximab e carboplatino, in pazienti pretrattati con cisplatino, non si è dimostrata particolarmente efficace (50).

È importante sottolineare che in letteratura sono riportati casi di pazienti lungo sopravvissuti in presenza di malattia oligometastatica per i quali un piano di cura con terapia anche locale a livello di lesioni secondarie sembra avere senso.

Infine sono in corso studi con farmaci immunoterapici (soprattutto inibitori di check-point immunologici), completati al momento solo in fase II nelle linee di trattamento successive alla prima (51). La frazione dei rispondenti è dell'ordine del 20% e maggiore nei casi poco pretrattati.

Al congresso ASCO 2021 è stato presentato uno studio di fase 3 (CAPTAIN-1ST) che ha previsto il confronto in prima linea tra cisplatino e gemcitabina, somministrati ogni tre settimane per 4-6 cicli e cisplatino, gemcitabina e camrelizumab, un inibitore di PD-L1, somministrati con la stessa schedula e con la possibilità di proseguire camrelizumab di mantenimento dopo la chemioterapia nei pazienti in risposta, in 263 pazienti con carcinoma del rinofaringe con malattia ricorrente-metastatica.

Lo studio ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione nel braccio sperimentale contenente immunoterapia, con una mediana di 10.8 mesi rispetto ai 6.9 mesi del braccio di controllo (HR 0.51- 95% CI 0.37-0.69). Nonostante un follow-up non ancora adeguato, lo studio ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza globale nel braccio sperimentale contenente immunoterapia, con una mediana non raggiunta rispetto ai 22.6 mesi del braccio di controllo (HR 0.67- 95% CI 0.41-1.11).

Questo dato nel prossimo futuro potrebbe aprire nuovi scenari di trattamento per la prima linea nel carcinoma del rinofaringe ricorrente-metastatico (52).

Sicuramente la caratterizzazione biologica della malattia potrà offrire nuove soluzioni terapeutiche personalizzate in futuro (53).

## Bibliografia

1. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1765-77.
2. Xiao X, Zhang Z, Chang ET et al. Medical history, medication use, and risk of nasopharyngeal carcinoma. *Am J Epidemiol.* 2018;187(10):2117-2125.
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al, editors. WHO Classification of Head and Neck Tumors (4<sup>th</sup> edition). Lyon, France: IARC, 2017.
4. Licitra L, Bernier J, Bossi P et al. Cancer of nasopharynx. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45:199-213.
5. Lin JC, Wang WY, Chen KY et al. Quantification of plasma Epstein-Barr virus DNA in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med.* 2004;350:2461-70.
6. Le QT, Zhang Q, Cao H et al. An international collaboration to harmonize the quantitative plasma Epstein-Barr virus DNA assay for future biomarker-guided trials in nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:2208-15.
7. Kim KY, Le QT, Yom SS et al. Clinical utility of Epstein-Barr Virus DNA testing in the treatment of nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98:996-1001.
8. Alfieri S, Iacovelli NA, Marceglia S et al. Circulating pre-treatment Epstein-Barr virus DNA as prognostic factor in locally-advanced nasopharyngeal cancer in a non-endemic area. *Oncotarget.* 2017;8:47780-9.
9. Chan KCA, Woo JCS, King A et al. Analysis of Plasma Epstein-Barr Virus DNA to Screen for Nasopharyngeal Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:513-22
10. Xia P, Fu KK, Wong GW et al. Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Sep 1;48(2):329-37.
11. Kam MK, Chau RM, Suen J et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56:145-57.
12. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981-91.
13. Pow EH, Kwong DL, Sham JS et al. Can intensity-modulated radiotherapy preserve oral health-related quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e213-21.
14. Kam MK, Leung SF, Zee B et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:4873-9.
15. Zhang B, Moa Z, Dua W et al. Intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT or 3D-CRT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncology* 2015;51:1041-6.
16. Castelnuovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M et al. Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:424-30.
17. Chen QY, Wen YF, Guo L et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:1761-70.
18. Xu C, Zhang L-H, Chen Y-P et al, chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma. A systematic review and meta-analysis of 2138 patients. *J cancer* 2017;8(2):287-297.
19. Lee JY, Sun JM, Oh DR et al. Comparison of weekly versus triweekly cisplatin delivered concurrently with radiation therapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer: A multicenter randomized phase II trial (KCSG-HN10-02). *Radiother Oncol.* 2016;118:244-50.
20. Baujat B, Audry H, Bourhis J et al; MAC-NPC Collaborative group. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;4:CD004329.
21. Langendijk JA, Leemans CR, Buter J et al. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol.* 2004;22:4604-12.
22. Blanchard P, Lee AWM, Leclercq J et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16:645-55.
23. Chen YP, Sun Y, Chen L et al. Surrogate endpoints for overall survival in combined chemotherapy and radiotherapy trials in nasopharyngeal carcinoma: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Radiother Oncol.* 2015;116:157-66.
24. Xia WX, Lv X, Liang H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Different Schedules for Cisplatin Treatment in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(15):4186-94.

25. Tang LQ, Chen DP, Guo L, et al. Concurrent chemoradiotherapy with nedaplatin versus cisplatin in stage II-IVB nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):461-73.
26. Manè M, Benkhaled S, Dragan T, et al. Meta-Analysis on Induction Chemotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Oncologist* 2021 Jan;26(1):e130-e141.
27. Ma J, Chen YP, Sun Y et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021;39:(suppl 15; abstr 6003).
28. Mia J, Wang L, Tan SH et al. Adjuvant capecitabine in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A multicenter randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:(suppl 15; abstr 6005).
29. Ribassin-Majed L, Marguet S, Lee AWM et al. What is the best treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma? An individual patient data network meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35:498-505.
30. You R, Cao YS, Huang PY et al. The changing therapeutic role of chemo-radiotherapy for loco-regionally advanced nasopharyngeal carcinoma from two/three-dimensional radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy: a network meta-analysis. *Theranostics.* 2017; 7(19):4825-4835.
31. Liu M, You W, Song YB et al. The Changing Role of Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Updated Systemic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2018 Dec 19;8:597
32. Zhang B, Min M, Chen W, et al. Association of chemoradiotherapy regimens and survival among patients with nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2(10):e1913619.
33. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509-20.
34. Cao SM, Yang Q, Guo L, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2017;75:14-23.
35. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(12):1124-35.
36. Yang Q, Cao SM, Guo L et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2019;119:87-96.
37. Li WF, Chen NY, Zhang N. et al. Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2019;145(1):295-305.
38. Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. *Radiat Oncol.* 2014;9:264.
39. Orlandi E, Tomatis S, Potepan P et al. Critical analysis of locoregional failures following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Future Oncol.* 2013;9:103-14.
40. Gabani P, Barnes J, Lin AJ, et al. Induction chemotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: Clinical outcomes and patterns of care. *Cancer Med.* 2018;7(8):3592-603.
41. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope.* 1983;93:36-44.
42. Wei WI, Lam KH, Sham JS. New approach to the nasopharynx: the maxillary swing approach. *Head Neck.* 1991;13:200-7.
43. Chan JY, To VS, Chow VL et al. Multivariate analysis of prognostic factors for salvage nasopharyngectomy via the maxillary swing approach. *Head Neck.* 2014;36:1013-7.
44. Wong EH, Liew YT, Abu Bakar MZ et al. A preliminary report on the role of endoscopic endonasal nasopharyngectomy in recurrent rT3 and rT4 nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274:275-81.
45. You R, Zou X, Hua YJ et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma – A case-matched comparison. *Radiother Oncol.* 2015;115:399-406.

46. Zhang L, Zhu YX, Wang Y et al. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:233-8.
47. Liu YP, Wen YH, Tang J et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):381-90.
48. Zhang L, Huang Y, Hong S et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388:1883-92.
49. You R, Liu YP, Huang PY et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Multicenter Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1345-52.
50. Chan AT, Hsu MM, Goh BC et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin, in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3568-76.
51. Ma BBY, Lim WT, Goh BC et al. Antitumor activity of nivolumab in recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma: an international, multicenter study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1412-1418.
52. Zhang L, Yang Y, Su M et al. Camrelizumab versus placebo combined with gemcitabine and cisplatin for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:(suppl 15; abstr 6000).
53. Lin DC, Meng X, Hazawa M, et al. The genomic landscape of nasopharyngeal carcinoma. *Nat Genet*. 2014;46(8):866-71.



**Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)**







**QUESITO 6**

**Author(s):** MC

**Date:** 2021-03-29

**Question 5:** Should radiotherapy plus cetuximab vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?

**Settings:** hospital

**Bibliography:** Bonner J.A, N Engl J Med 2006;354:567-78 Bonner J.A, Lancet Oncol 2010; 11: 21–28 Curran D, (2007) J Clin Oncol 25:2191-2197

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus cetuximab	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Local recurrence - not reported</b>												
												CRITICAL
<b>relapse-free survival - Bonner 2006 (follow-up median 24 months; assessed with: duration of locoregional control (time without progression of locoregional disease or death))</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	no serious imprecision	none	50/211 (23.7%)	41/213 (19.2%)	RR 0.68 (0.52 to 0.89)	6 fewer per 100 (from 2 fewer to 9 fewer)	ÄÄÄ MODERATE	CRITICAL
<b>Overall survival - Bonner 2010 (follow-up median 60 months)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness <sup>2</sup>	very serious <sup>3,4</sup>	none	35/45 (77.8%)	43/65 (66.2%)	HR 1.22 (0.78 to 1.9) <sup>5</sup>	7 more per 100 (from 9 fewer to 21 more)	ÄÄO LOW	IMPORTANT
<b>Quality of life (best score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>6</sup>	none	207	212	-	MD 3.6 higher (0.67 lower to 7.87 higher) <sup>7</sup>	ÄÄO LOW	CRITICAL
<b>Quality of life (worst score) - Curran (measured with: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores); range of scores: 0-100; Better indicated by higher values)</b>												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious <sup>1</sup>	serious <sup>6</sup>	none	207	212	-	MD 2.10 higher (2.25 lower to 6.45 higher) <sup>7</sup>	ÄÄO LOW	CRITICAL

<sup>1</sup> Analysis did not refer to older patients exclusively

<sup>2</sup> The subgroup includes patients >=65 years

<sup>3</sup> The results derived from a subgroup analysis. The trial was not powered for this subgroup analysis and therefore these data should be interpreted with caution

<sup>4</sup> 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) for harm

<sup>5</sup> Estimated from available information by the Parmar and Torri method

<sup>6</sup> 95% confidence interval is wide and includes no effect

<sup>7</sup> Estimated from available information

## DOMANDA 6

### Dovrebbe radiotherapy plus cetuximab vs radiotherapy alone essere utilizzato per 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma

POPULATION:	70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma
INTERVENTION:	radiotherapy plus cetuximab
COMPARISON:	radiotherapy alone
MAIN OUTCOMES:	Local recurrence; relapse-free survival - Bonner 2006; Overall survival - Bonner 2010; Quality of life (best score) - Curran; Quality of life (worst score) - Curran;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	population
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

### Problem

Is the problem a priority?

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

Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Gli esiti prioritizzati per il quesito in oggetto sono stati i seguenti: qualità della vita; overall survival, relapse-free survival, local recurrence.</p> <p>Per il quesito di interesse è stata effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline, Embase, CENTRAL fino al 29 marzo 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 498 records.</p> <p>Sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati (Bonner J.A, N Engl J Med 2006;354:567-78; Bonner J.A, Lancet Oncol 2010; 11: 21–28; Curran D, (2007) J Clin Oncol 25:2191-2197).</p>						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con radiotherapy alone	Rischio con radiotherapy plus cetuximab				
	Local recurrence - non riportato	-	-	-	-	-	
relapse-free survival - Bonner 2006 (RFS) valutato con: duration of locoregional control (time without progression of locoregional disease or death) follow up: mediana 24 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 0.68</b> (0.52 a 0.89)	424 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>		
	19 per 100	<b>13 per 100</b> (10 a 17)					
Overall survival - Bonner 2010 (OS) follow up:	Popolazione in studio		<b>HR 1.22</b> (0.78 a 1.90)	110 (1 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d</sup>		
	66 per 100	<b>73 per 100</b> (57 a 87)					

<p>mediana 60 mesi</p>						
<p>Quality of life (best score) - Curran (QOL) valutato con: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores)</p>	<p>La media quality of life (best score) - Curran era <b>0</b></p>	<p><b>MD 3.6 maggiore</b> (0.67 inferiore a 7.87 maggiore)</p>	<p>-</p>	<p>419 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA<sup>a,e</sup></p>	
<p>Quality of life (worst score) - Curran (QOL) valutato con: EORTC QLQ-C30 (Global health status - postbaseline scores)</p>	<p>La media quality of life (worst score) - Curran era <b>0</b></p>	<p><b>MD 2.1 maggiore</b> (2.25 inferiore a 6.45 maggiore)</p>	<p>-</p>	<p>419 (1 RCT)</p>	<p>⊕⊕○○ BASSA<sup>a,e</sup></p>	
<p>a. Analysis did not refer to older patients exclusively                  b. The subgroup includes patients <math>\geq 65</math> years                  c. The results derived from a subgroup analysis. The trial was not powered for this subgroup analysis and therefore these data should be interpreted with caution                  d. 95% confidence interval includes no effect and the upper confidence limit crosses the minimal important difference (MID) for harm                  e. 95% confidence interval is wide and includes no effect</p>						

<b>Undesirable Effects</b>		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessun effetto potenzialmente indesiderato è stato individuato dalla ricerca della letteratura. Il panel aveva prioritizzato gli eventi avversi come esito critico.	
<b>Certainty of evidence</b>		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	La certezza nelle prove è stata giudicata BASSA per imprecisione delle stime e indirectness	
<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		
<p><b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>● Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata</p>	

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

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

### SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probabl y no	Probabl y yes	<b>Yes</b>		Va rie s	Don' t kno w
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	<b>Small</b>	Moderat e	Large		Va rie s	Don' t kno w
UNDESIRA	Large	Modera	<b>Small</b>	Trivial		Va	Don'

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



GIUDIZI							
Y						S	know w

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	<b>Conditional recommendation against the intervention</b> ●	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○
---	---	--	---

### CONCLUSIONI

#### Recommendation

Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato di età > 70 anni, non fit per l'associazione con l'aggiunta del cetuximab alla radioterapia **non dovrebbe essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla radioterapia

#### Research priorities

sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni.

## QUESITO 7

Author(s): MC

Date: 2021-03-29

Question 6: Should radiotherapy plus concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone be used in 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma?<sup>1</sup>

Settings: hospital

Bibliography: Pignon JP, Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4–14

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiotherapy plus concomitant chemotherapy	Radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Local recurrence - not reported</b>												
												CRITICAL
<b>Relapse-free survival</b>												
50	randomised trials	serious <sup>2</sup>	no serious inconsistency <sup>3</sup>	serious <sup>4</sup>	no serious imprecision	none	3447/4824 (71.5%)	3735/4791 (78%)	RR 0.79 (0.76 to 0.83)	16 fewer per 100 (from 13 fewer to 19 fewer)	ÅÅÅÅ LOW	CRITICAL
<b>Overall survival</b>												
50	randomised trials	very serious <sup>2,5</sup>	no serious inconsistency <sup>3</sup>	no serious indirectness	no serious imprecision	none	273/356 (76.7%)	260/336 (77.4%)	HR 0.97 (0.81 to 1.16) <sup>6</sup>	1 fewer per 100 (from 7 fewer to 5 more)	ÅÅÅÅ LOW	IMPORTANT
<b>Quality of life - not reported</b>												
												CRITICAL
<b>Adverse events - not reported</b>												
												CRITICAL

<sup>1</sup> Radiotherapy refers to loco-regional treatment (LRT)-> standard radiotherapy, hyperfractionated radiotherapy, surgery + radiotherapy

<sup>2</sup> In this meta-analysis, the control arm of some studies was included twice. This 'double-counts' the participants in the 'shared' intervention group(s), and creates a unit-of-analysis error due to the unaddressed correlation between the estimated intervention effects from multiple comparisons

<sup>3</sup> Several types of chemotherapy and radiotherapy were considered.

<sup>4</sup> Results referred to the whole population and not only to older patients ( $\geq 71$ )

<sup>5</sup> Analysis of a subgroup of patients. It was not possible to understand if this analysis was preplanned. The authors did not report the methods section

<sup>6</sup> Results of patients aged  $\geq 71$

**DOMANDA 7**

**Dovrebbe radiotherapy plus concomitant chemotherapy vs radiotherapy alone essere utilizzato per 70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma**

<b>POPULATION:</b>	70 or older patients affected by squamous-cell head and neck carcinoma
<b>INTERVENTION:</b>	radiotherapy plus concomitant chemotherapy
<b>COMPARISON:</b>	radiotherapy alone
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Local recurrence; Relapse-free survival; Overall survival ; Quality of life; Adverse events;
<b>SETTING:</b>	inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	population
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	Nessun conflitto dichiarato

**VALUTAZIONE****Problem**

Is the problem a priority?

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



Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	<b>Esiti</b>	<b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b>		<b>Effetto relativo (95% CI)</b>	<b>№ dei partecipanti (studi)</b>	<b>Certezza delle prove (GRADE)</b>	
		<b>Rischio con radiotherapy alone</b>	<b>Rischio con radiotherapy plus concomitant chemotherapy</b>				
	Local recurrence - non riportato	-	-	-	-	-	
	Relapse-free survival (RFS)	Popolazione in studio		<b>RR 0.79</b> (0.76 a 0.83)	9615 (50 RCT)	⊕⊕○ ○ BASSA <sup>a,b,c</sup>	
		78 per 100	<b>62 per 100</b> (59 a 65)				
Overall survival (OS)	Popolazione in studio		<b>HR 0.97</b> (0.81 a 1.16)	692 (50 RCT)	⊕⊕○ ○ BASSA <sup>a,b,d</sup>		
	77 per 100	<b>76 per 100</b> (70 a 82)					
Quality of life - non riportato	-	-	-	-	-		
a. In this meta-analysis, the control arm of some studies was included twice. This 'double-counts' the participants in the 'shared' intervention group(s), and creates a unit-of-analysis error due to the unaddressed correlation between the estimated intervention effects from multiple comparisons b. Several types of chemotherapy and radiotherapy were considered. c. Results referred to the whole population and not only to older patients (>= 71) d. Analysis of a subgroup of patients. It was not possible to understand if this this analysis was preplanned. The authors did not report the methods section							

Undesirable Effects																						
How substantial are the undesirable anticipated effects?																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con radiotherapy alone</th> <th>Rischio con radiotherapy plus concomitant chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adverse events - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con radiotherapy alone	Rischio con radiotherapy plus concomitant chemotherapy	Adverse events - non riportato	-	-	-	-	-		<p>Nonostante il dato non sia riportato in meta-analisi, il panel ritiene che gli effetti collaterali dell'aggiunta delle chemioterapia siano noti e di entità piccola</p>
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certezza delle prove (GRADE)	Commenti														
Rischio con radiotherapy alone		Rischio con radiotherapy plus concomitant chemotherapy																				
Adverse events - non riportato	-	-	-	-	-																	
<h3>Certainty of evidence</h3> <p>What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																						
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>La certezza delle prove è stata giudicata BASSA a causa di rischio di bias e indirectness</p>																					

<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	
<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata	

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

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probabl y no	Probabl y yes	<b>Yes</b>		Va rie s	Don' t kno w
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Modera te</b>	Large		Va rie s	Don' t kno w



GIUDIZI							
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	<b>Small</b>	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	<b>Probably no important uncertainty or variability</b>	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	<b>Probably no impact</b>	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know



GIUDIZI							
FEASIBILIT Y	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Va rie s	Don' t kno w

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention  <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention  <input type="radio"/>
--	--	---	--

### CONCLUSIONI

#### Recommendation

La chemio-radioterapia concomitante rispetto alla sola radioterapia **può essere presa in considerazione** in pazienti di età >70 anni con tumore testa-collo.

#### Research priorities

sarebbe opportuno effettuare studi dedicati nella popolazione di pazienti con età uguale o superiore a 70 anni.

**QUESITO 10**

Autore/i: MC

Domanda: Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT rispetto a concurrent chemoradiotherapy alone in patients with head and neck cancer stage III-IV with the exclusion of larynx and hypopharynx localization

Setting: inpatients

Bibliografia: Cohen E.E.W. 2014. JCO 32c:2735-2743 Haddad R. 2013. Lancet Oncology; 14:257-64 Hitt R.2014. Annals of Oncology 25:216-225 Ghi 2017, Annals of Oncology 28: 2206-2212 Geoffrois 2018, J Clin Oncol 36:3077-3083

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT	concurrent chemoradiotherapy alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival (follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi)</b>												
5	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>a,b,c,d</sup>	non importante	nessuno	377/752 (50.1%)	348/723 (48.1%)	HR 0.96 (0.83 a 1.10)	1 meno per 100 (da 6 meno a 3 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICAL
<b>Disease specific survival (follow up: intervallo 27 mesi a 30 mesi)</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>e,f</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	69/293 (23.5%)	80/263 (30.4%)	HR 0.78 (0.59 a 1.01)	6 meno per 100 (da 11 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICAL
<b>Distant relapse free survival (follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi)</b>												
4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,b,d</sup>	non importante	nessuno	86/597 (14.4%)	121/595 (20.3%)	HR 0.73 (0.55 a 0.95)	5 meno per 100 (da 9 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICAL
<b>Locoregional control (follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi)</b>												
4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,b,d</sup>	non importante	nessuno	279/614 (45.4%)	266/588 (45.2%)	RR 0.92 (0.81 a 1.03)	4 meno per 100 (da 9 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICAL
<b>pts in TPF not receiving radio-chemo (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,b,c</sup>	non importante	nessuno	55/571 (9.6%)	16/554 (2.9%)	RR 3.29 (1.28 a 8.46)	7 più per 100 (da 1 più a 22 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICAL
<b>Renal toxicity (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>b,d</sup>	non importante	nessuno	18/538 (3.3%)	7/498 (1.4%)	RR 1.97 (0.75 a 5.13)	1 più per 100 (da 0 meno a 6 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT

Grade 3-4 hematological toxicity - febrile neutropenia (follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi)

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT	concurrent chemoradiotherapy alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,b,d</sup>	non importante	nessuno	96/608 (15.8%)	2/573 (0.3%)	<b>RR 26.54</b> (8.45 a 83.40)	<b>9 più per 100</b> (da 3 più a 29 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT
<b>Grade 3-4 hematological toxicity - Anemia (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>b,c,d</sup>	non importante	nessuno	17/481 (3.5%)	9/452 (2.0%)	<b>RR 1.67</b> (0.45 a 6.21)	<b>1 più per 100</b> (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT
<b>Grade 3-4 hematological toxicity - Thrombocytopenia (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>b,c,d</sup>	non importante	nessuno	11/481 (2.3%)	7/452 (1.5%)	<b>RR 1.27</b> (0.50 a 3.23)	<b>0 meno per 100</b> (da 1 meno a 3 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT
<b>Grade 3-4 hematological toxicity - Leukopenia (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>b,c,d</sup>	non importante	nessuno	80/481 (16.6%)	29/452 (6.4%)	<b>RR 2.54</b> (0.88 a 7.35)	<b>10 più per 100</b> (da 1 meno a 41 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT
<b>Mucositis (follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi)</b>												
4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,c,d</sup>	non importante	nessuno	171/579 (29.5%)	243/588 (41.3%)	<b>RR 0.68</b> (0.28 a 1.67)	<b>13 meno per 100</b> (da 30 meno a 28 più)	⊕⊕○○ BASSA	IMPORTANT
<b>treatment-related death (follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi)</b>												
5	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>a,b,c,d</sup>	non importante	nessuno	28/752 (3.7%)	4/721 (0.6%)	<b>OR 6.09</b> (2.25 a 16.49)	<b>3 più per 100</b> (da 1 più a 8 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICAL

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

## Spiegazioni

- a. After three cycles of TPF, patients were stratified by response to a more or less intensive chemoradiotherapy as judged by the investigators. Patients who responded poorly to induction chemotherapy were allocated to docetaxel, all other patients were allocated to carboplatin. In the other study arm, chemotherapy is a monotherapy with cisplatin
- b. Most primary tumors were stage IV (> 95%). Chemo-radiotherapy regimen consisted of cisplatin alone plus conventional RT
- c. We decide to downgrade for indirectness: study population did not include stage III tumors. Chemoradiotherapy regimen consisted of docetaxel, fluorouracil and hydroxyurea with current, twice daily IMRT
- d. In the phase II part of the trial the chemoradiotherapy consisted of cisplatin and 5-FU plus radiotherapy. In the phase III part, patients could received CDDP/f-FU or cetuximab plus RT
- e. No information about allocation concealment

f. High risk of performance and detection bias. Open-label studies without masking of outcome

**DOMANDA 10**

### Should Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT vs. concurrent chemoradiotherapy alone be used for patients with head and neck cancer stage III-IV with the exclusion of larynx and hypopharynx localization?

<b>POPULATION:</b>	patients with head and neck cancer stage III-IV with the exclusion of larynx and hypopharynx localization
<b>INTERVENTION:</b>	Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT
<b>COMPARISON:</b>	concurrent chemoradiotherapy alone
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Overall survival; Disease specific survival; Distant relapse free survival; Locoregional control; pts in TPF not receiving radio-chemo; Renal toxicity; Grade 3-4 hematological toxicity - febrile neutropenia; Grade 3-4 hematological toxicity - Anemia; Grade 3-4 hematological toxicity - Thrombocytopenia; Grade 3-4 hematological toxicity - Leukopenia; Mucositis; treatment-related death;
<b>SETTING:</b>	inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	<b>POPULATION</b>
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	Dr. Ghi astenuta dalla votazione in quanto primo autore di uno studio primario incluso a supporto della raccomandazione. Non votanti: DR. Succo, Maddalò, Morbini, Terenzi

**VALUTAZIONE**

<b>Problem</b>		
Is the problem a priority?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<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>With the annual incidence and mortality estimated to be around 600 000 and 375 000, respectively, head and neck cancers represent the fifth most common cancer worldwide and the leading cause of cancer-related death. The combined modality therapy (CRT) usually involves a definitive chemoradiation or a primary surgery followed by RT or chemoradiation in patients at high risk of relapse. The chemotherapy addition benefit for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) was confirmed by a meta-analysis of 100 randomized trials and 19 248 patients demonstrating an improvement in overall survival (OS) over RT alone [hazard ratio (HR): 0.89; 95% confidence interval (CI): 0.86–0.92]. Most of the randomised trials have used two or three doses of cisplatin of 100mg/m<sup>2</sup> throughout the course of RT, which has become the standard combination chemotherapy regimen. The role of concurrent chemoradiation has been validated in the adjuvant setting of</p>	<p>the problem remain a priority because available evidences come from study that didn't use the standard treatment as control arm (both in term of chemo and radiotherapy), uncomplete enrollment or differences in primary end points. Available evidences don't support induction strategy, but In clinical practice we know that a population who benefits from this approach still</p>



high-risk disease. With this CRT, the 3-year survival rate is around 50%. In order to improve survival, ICT has been added to chemoradiotherapy in several trials. (Burgy 2017)  
Induction chemotherapy, using docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF), has been proposed as a means to improve outcome of patients with locally advanced head and neck cancer.

exists. Of course the point remains controversial and might deserve further efforts

**Desirable Effects**

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA						CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>● Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>siti</b>	<b>Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</b>		<b>Effetto relativo (95% CI)</b>	<b>№ dei partecipanti (studi)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<b>Commenti</b>
		<b>Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone</b>	<b>Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT</b>				
	Overall survival follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Popolazione in studio 48 per 100	<b>47 per 100</b> (42 a 51)	<b>HR 0.96</b> (0.83 a 1.10)	1475 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,b,c,d</sup>	<sup>b</sup> :Nello studio paradigm il braccio standard aveva RT accelerata
	Disease specific survival follow up: intervallo 27 mesi a 30 mesi	Popolazione in studio 30 per 100	<b>25 per 100</b> (19 a 31)	<b>HR 0.78</b> (0.59 a 1.01)	556 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,e,f</sup>	
	Distant relapse free survival follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Popolazione in studio 20 per 100	<b>15 per 100</b> (12 a 19)	<b>HR 0.73</b> (0.55 a 0.95)	1192 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>	
	Locoregional control follow up: intervallo 27 mesi a	Popolazione in studio 45 per 100	<b>42 per 100</b> (37 a 47)	<b>RR 0.92</b> (0.81 a 1.03)	1202 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>	

49 mesi						
pts in TPF not receiving radio-chemo follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 3.29</b> (1.28 a 8.46)	1125 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,c,f</sup>	
	3 per 100	<b>10 per 100</b> (4 a 24)				
Renal toxicity follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 1.97</b> (0.75 a 5.13)	1036 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,d,f</sup>	
	1 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 7)				
Grade 3-4 hematological toxicity - febrile neutropenia follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 26.54</b> (8.45 a 83.40)	1181 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>	
	0 per 100	<b>9 per 100</b> (3 a 29)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Anemia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 1.67</b> (0.45 a 6.21)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	2 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 12)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Thrombocytopenia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 1.27</b> (0.50 a 3.23)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	2 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 5)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Leukopenia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR 2.54</b> (0.88 a 7.35)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	6 per 100	<b>16 per 100</b> (6 a 47)				
Mucositis	Popolazione in studio		<b>RR</b>	1167	⊕⊕○○	

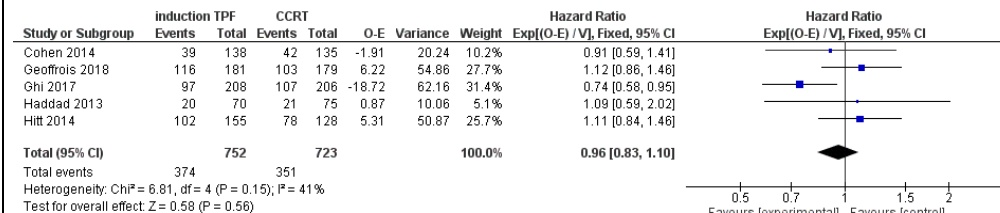


follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	41 per 100	<b>28 per 100</b> (12 a 69)	<b>0.68</b> (0.28 a 1.67)	(4 RCT)	BASSA <sup>a,c,d,f</sup>	
treatment-related death follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Popolazione in studio		<b>OR</b> <b>6.09</b> (2.25 a 16.49)	1473 (5 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,c,d,f</sup>	
	1 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 8)				

- a. After three cycles of TPF, patients were stratified by response to a more or less intensive chemoradiotherapy as judged by the investigators. Patients who responded poorly to induction chemotherapy were allocated to docetaxel, all other patients were allocated to carboplatin. In the other study arm, chemotherapy is a monotherapy with cisplatin
- b. Most primary tumors were stage IV (> 95%). Chemo-radiotherapy regimen consisted of cisplatin alone plus conventional RT
- c. We decide to downgrade for indirectness: study population did not include stage III tumors. Chemoradiotherapy regimen consisted of docetaxel, fluorouracil and hydroxyurea with current, twice daily IMRT
- d. In the phase II part of the trial the chemoradiotherapy consisted of cisplatin and 5-FU plus radiotherapy. In the phase III part, patients could received CDDP/f-FU or cetuximab plus RT
- e. No information about allocation concealment
- f. High risk of performance and detection bias. Open-label studies without masking of outcome assessor

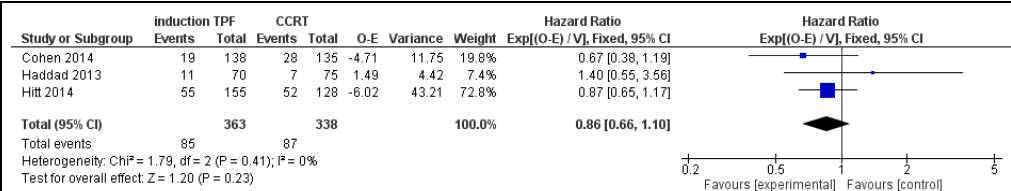
E' difficile discernere negli studi chi non ha iniziato il trattamento concomitante solo per chiara tossicità da chemio (TPF) e chi aveva una cattiva prognosi e progredendo di fatto non ha ricevuto inutile trattamento locale tossico.

Overall survival

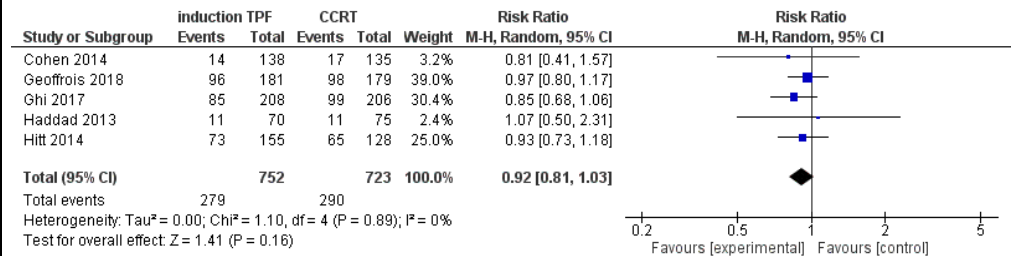


Le tossicità ematologiche vengono giustamente riportate ma non dovrebbero essere un argomento in assoluto a sfavore dello schema, in quanto attese con questo regime. In questi studi è riportato la neutroenia febbrile ma non è chiaro se questi eventi avversi siano o stati effettivamente causa di mancata esecuzione di CT/RT (tranne studio Geoffrois che lo riporta)

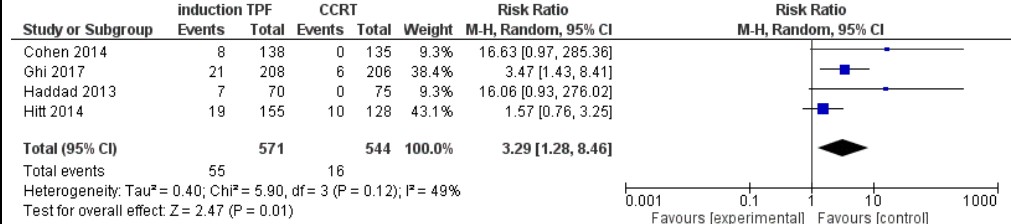
Disease specific survival



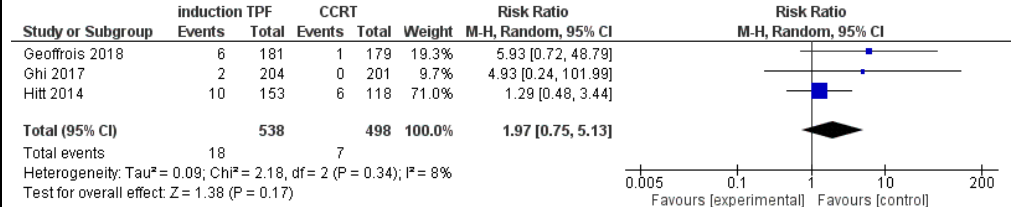
Locoregional control



pts in TPF che non hanno iniziato chemioradioterapia

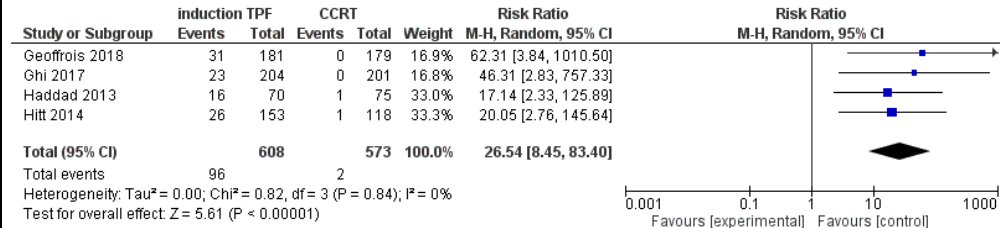


Tossicità renale

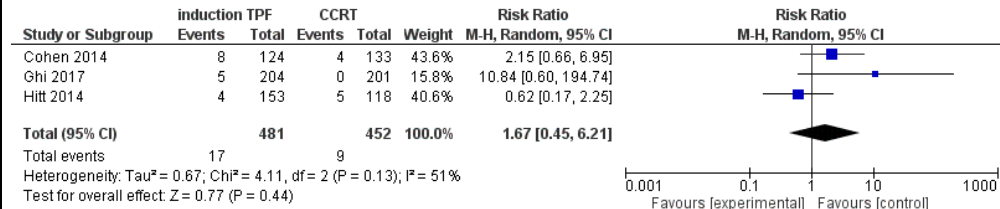


Neutropenia febbrile

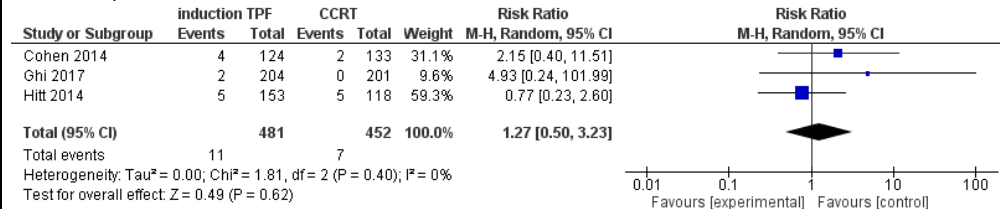




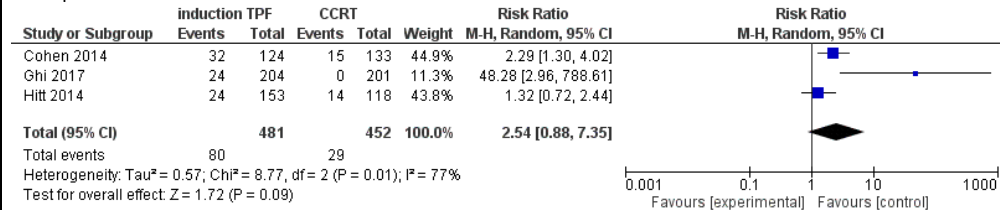
Anemia



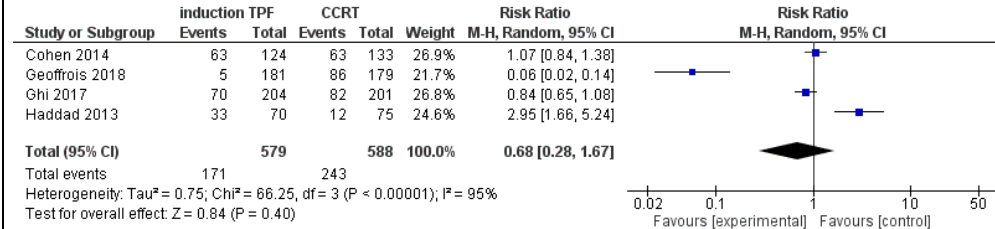
Trombocitopenia



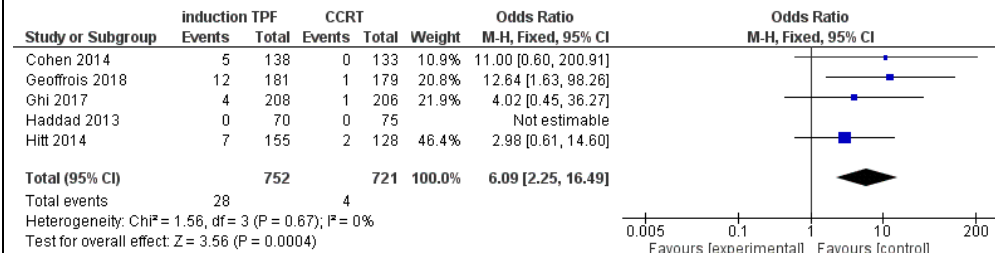
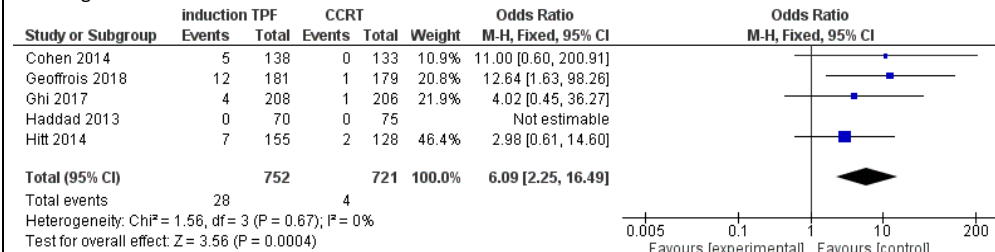
Leucopenia



Mucosite



morti legate al trattamento





Undesirable Effects								
How substantial are the undesirable anticipated effects?								
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<input type="radio"/> Large <input checked="" type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certainty of the evidence (GRADE)	Commenti	
	Overall survival follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone	Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT		<b>HR 0.96</b> (0.83 a 1.10)	1475 (5 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a,b,c,d</sup>	
		48 per 100	<b>47 per 100</b> (42 a 51)					
	Disease specific survival follow up: intervallo 27 mesi a 30 mesi	Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone	Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT		<b>HR 0.78</b> (0.59 a 1.01)	556 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,e,f</sup>	
		30 per 100	<b>25 per 100</b> (19 a 31)					
	Distant relapse free survival follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone	Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT		<b>HR 0.73</b> (0.55 a 0.95)	1192 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>	
20 per 100		<b>15 per 100</b> (12 a 19)						
Locoregional control follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone	Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT		<b>RR 0.92</b> (0.81 a 1.03)	1202 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>		
	45 per 100	<b>42 per 100</b> (37 a 47)						
pts in TPF not receiving radio-chemo	Rischio con concurrent chemoradiotherapy alone	Rischio con Induction chemotherapy with TPF followed by CCRT		<b>RR 3.29</b> (1.28 a 8.81)	1125 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,c,f</sup>		
	3 per 100	<b>10 per 100</b>						



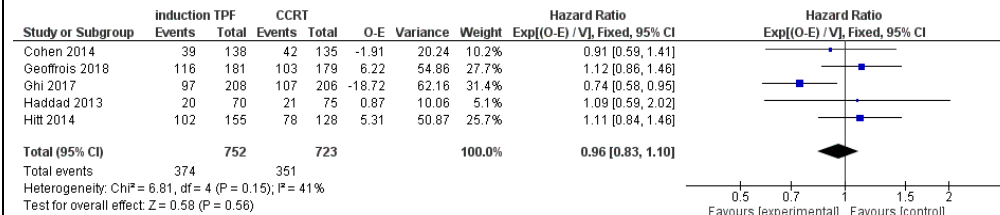
follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi		(4 a 24)	8.46)			
Renal toxicity follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>1.97</b> (0.75 a 5.13)	1036 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,d,f</sup>	
	1 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 7)				
Grade 3-4 hematological toxicity - febrile neutropenia follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>26.54</b> (8.45 a 83.40)	1181 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,b,d,f</sup>	
	0 per 100	<b>9 per 100</b> (3 a 29)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Anemia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>1.67</b> (0.45 a 6.21)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	2 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 12)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Thrombocytopenia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>1.27</b> (0.50 a 3.23)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	2 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 5)				
Grade 3-4 hematological toxicity - Leukopenia follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>2.54</b> (0.88 a 7.35)	933 (3 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b,c,d,f</sup>	
	6 per 100	<b>16 per 100</b> (6 a 47)				
Mucositis follow up: intervallo 27 mesi a 47 mesi	Popolazione in studio		<b>RR</b> <b>0.68</b> (0.28 a 1.67)	1167 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a,c,d,f</sup>	
	41 per 100	<b>28 per 100</b> (12 a 69)				
treatment-related	Popolazione in studio		<b>OR</b>	1473	⊕⊕○○	



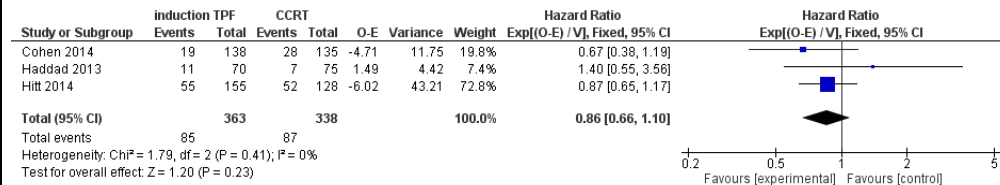
death follow up: intervallo 27 mesi a 49 mesi	1 per 100	3 per 100 (1 a 8)	6.09 (2.25 a 16.49)	(5 RCT)	BASSA <sup>a,b,c,d,f</sup>
---	-----------	-------------------	---------------------	---------	----------------------------

- a. After three cycles of TPF, patients were stratified by response to a more or less intensive chemoradiotherapy as judged by the investigators. Patients who responded poorly to induction chemotherapy were allocated to docetaxel, all other patients were allocated to carboplatin. In the other study arm, chemotherapy is a monotherapy with cisplatin
- b. Most primary tumors were stage IV (> 95%). Chemo-radiotherapy regimen consisted of cisplatin alone plus conventional RT
- c. We decide to downgrade for indirectness: study population did not include stage III tumors. Chemoradiotherapy regimen consisted of docetaxel, fluorouracil and hydroxyurea with current, twice daily IMRT
- d. In the phase II part of the trial the chemoradiotherapy consisted of cisplatin and 5-FU plus radiotherapy. In the phase III part, patients could received CDDP/f-FU or cetuximab plus RT
- e. No information about allocation concealment
- f. High risk of performance and detection bias. Open-label studies without masking of outcome assessor

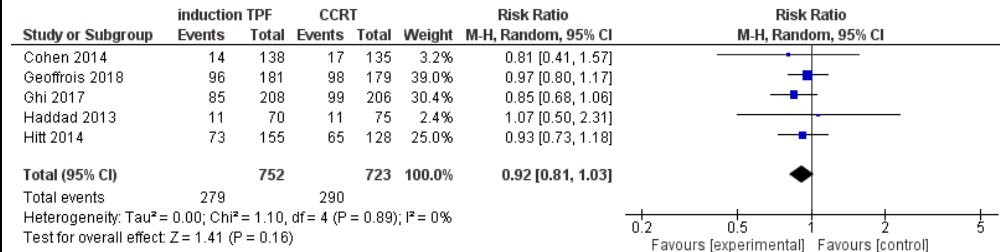
Overall survival



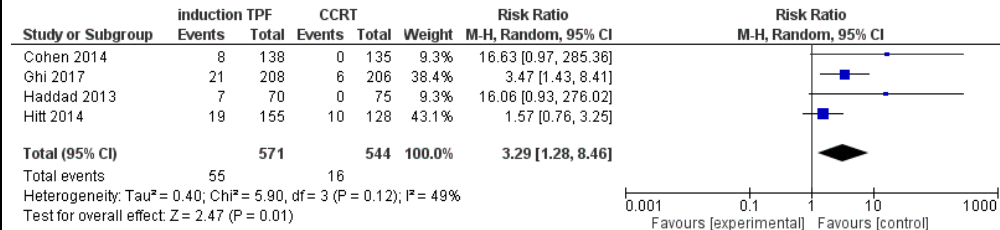
Disease specific survival



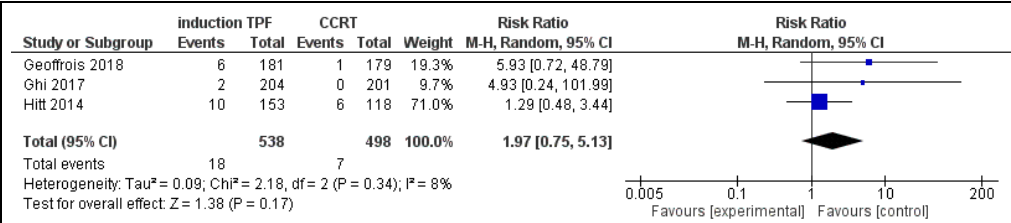
Locoregional control



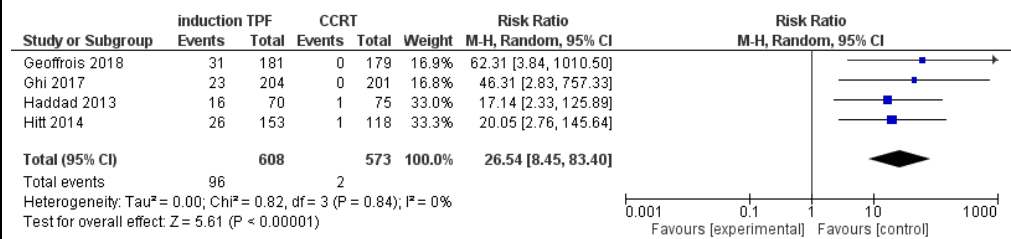
pts in TPF che non hanno iniziato chemioradioterapia



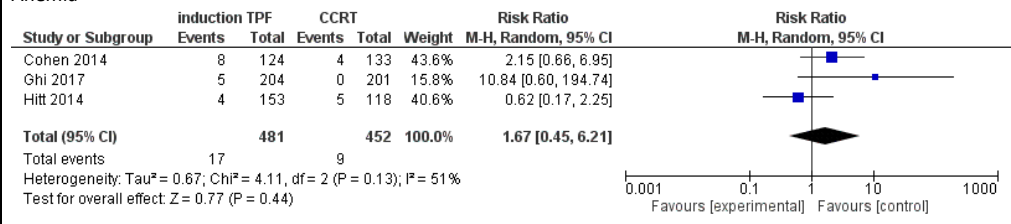
Tossicità renale



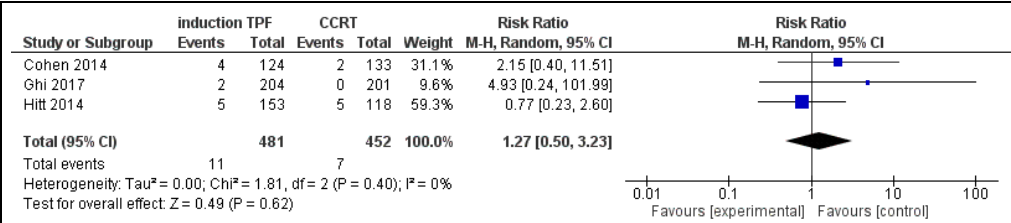
Neutropenia febbrile



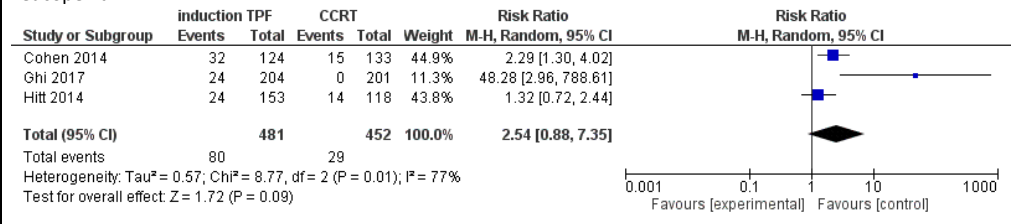
Anemia



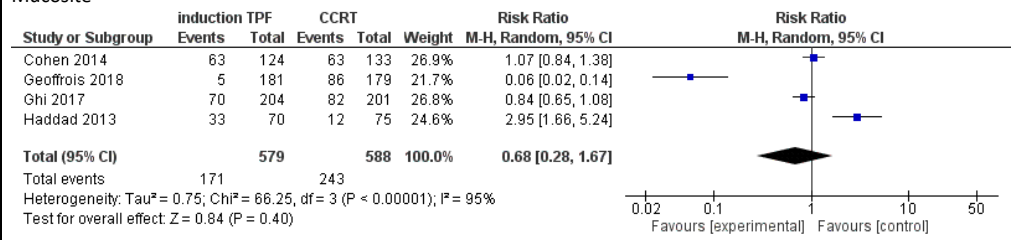
Trombocitopenia



Leucopenia

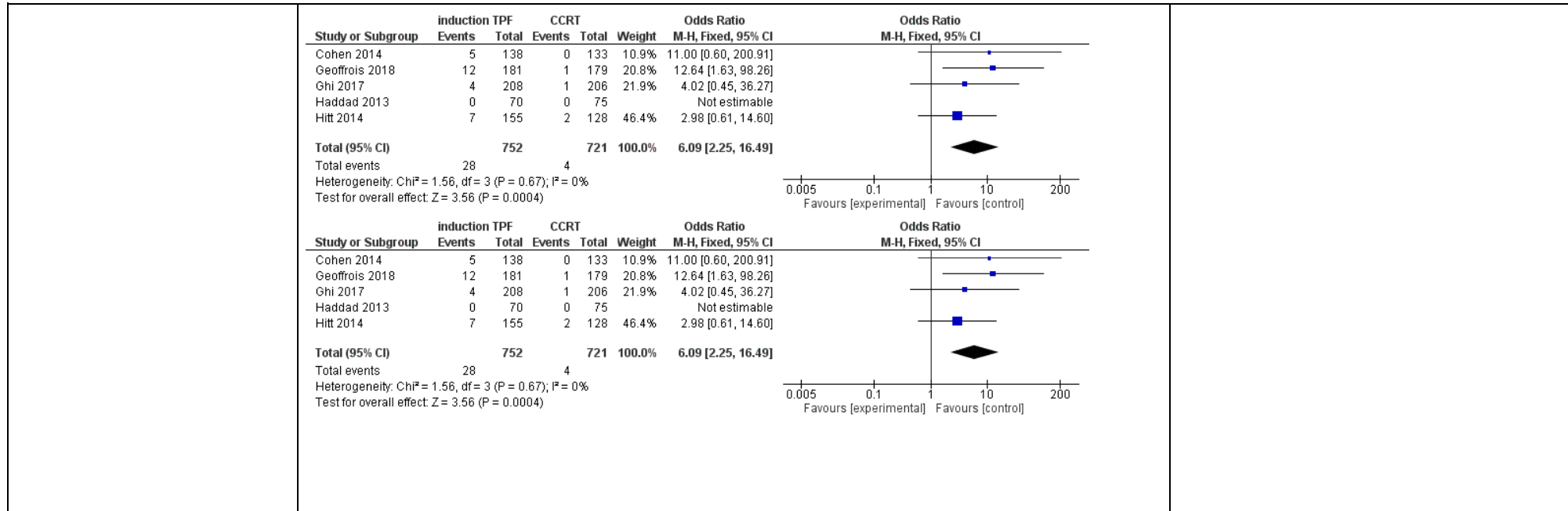


Mucosite



morti legate al trattamento





**Certainty of evidence**

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>The overall certainty of evidence was judged as LOW due to risk of bias and indirectness of results</p>	

<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability	no evidence found	
<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favors the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		the timing of toxicity evaluation could affect the balance between desirable and undesirable effects
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased	no evidence found	



<input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know		
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	should be acceptable for selected patients
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	Probably only in skilled centres.

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

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



GIUDIZI							
EFFECTS						s	kno w
UNDESIRA BLE EFFECTS	Large	<b>Moderate</b>	Small	Trivial		Va rie s	Don' t kno w
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No inclu ded studi es
VALUES	Importa nt uncerta inty or variabili ty	<b>Possibly importa nt uncertai nty or variabili ty</b>	Probabl y no importa nt uncertai nty or variabili ty	No importa nt uncertai nty or variabili ty			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the compari son	<b>Probabl y favors the compari son</b>	Does not favor either the interven tion or the compari son	Probabl y favors the interven tion	Favors the interven tion	Va rie s	Don' t kno w
EQUITY	Reduce d	Probabl y reduced	Probabl y no impact	Probabl y increase d	Increase d	Va rie s	<b>Don' t kno w</b>
ACCEPTABI LITY	No	Probabl y no	Probabl y yes	Yes		Va rie s	Don' t kno

GIUDIZI							
							w
FEASIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente yes	Yes		Varie	Don't know

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input checked="" type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	---	--	---

### CONCLUSIONS

#### Recommendation

Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF prima della chemioradioterapia **non dovrebbe essere presa in considerazione** come opzione terapeutica di prima intenzione.

#### Justification

evidences come from 5 study of whom only 3 completely phase III. One of these phase III studies closed earlier without adequate accrual

Only 2 out 5 studies had OS as primary end point

None of these studies adopted the standard chemoradiation with IMRT and high dose three weekly cisplatin as control arm

In the Cohen's study, there is a trend in reduction of mortality, locoregional and distant failure in ICT arm

A similar trend in Haddad's study was observed in non OPSCC subsite

Both Cohen and Hitt's studies suggested a reduction in pathologic finding after neck surgery after treatment. These are major points of weakness in my opinion and make conclusions reached not conclusive.

### Subgroup considerations

We recommend to consider induction TPF only in skilled centers and for selected patients with good performance status and no relevant comorbidities. Patients with bulky disease on T and/or N and at high risk of distant metastasis can benefit from induction chemotherapy which allow the prompt start of an effective treatment able to improve symptoms related to cancer and to reduce tumor burden thus increasing the chances of patients to complete the subsequent curative concomitant treatment. Induction chemotherapy in the same patients can avoid useless and toxic concomitant treatment in patients who develop rapid systemic progression. In any case induction chemotherapy must be proposed to manage the waiting list of concomitant treatment.

### Implementation considerations

As responsible of indications evidence based we can't suggest ICT strategies to oncologists, but we have to recognize we can't be sure in not supporting it. Table with identikit of patients to consider in selected and skilled centers.

### Monitoring and evaluation

None

### Research priorities

Better selecting population to enroll in studies. Adopt high dose cisplatin as SOC arm. Identify subgroup that could benefit from target or immunotherapies with a better toxicity profile.

**QUESITO 16**

Author(s): MC

Question: Induction chemotherapy compared to adjuvant chemotherapy in patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B?

Setting: inpatients

Bibliography: Liu M, You W, Song Y-B, Miao J-D, Zhong X-B, Cai D-K, Xu L, Xie L-F and Gao Y (2018) The Changing Role of Chemotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Updated Systemic Review and Network Meta-Analysis. Front. Oncol. 8:597. doi: 10.3389/fonc.2018.00597; Lee 2015, Cancer 2015;121:1328-38

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Overall survival - direct comparison Lee 2015 (assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT))</b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	17/538 (3.2%)	29/264 (11.0%)	HR 0.57 (0.32 to 1.02)	5 fewer per 100 (from 7 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICO
<b>Overall survival - network comparison Rui You 2017 (assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT))</b>												
6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	120/685 (17.5%)	143/730 (19.6%)	HR 0.84 (0.66 to 1.07)	3 fewer per 100 (from 6 fewer to 1 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
<b>Disease specific survival - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Disease control - network comparison Rui You 2017 (assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT))</b>												
6	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	63/685 (9.2%)	56/730 (7.7%)	HR 1.14 (0.80 to 1.64)	1 more per 100 (from 1 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICO
<b>Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017 (assessed with: distant metastasis free survival - without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT))</b>												
6	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	not serious	none	49/685 (7.2%)	61/730 (8.4%)	HR 0.80 (0.55 to 1.16)	2 fewer per 100 (from 4 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICO
<b>Nephrotoxicity Lee 2015 (assessed with: renal impairment)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	3/538 (0.6%)	1/264 (0.4%)	RR 1.47 (0.15 to 14.08)	0 fewer per 100 (from 0 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICO

Anemia Lee 2015

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	induction chemotherapy	adjuvant chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	5/358 (1.4%)	8/264 (3.0%)	<b>RR 0.31</b> (0.10 to 0.93)	<b>2 fewer per 100</b> (from 3 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
<b>Thrombocytopenia Lee 2015</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	3/358 (0.8%)	2/264 (0.8%)	<b>RR 0.74</b> (0.12 to 4.38)	<b>0 fewer per 100</b> (from 1 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
<b>Neutropenia Lee 2015</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	33/358 (9.2%)	13/264 (4.9%)	<b>RR 1.25</b> (0.67 to 2.33)	<b>1 more per 100</b> (from 2 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
<b>Leukopenia - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
<b>Mucositis Lee 2015</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	4/538 (0.7%)	5/264 (1.9%)	<b>RR 0.39</b> (0.11 to 1.45)	<b>1 fewer per 100</b> (from 2 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
<b>Neurotoxicity Lee 2015 (assessed with: peripheral neuropathy)</b>												
1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	8/538 (1.5%)	2/264 (0.8%)	<b>RR 1.96</b> (0.42 to 9.18)	<b>1 more per 100</b> (from 0 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANTE
<b>Toxic deaths - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO
<b>Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICO

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





## Explanations

- a. Possible indirectness due to the replacement of fluorouracil with capecitabine and the replacement of the RT fractionation from conventional to accelerated
- b. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the studies
- c. Indirect comparison
- d. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the study

## QUESTION 16

### Should induction chemotherapy vs. adjuvant chemotherapy be used for patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B??

<b>POPULATION:</b>	patients with nasopharyngeal tumor stages III-IV A-B?
<b>INTERVENTION:</b>	induction chemotherapy
<b>COMPARISON:</b>	adjuvant chemotherapy
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	Overall survival - direct comparison Lee 2015; Overall survival - network comparison Rui You 2017; Disease specific survival; Disease control - network comparison Rui You 2017; Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017; Nephrotoxicity Lee 2015; Anemia Lee 2015; Thrombocytopenia Lee 2015; Neutropenia Lee 2015; Leukopenia; Mucositis Lee 2015; Neurotoxicity Lee 2015; Toxic deaths; Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation;
<b>SETTING:</b>	inpatients
<b>PERSPECTIVE:</b>	
<b>BACKGROUND:</b>	
<b>CONFLICT OF INTERESTS:</b>	

## ASSESSMENT

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes	Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is distinct from other head and neck carcinomas; it has a specific geographical distribution, is associated with the Epstein-Barr virus (EBV), and has an aggressive natural loco-regional history with a high risk of distant metastases. Radiotherapy is the cornerstone of initial treatment due to the radiosensitive	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>behavior of NPC and its deep-seated location. Over 70% of newly diagnosed NPC cases are classified as locoregionally advanced disease. Concurrent chemoradiotherapy (CRT) is the standard treatment for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. With the combined use of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and chemotherapy loco-regional control has substantially improved in NPC, and distant metastasis is now the main source of treatment failure. Additional cycles of chemotherapy, such as the addition of adjuvant chemotherapy (AC) or induction chemotherapy (IC) to CRT, might improve distant control in patients at high risk of distant metastasis. (Rui You 2017). Theoretically, changing to induction chemotherapy, with better tolerance and the upfront use of cytotoxic drug combinations, may be more effective for eradicating potent micrometastases. In addition, it may shrink the primary tumor to provide a wider margin for RT, an advantage that is particularly needed for tumors infiltrating/abutting critical neurologic structures. (Lee 2015)</p>	
---	---	--

**Desirable Effects**  
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																											
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<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 adjuvant chemotherapy</th> <th>Risk with induction chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)</td> <td rowspan="2">802 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td><b>6 per 100</b> (4 to 11)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)</td> <td rowspan="2">1415 (6 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>20 per 100</td> <td><b>17 per 100</b> (13 to 21)</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 adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>		11 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 11)	Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH		20 per 100	<b>17 per 100</b> (13 to 21)	<p>The overall level of evidence is moderate due to several biases. Therefore the judgement on both the desirable and undesirable effects has to be taken with caution in light of the methodological limitations. The majority of clinical studies included in the meta-analyses are done with asian population, with some notable differences respect to the caucasian one. The overall quality of the studies included in the meta-analyses is not always reported.</p>
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																			
	Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy																											
Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>																								
	11 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 11)																											
Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH																								
	20 per 100	<b>17 per 100</b> (13 to 21)																											

Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-	
Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 1.14</b> (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
	8 per 100	<b>9 per 100</b> (6 to 12)				
Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017 assessed with: distant metastasis free survival - without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.80</b> (0.55 to 1.16)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
	8 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 10)				
Nephrotoxicity Lee 2015 assessed with: renal impairment	Study population		<b>RR 1.47</b> (0.15 to 14.08)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	0 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 5)				
Anemia Lee 2015	Study population		<b>RR 0.31</b> (0.10 to 0.93)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	3 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Thrombocytopenia Lee 2015	Study population		<b>RR 0.74</b> (0.12 to 4.38)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	1 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Neutropenia Lee 2015	Study population		<b>RR 1.25</b> (0.67 to 2.33)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	5 per 100	<b>6 per 100</b> (3 to 11)				

Leukopenia - not reported	-	-	-	-	-	
Mucositis Lee 2015	Study population		<b>RR 0.39</b> (0.11 to 1.45)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	2 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Neurotoxicity Lee 2015 assessed with: peripheral neuropathy	Study population		<b>RR 1.96</b> (0.42 to 9.18)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	1 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 7)				
Toxic deaths - not reported	-	-	-	-	-	
Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported	-	-	-	-	-	
<p>a. Possible indirectness due to the replacement of fluorouracil with capecitabine and the replacement of the RT fractionation from conventional to accelerated</p> <p>b. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the studies</p> <p>c. Indirect comparison</p> <p>d. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the study</p>						

Undesirable Effects																																													
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																													
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																							
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>● Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with adjuvant chemotherapy</th> <th>Risk with induction chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)</td> <td rowspan="2">802 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>11 per 100</td> <td><b>6 per 100</b> (4 to 11)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)</td> <td rowspan="2">1415 (6 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>20 per 100</td> <td><b>17 per 100</b> (13 to 21)</td> </tr> <tr> <td>Disease specific survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 1.14</b> (0.80 to 1.64)</td> <td rowspan="2">1415 (6 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>8 per 100</td> <td><b>9 per 100</b> (6 to 12)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>		11 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 11)	Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH		20 per 100	<b>17 per 100</b> (13 to 21)	Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-		Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio	Study population		<b>HR 1.14</b> (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>		8 per 100	<b>9 per 100</b> (6 to 12)	<p>See the considerations about the desirable effects and the potentially risk of bias of the meta-analyses.</p>
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																
		Risk with adjuvant chemotherapy	Risk with induction chemotherapy																																										
	Overall survival - direct comparison Lee 2015 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.57</b> (0.32 to 1.02)	802 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>																																							
		11 per 100	<b>6 per 100</b> (4 to 11)																																										
Overall survival - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.84</b> (0.66 to 1.07)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH																																								
	20 per 100	<b>17 per 100</b> (13 to 21)																																											
Disease specific survival - not reported	-	-	-	-	-																																								
Disease control - network comparison Rui You 2017 assessed with: without distinguishing between radio	Study population		<b>HR 1.14</b> (0.80 to 1.64)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>																																								
	8 per 100	<b>9 per 100</b> (6 to 12)																																											

technique (2D/3D RT or IMRT)						
Distant metastasis rate - Network comparison Rui You 2017 assessed with: distant metastasis free survival - without distinguishing between radio technique (2D/3D RT or IMRT)	Study population		<b>HR 0.80</b> (0.55 to 1.16)	1415 (6 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c</sup>	
	8 per 100	<b>7 per 100</b> (5 to 10)				
Nephrotoxicity Lee 2015 assessed with: renal impairment	Study population		<b>RR 1.47</b> (0.15 to 14.08)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	0 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 5)				
Anemia Lee 2015	Study population		<b>RR 0.31</b> (0.10 to 0.93)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	3 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Thrombocytopenia Lee 2015	Study population		<b>RR 0.74</b> (0.12 to 4.38)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	1 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Neutropenia Lee 2015	Study population		<b>RR 1.25</b> (0.67 to 2.33)	622 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	5 per 100	<b>6 per 100</b> (3 to 11)				
Leukopenia - not reported	-	-	-	-	-	
Mucositis Lee 2015	Study population		<b>RR 0.39</b> (0.11 to 1.45)	802 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,d</sup>	
	2 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 3)				
Neurotoxicity Lee	Study population		<b>RR 1.96</b>	802	⊕⊕○○	

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="526 272 728 395">2015 assessed with: peripheral neuropathy</td> <td data-bbox="728 272 880 395">1 per 100</td> <td data-bbox="880 272 1032 395"><b>1 per 100</b> (0 to 7)</td> <td data-bbox="1032 272 1128 395">(0.42 to 9.18)</td> <td data-bbox="1128 272 1258 395">(1 RCT)</td> <td data-bbox="1258 272 1406 395">LOW<sup>a,d</sup></td> <td data-bbox="1406 272 1527 395"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 395 728 467">Toxic deaths - not reported</td> <td data-bbox="728 395 880 467">-</td> <td data-bbox="880 395 1032 467">-</td> <td data-bbox="1032 395 1128 467">-</td> <td data-bbox="1128 395 1258 467">-</td> <td data-bbox="1258 395 1406 467">-</td> <td data-bbox="1406 395 1527 467"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="526 467 728 635">Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported</td> <td data-bbox="728 467 880 635">-</td> <td data-bbox="880 467 1032 635">-</td> <td data-bbox="1032 467 1128 635">-</td> <td data-bbox="1128 467 1258 635">-</td> <td data-bbox="1258 467 1406 635">-</td> <td data-bbox="1406 467 1527 635"></td> </tr> </table> <p data-bbox="577 678 1518 805">                     a. Possible indirectness due to the replacement of fluorouracil with capecitabine and the replacement of the RT fractionation from conventional to accelerated                      b. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the studies                      c. Indirect comparison                      d. Risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the study                 </p>	2015 assessed with: peripheral neuropathy	1 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 7)	(0.42 to 9.18)	(1 RCT)	LOW <sup>a,d</sup>		Toxic deaths - not reported	-	-	-	-	-		Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported	-	-	-	-	-		
2015 assessed with: peripheral neuropathy	1 per 100	<b>1 per 100</b> (0 to 7)	(0.42 to 9.18)	(1 RCT)	LOW <sup>a,d</sup>																		
Toxic deaths - not reported	-	-	-	-	-																		
Number of patients who can't receive adjuvant chemo after concomitant chemoradiation - not reported	-	-	-	-	-																		
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>																							
<p><b>JUDGEMENT</b></p>	<p><b>RESEARCH EVIDENCE</b></p>	<p><b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b></p>																					
<p>○ Very low                      ● Low                      ○ Moderate                      ○ High                      ○ No included studies</p>	<p>The overall certainty of evidence was judged as LOW due to risk of bias and indirect comparison 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"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	
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"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		<p>The available data are more in favour of induction chemotherapy, but we don't have a direct comparison between intervention and comparison.</p> <p>Overall, it can be discussed whether randomized clinical trials are needed to prove benefit of induction versus adjuvant chemotherapy.</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	





<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<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	No evidence found	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<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	No evidence found	

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probabl y no	Probabl y yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don' t kno w
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	<b>Modera te</b>	Large		Var ies	Don' t kno w



JUDGEMENT							
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

JUDGEMENT							
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

### TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention  <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention  <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention  <input type="radio"/>
---	--	---	---

### CONCLUSIONS

#### Recommendation

Una chemioterapia di induzione può essere presa in considerazione come prima opzione rispetto a una chemioterapia adiuvante in pazienti affetti da tumore del nasofaringe in stadio III-IV A-B (positiva debole)



## **Appendice 2: Strategie di ricerca e flow di selezione degli studi**



**Quesito 1: In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV con interessamento linfonodale secondario sottoposti a radio/radiochemioterapia definitive la PET-TC con FDG effettuata non prima di 12 settimane dal termine del trattamento è la migliore modalità di valutazione della risposta?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head[Title/Abstract] AND Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Head[Title/Abstract] AND Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head"[Title/Abstract] OR "Head Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract])) AND (("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma\*"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (((("Positron Emission Tomography Computed Tomography"[Mesh]) OR ("PET-CT Scan\*"[Title/Abstract] OR "PET CT Scan\*"[Title/Abstract] OR "CT PET"[Title/Abstract] OR "Positron Emission Tomography-Computed Tomography"[Title/Abstract] OR "PET/CT"[Title/Abstract] OR "CT PET Scan\*"[Title/Abstract])) AND (("Fluorodeoxyglucose F18"[Mesh]) OR ("18F-FDG"[Title/Abstract] OR FDG[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #5 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 'pet-ct scanner'/exp/mj  
 #9 'pet-ct scanner' OR 'pet-ct scan\*' OR 'pet ct scan\*' OR 'ct pet' OR 'positron emission tomography-computed tomography' OR 'pet/ct' OR 'ct pet scan\*':ti,ab  
 'planocellular carcinoma\*':ti,ab  
 #10 #8 OR #9  
 #11 'fluorodeoxyglucose f 18'/exp/mj  
 #12 'fluorodeoxyglucose f 18' OR '18f-fdg' OR fdg:ti,ab  
 #13 #11 OR #12  
 #14 #10 AND #13  
 #15 #7 AND #14

#16 #7 AND #14 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 1**

**Quesito 2: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato non candidabili a chirurgia, al di sotto dei 70 anni e con buon PS, è appropriato il trattamento chemio-radioterapico concomitante a base di platino come trattamento di prima intenzione?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head[Title/Abstract] AND Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Head[Title/Abstract] AND Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head" [Title/Abstract] OR "Head Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract])) AND (("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma\*"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma\*"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Carboplatin"[Mesh]) OR ("Cisplatin"[Mesh]) OR (Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR cisplatin[Title/Abstract] OR carboplatin[Title/Abstract] OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Neocarbo[Title/Abstract] OR Carbosin[Title/Abstract] OR Carbotec[Title/Abstract])) AND ("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'head and neck tumor'/exp/mj

#2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'squamous cell carcinoma'/exp/mj

#5 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 ('cancer staging'/exp/mj) OR advanced OR advance OR 'stage iii' OR 'stage iv':ti,ab

#9 ('antineoplastic agent'/exp/mj OR 'cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj) OR platino OR platinol OR cisplatin OR carboplatin OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec:ti,ab

#10 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 #7 AND #11 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records selezionati: 1

**Quesito 3: Nei pazienti con tumore testa e collo operati candidati a trattamento chemioradioterapico concomitante postoperatorio e fit per cisplatino concomitante, la schedula settimanale è equivalente a quella trisettimanale?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

```
((((((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head[Title/Abstract] AND Neck Neoplasm"[Title/Abstract]
OR "Cancer of Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Head[Title/Abstract] AND Neck
Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head[Title/Abstract] AND Neck"[Title/Abstract] OR "Upper
Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Neck
Neoplasm*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head" [Title/Abstract] OR "Head Cancer*"[Title/Abstract] OR
"Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer*"[Title/Abstract]
OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND (("Chemoradiotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR
(chemoradiotherap*[Title/Abstract] OR "postoperative radiotherap*"[Title/Abstract] OR "postoperative
chemotherap*"[Title/Abstract] OR "postoperative chemoradiotherap*"[Title/Abstract] OR "concurrent
chemoradiotherap*"[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND
((((("Antineoplastic Agents"[Mesh]) OR ("Carboplatin"[Mesh])) OR ("Cisplatin"[Mesh])) OR
(Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract] OR cisplatin[Title/Abstract] OR carboplatin[Title/Abstract]
OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR
Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Neocarbo[Title/Abstract] OR
Carbosin[Title/Abstract] OR Carbotec[Title/Abstract])) AND ("Radiotherapy"[Mesh])) OR
(radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-
Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title]
OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic
review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized
Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract]
OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))
```

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

```
#1 'head and neck tumor'/exp/mj
#2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the
head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm*' OR 'neck neoplasm*' OR
'cancer of head' OR 'head cancer*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer*' OR
'cancer of the neck':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'cisplatin'/exp/mj OR 'carboplatin'/exp/mj) OR platino OR platinol OR
cisplatin OR carboplatin OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR
neocarbo OR carbosin OR carbotec:ti,ab
#5 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab
#6 #4 AND #5
#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR
[randomized controlled trial]/lim)
```

Records selezionati: 1

**Quesito 4: In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0 candidabili ad un trattamento radio-chemioterapico concomitante, quale modalità di frazionamento della dose radiante è la migliore in termini di efficacia?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

```
((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Squamous
Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma*"[Title/Abstract] OR "Planocellular
```

Carcinoma\*[Title/Abstract])) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR "locally advanced"[Title/Abstract]))) AND ("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*[Title/Abstract] OR "chemotherap\*[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "concurrent chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

#### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #2 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('cancer staging'/exp/mj) OR advanced OR advance OR 'stage iii' OR 'stage iv':ti,ab  
 #5 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab  
 #6 ('antineoplastic agent'/exp/mj) OR chemotherapy\*:ti,ab  
 #7 #3 AND #4 AND #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Records selezionati: 1

**Quesito 5: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab può essere utilizzato come alternativa al cisplatino?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)

((("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract] OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "head neoplasm\*[Title/Abstract] OR "neck neoplasm\*[Title/Abstract] OR "Cancer of Head"[Title/Abstract] OR "head cancer\*[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "neck cancer\*[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]) AND (((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma\*[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "locally advanced"[Title/Abstract]))) AND (((("Cisplatin"[Mesh]) OR (Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract]) OR (((("Cetuximab"[Mesh]) OR (Erbitux[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

#### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab



#3 ('squamous cell carcinoma'/exp/mj) OR 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #4 ('cancer staging'/exp/mj) OR advanced OR advance "locally advanced":ti,ab  
 #5 ('cetuximab'/exp/mj) OR 'cetuximab' OR erbitux:ti,ab  
 #6 ('cisplatin'/exp/mj) OR platino OR platinol OR cisplatin:ti,ab  
 #7 #5 OR #6  
 #8 (#1 OR #2) AND #3 AND 4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 3**

**GRADE Quesito 6: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato di età > 70 anni, non fit per l'associazione con cisplatino è raccomandabile l'aggiunta del cetuximab alla radioterapia?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head and Neck"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head" [Title/Abstract] OR "Head Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract] OR "locally advanced" [Title/Abstract]))) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (("Cetuximab"[Mesh]) OR (Erbitux[Title/Abstract])))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('cancer staging'/exp/mj) OR advanced OR advance OR 'stage iii' OR 'stage iv':ti,ab  
 #5 #3 AND #4  
 #6 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab  
 #7 ('cetuximab'/exp/mj) OR 'cetuximab' OR erbitux:ti,ab  
 #8 #6 OR #7  
 #9 #3 AND #5 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 3**

**GRADE Quesito 7: Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile la chemio-radioterapia concomitante versus la sola radioterapia?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head and Neck"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head" [Title/Abstract] OR "Head Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND

((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*[Title/Abstract] OR "chemotherap\*[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "concurrent chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))

### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'head and neck tumor'/exp/mj

#2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab

#5 ('antineoplastic agent'/exp/mj) OR chemotherapy\*:ti,ab

#6 #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([aged]/lim OR [very elderly]/lim)

### Records selezionati: 1

**Quesito 8: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operati e candidati a trattamento adiuvante radioterapico (in associazione o meno a chemioterapia), l'avvio del trattamento radioterapico entro sei settimane dall'intervento migliora il controllo loco-regionale e la sopravvivenza globale rispetto all'avvio del trattamento oltre le sei settimane?**

### MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)

((((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head and Neck"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*[Title/Abstract] OR "Cancer of Head"[Title/Abstract] OR "Head Cancer\*[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND ((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*[Title/Abstract] OR "chemotherap\*[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "concurrent chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #5 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab  
 #9 ('antineoplastic agent'/exp/mj) OR chemotherapy\*:ti,ab  
 #10 #7 AND #8 AND #9 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 2**

**Quesito 9: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato quando è raccomandata la chemioradioterapia post-operatoria a scopo adiuvante?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR ("Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head and Neck"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract])) OR ("Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Head Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Neck Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head" [Title/Abstract] OR "Head Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "Neck Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND ((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*"[Title/Abstract] OR "concurrent chemoradiotherap\*"[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))

#### **Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #5 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab  
 #9 ('antineoplastic agent'/exp/mj) OR chemotherapy\*:ti,ab  
 #10 #7 AND #8 AND #9 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 2**

**GRADE Quesito 10: Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Head and Neck Neoplasms"[MeSH Terms] OR ("Head and Neck Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Head and Neck Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head and Neck"[Title/Abstract]) OR ("Upper Aerodigestive Tract Neoplasms"[Title/Abstract] OR "head neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "neck neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Head"[Title/Abstract] OR "head cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Head"[Title/Abstract] OR "Cancer of Neck"[Title/Abstract] OR "neck cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Neck"[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "locally advanced"[Title/Abstract]))) OR "N3 locally advanced"[Title/Abstract] OR (((("N2 locally advanced"[Title/Abstract] OR "N3 locally advanced"[Title/Abstract]))) AND (((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*"[Title/Abstract] OR "concurrent chemoradiotherap\*"[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'head and neck tumor'/exp/mj  
 #2 'head and neck neoplasm' OR 'cancer of head and neck' OR 'head and neck cancer' OR 'cancer of the head and neck' OR 'upper aerodigestive tract neoplasms' OR 'head neoplasm\*' OR 'neck neoplasm\*' OR 'cancer of head' OR 'head cancer\*' OR 'cancer of the head' OR 'cancer of neck' OR 'neck cancer\*' OR 'cancer of the neck':ti,ab  
 #3 ('cancer staging'/exp/mj) OR advanced OR advance "locally advanced":ti,ab  
 #4 (#1 OR #2) AND #3  
 #5 ('radiotherapy'/exp/mj) OR 'radiotherapy':ti,ab  
 #6 ('antineoplastic agent'/exp/mj) OR chemotherapy\*:ti,ab  
 #7 #5 AND #6  
 #8 #4 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 5**

**Quesito 11: Nei pazienti con tumori ipofaringo-laringei in stadio III-IV candidati a chirurgia demolitiva la chemioterapia di induzione con schema TPF seguito da radioterapia rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

(((((("Laryngeal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Laryngeal Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Larynx Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Larynx"[Title/Abstract] OR "Larynx Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Laryngeal Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Larynx"[Title/Abstract])) AND ((("Hypopharyngeal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Hypopharyngeal Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Hypopharyngeal Cancer\*"[Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR "stage III"[Title/Abstract] OR "stage IV"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Chemoradiotherapy"[Mesh] OR (chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR "radiotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemotherap\*"[Title/Abstract] OR "chemoradiotherap\*"[Title/Abstract] OR "concurrent

chemoradiotherap\*[Title/Abstract] OR concurrent[Title/Abstract] OR concomitant[Title/Abstract]))) OR (induction chemotherapy[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

#### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'larynx tumor'/exp/mj AND 'hypopharynx tumor'/exp/mj  
 #2 'laryngeal neoplasm\*' OR 'larynx neoplasm\*' OR 'cancer of larynx' OR 'larynx cancer\*' OR 'laryngeal cancer\*' OR 'cancer of the larynx':ti,ab  
 #3 'hypopharyngeal neoplasm\*' OR 'hypopharyngeal cancer\*':ti,ab  
 #4 #2 AND #3  
 #5 #1 OR #4  
 #6 'cancer staging'/exp/mj  
 #7 advance OR advanced OR 'stage iii' OR 'stage iv':ti,ab  
 #8 #6 OR #7  
 #9 #5 AND #8  
 #10 'chemoradiotherapy'/exp/mj  
 #11 (chemoradiotherap\* OR radiotherap\* OR 'chemotherap\*' OR 'chemoradiotherap\*' OR 'concurrent chemoradiotherap\*' OR concurrent OR concomitant OR induction) AND chemotherapy:ti,ab  
 #12 #10 OR #11  
 #13 #9 AND #12

**Records selezionati: 7**

**Quesito 12: In pazienti affetti da recidiva locale e/o regionale di carcinoma squamocellulare già radiotrattati e non suscettibili di intervento chirurgico con certezza di radicalità macroscopica può essere preso in considerazione un ritrattamento radiante?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)

((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma\*[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma\*[Title/Abstract]))) AND ((("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract]))) AND ((("Re-Irradiation"[Mesh]) OR (radiotherapy[Title/Abstract] OR "re-irradiation"[Title/Abstract] OR Reirradiation[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

#### Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #2 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('recurrent disease'/exp/mj) OR 'recurrent disease' OR advance OR advanced OR recurrence OR recurrent OR metasta\*:ti,ab  
 #5 ('re-irradiation'/exp/mj) OR radiotherapy OR 're-irradiation' OR reirradiation:ti,ab  
 #6 #3 AND #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 3**



**Quesito 13: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento locoregionale e ancora potenzialmente platino sensibili, è appropriato l'utilizzo di un regime con pembrolizumab oppure cetuximab + chemioterapia a base di platino come trattamento di prima intenzione?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract]))) AND (((("Cetuximab"[Mesh]) OR (Erbix[Title/Abstract])))) OR ("pembrolizumab" [Supplementary Concept]) OR (Keytruda[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract])) AND (((("Cisplatin"[Mesh]) OR (Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract]))))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #2 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('recurrent disease'/exp/mj) OR 'recurrent disease' OR advance OR advanced OR recurrence OR recurrent OR metasta\*:ti,ab  
 #5 ('cetuximab'/exp/mj OR 'pembrolizumab'/exp/mj) OR 'cetuximab' OR keytruda OR 'pembrolizumab' OR keytruda:ti,ab  
 #6 ('cisplatin'/exp/mj) OR 'cisplatin' OR platino OR platinol OR cisplatin:ti,ab  
 #7 #3 AND #4 AND #5 AND #6 ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 3**

**Quesito 14: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale e con malattia platino refrattaria e non pre-trattati con anticorpi anti-PD1 è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti-PD1 rispetto alla chemioterapia?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma"[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasm Recurrence, Local"[Mesh]) OR (advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract]))) AND (((("Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR ("anti-PD1"[Title/Abstract] OR "anti-PDL1"[Title/Abstract] OR "anti-PD1/PDL-1 immunotherapy"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))))))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj

#2 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('recurrent disease'/exp/mj) OR 'recurrent disease' OR advance OR advanced OR recurrence OR recurrent OR metasta\*:ti,ab  
 #5 ('monoclonal antibody'/exp/mj) OR 'anti-pd1' OR 'anti-pd11' OR 'anti-pd1/pd-1 immunotherapy':ti,ab  
 #6 #3 AND #4 AND #5 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 4**

**Quesito 15: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabili a trattamento radioterapico o chemio-radioterapico concomitante è raccomandata la valutazione dello stato nutrizionale?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((((((((((("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh]) OR ("Squamous Cell Carcinoma\*" [Title/Abstract] OR "Squamous Carcinoma\*" [Title/Abstract] OR "Epidermoid Carcinoma\*" [Title/Abstract] OR "Planocellular Carcinoma\*" [Title/Abstract]))) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) ) OR ((advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract]))) OR ("locally advanced"[Title/Abstract]))) AND ("Malnutrition/complications"[Mesh])

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 'squamous cell carcinoma'/exp/mj  
 #2 'squamous cell carcinoma\*' OR 'squamous carcinoma\*' OR 'epidermoid carcinoma\*'  
 #3 #1 OR #2  
 #4 ('cancer staging'/exp/mj) OR 'recurrent disease' OR advance OR advanced OR recurrence OR recurrent OR metasta\*:ti,ab  
 #5 'malnutrition'/exp/mj  
 #6 #3 AND #4 AND #5

**Records selezionati: 1**

**GRADE Quesito 16: Nei pazienti con carcinoma nasofaringeo in stadio localmente avanzato III e IVA/B è appropriato un trattamento chemioterapico di induzione prima del trattamento concomitante chemioradioterapico?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a 29 marzo 2021)**

((("Nasopharyngeal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Nasopharyngeal Neoplasm\*" OR "Cancer of Nasopharynx" OR "Nasopharynx Cancer\*" OR "Nasopharyngeal Cancer\*" OR "Cancer of the Nasopharynx")) AND (((("Neoplasm Staging"[Mesh]) ) OR ((advance[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR recurrence[Title/Abstract] OR recurrent[Title/Abstract] OR metasta\*[Title/Abstract]))) OR ("locally advanced"[Title/Abstract]))) AND (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR ("Induction Chemotherap\*" [Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))

**Embase (Embase.com) (1974 a 29 marzo 2021)**

#1 ('nasopharynx tumor'/exp/mj) OR 'nasopharyngeal neoplasm\*' OR 'cancer of nasopharynx' OR 'nasopharynx cancer\*' OR 'nasopharyngeal cancer\*' OR 'cancer of the nasopharynx':ti,ab

---

#2 ('cancer staging'/exp/mj) OR 'recurrent disease' OR advance OR advanced OR recurrence OR recurrent OR metasta\*:ti,ab

#3 ('induction chemotherapy'/exp/mj) OR 'induction chemotherapy':ti,ab

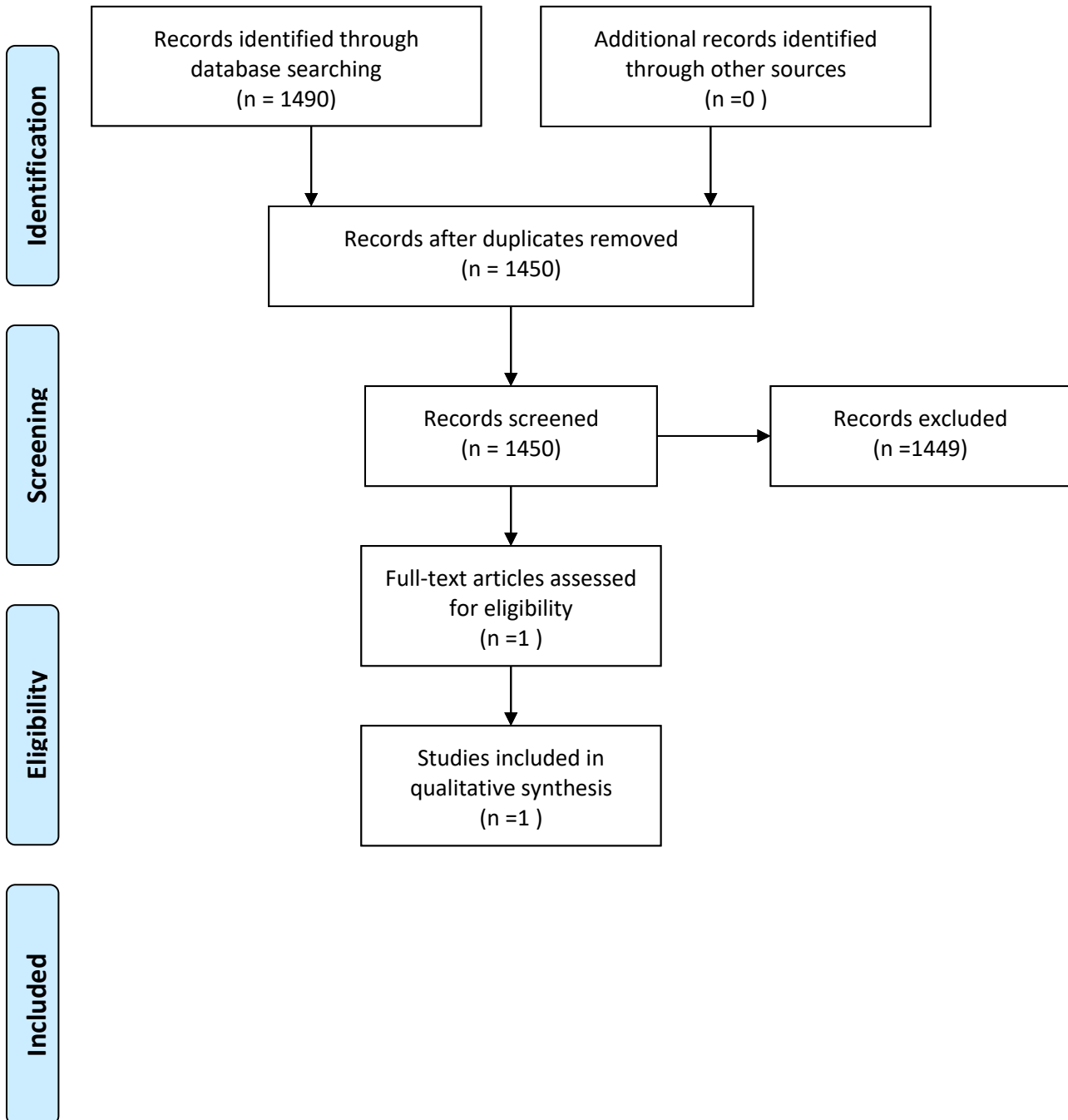
#4 #1 AND #2 AND #3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records selezionati: 6**



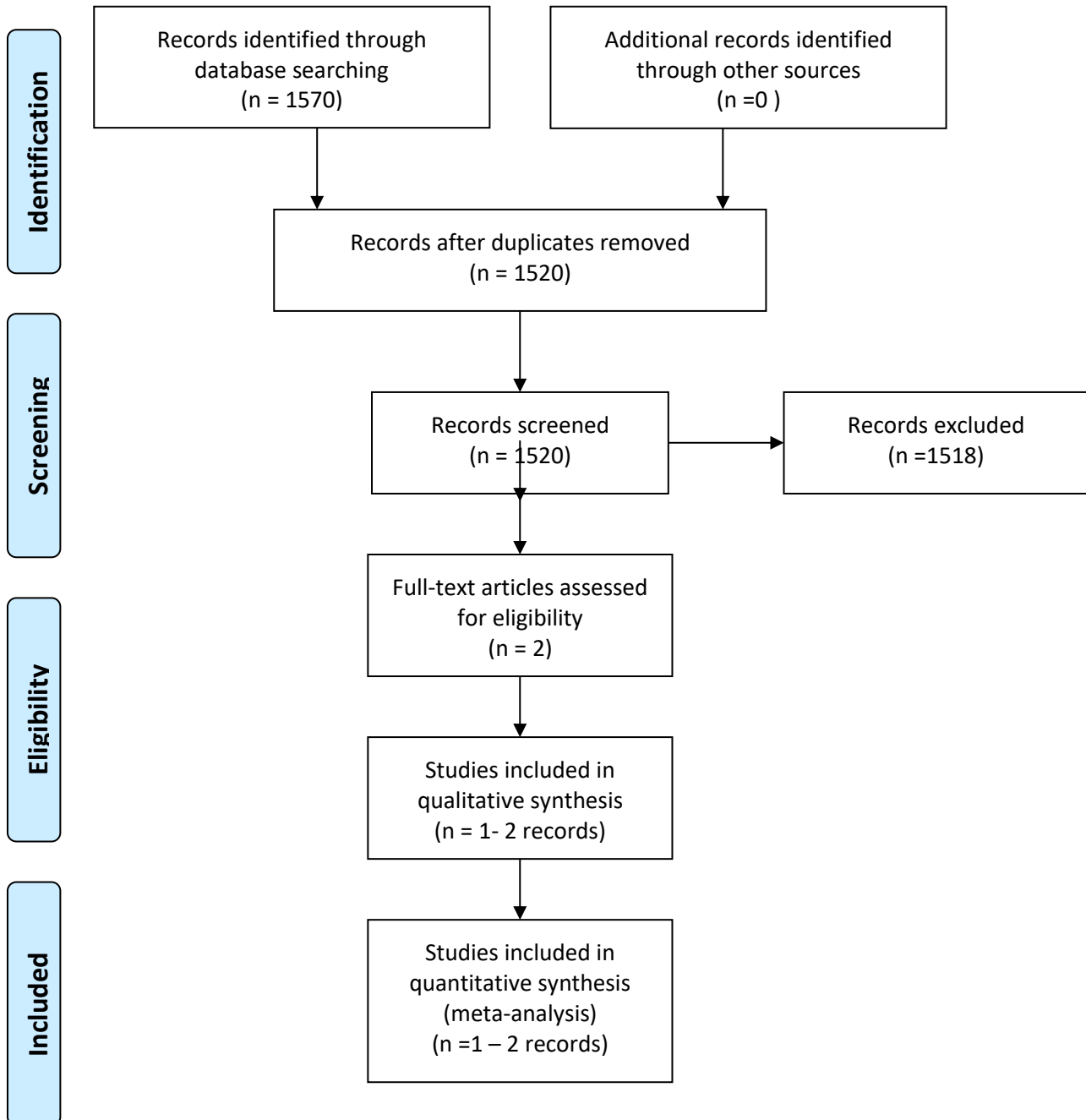


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV con interessamento linfonodale secondario sottoposti a radio/radiochemioterapia definitive la PET-TC con FDG effettuata non prima di 12 settimane dal termine del trattamento è la migliore modalità di valutazione della risposta?**



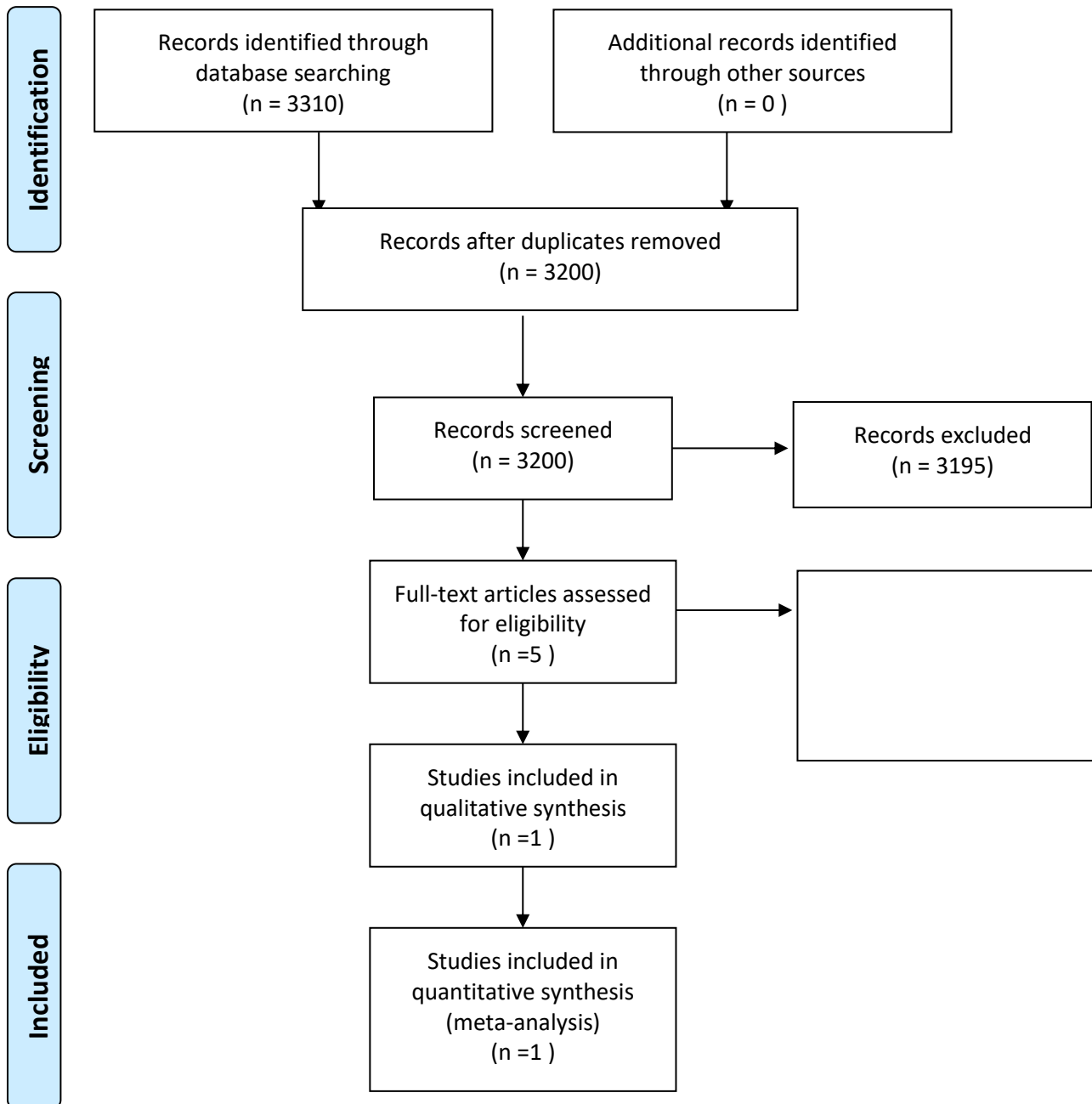


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato non candidabili a chirurgia, al di sotto dei 70 anni e con buon PS, è appropriato il trattamento chemio-radioterapico concomitante a base di platino come trattamento di prima intenzione?**



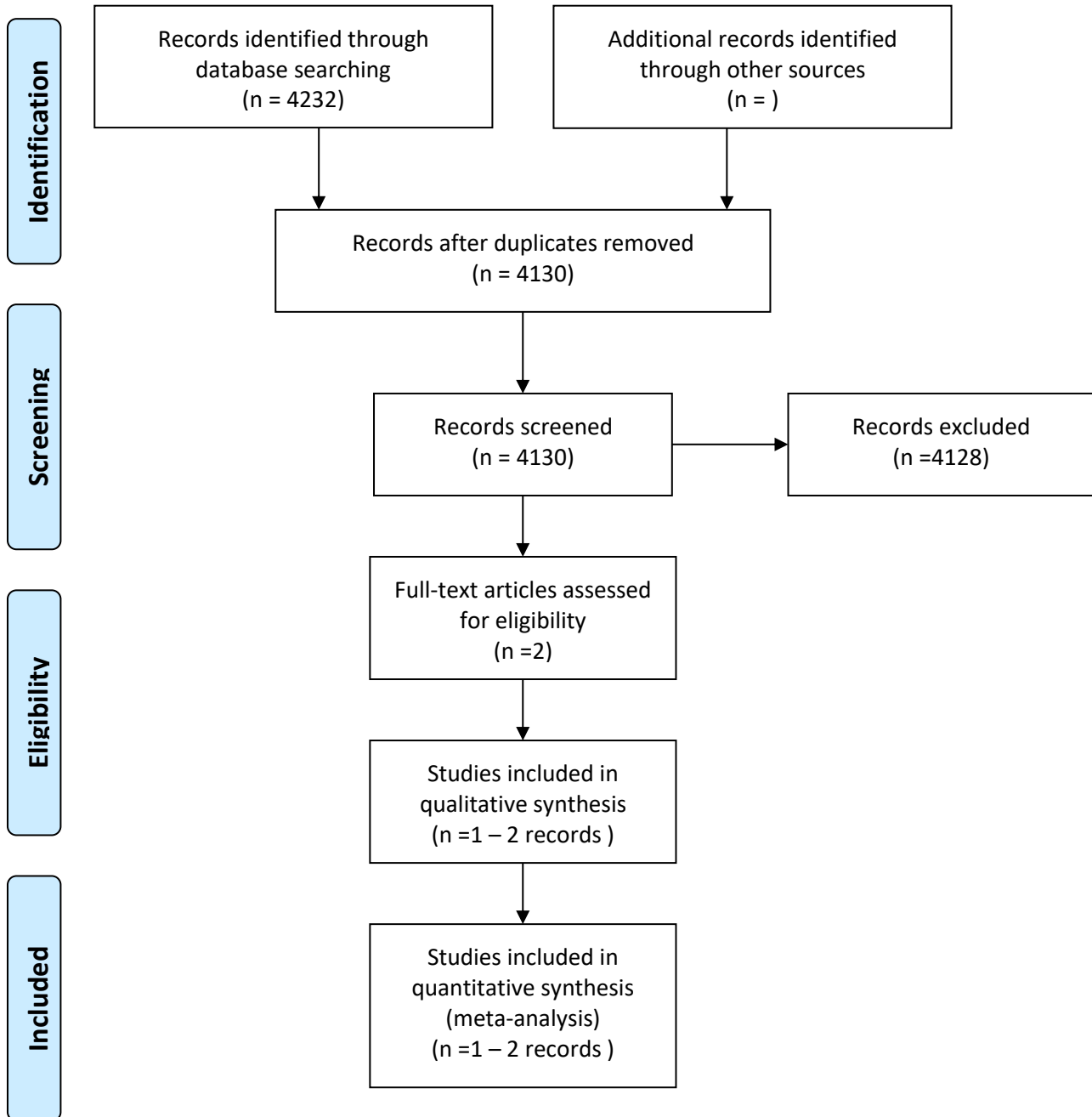


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nei pazienti con tumore testa e collo operati candidati a trattamento chemioradioterapico concomitante postoperatorio e fit per cisplatino concomitante, la scheda settimanale è equivalente a quella trisettimanale?**



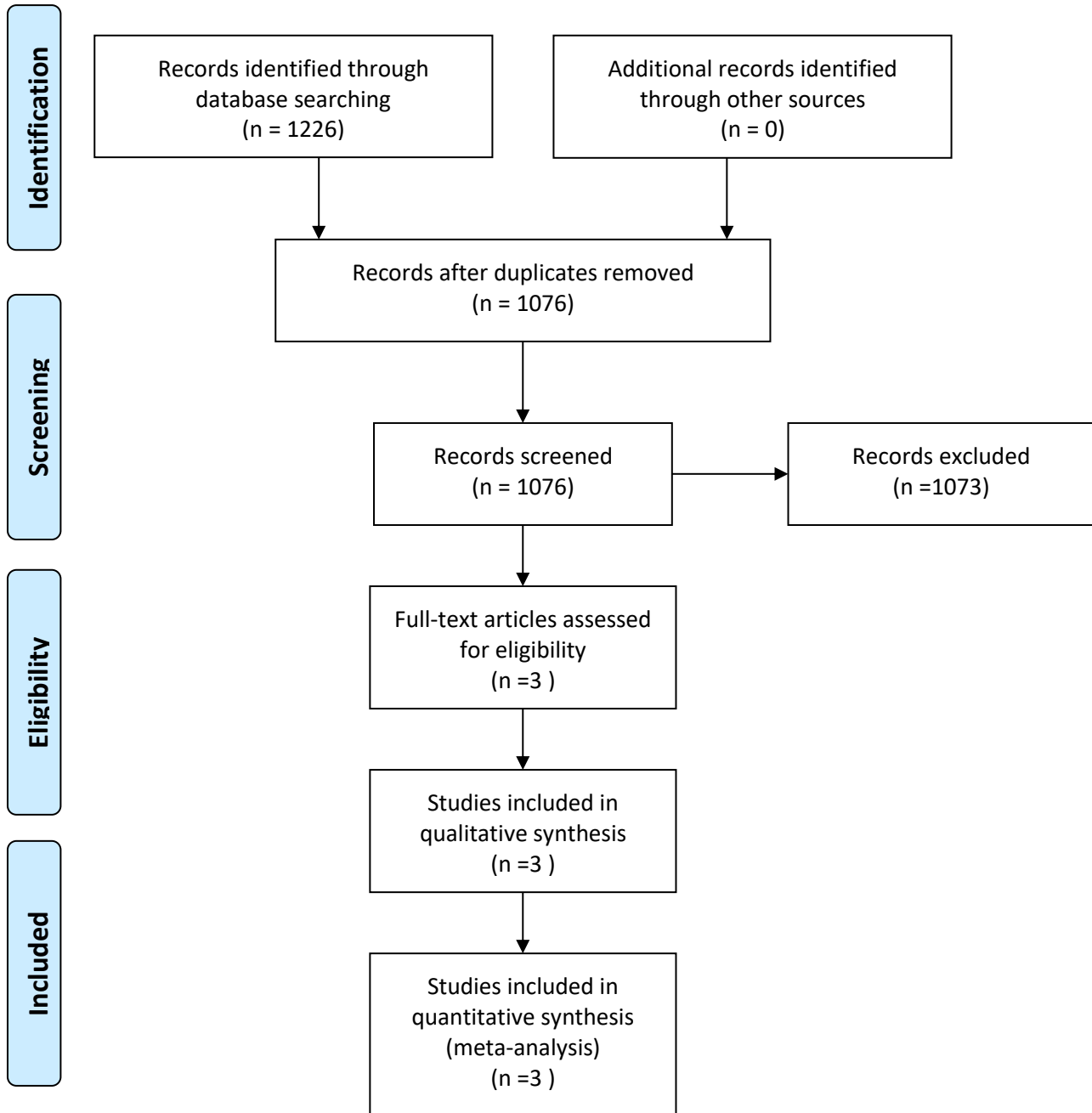


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: In pazienti affetti da carcinoma squamocellulare localmente avanzato in stadio III/IV-M0 candidabili ad un trattamento radio-chemioterapico concomitante, quale modalità di frazionamento della dose radiante è la migliore in termini di efficacia?**



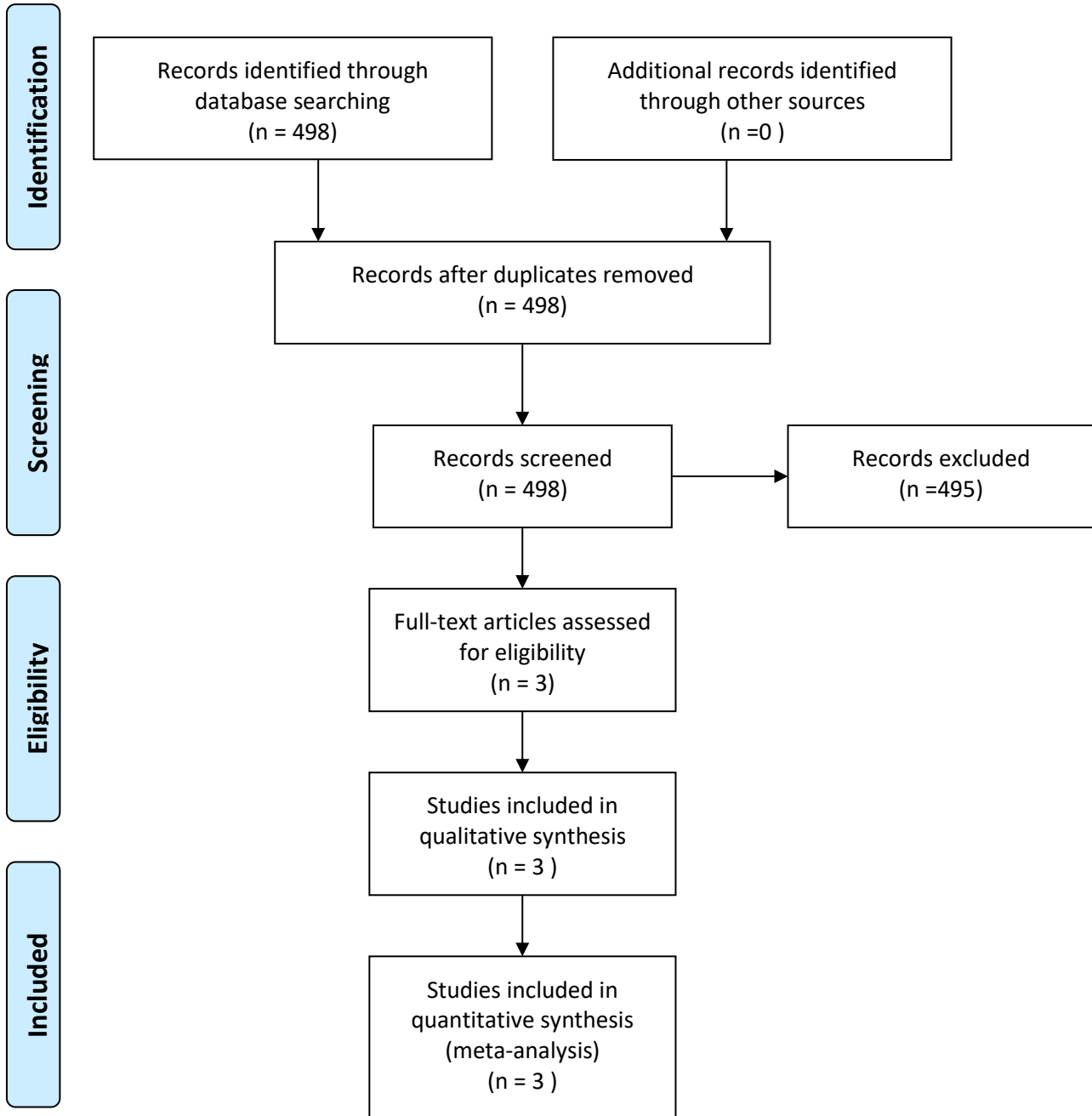


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato e fit per chemioradioterapia concomitante con cisplatino, il cetuximab può essere utilizzato come alternativa al cisplatino?**



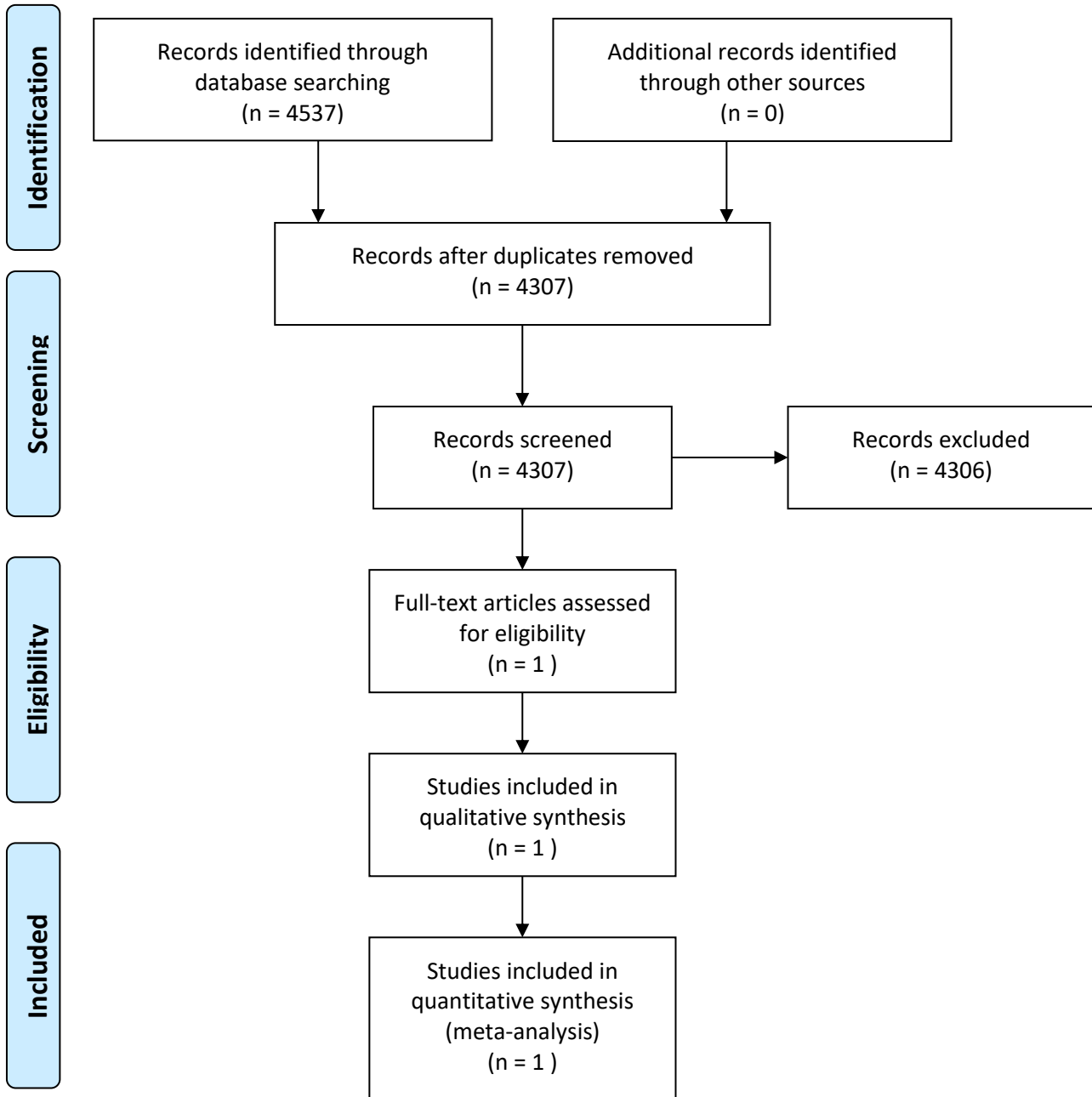


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato di età > 70 anni, non fit per l'associazione con cisplatino è raccomandabile l'aggiunta del cetuximab alla radioterapia?**



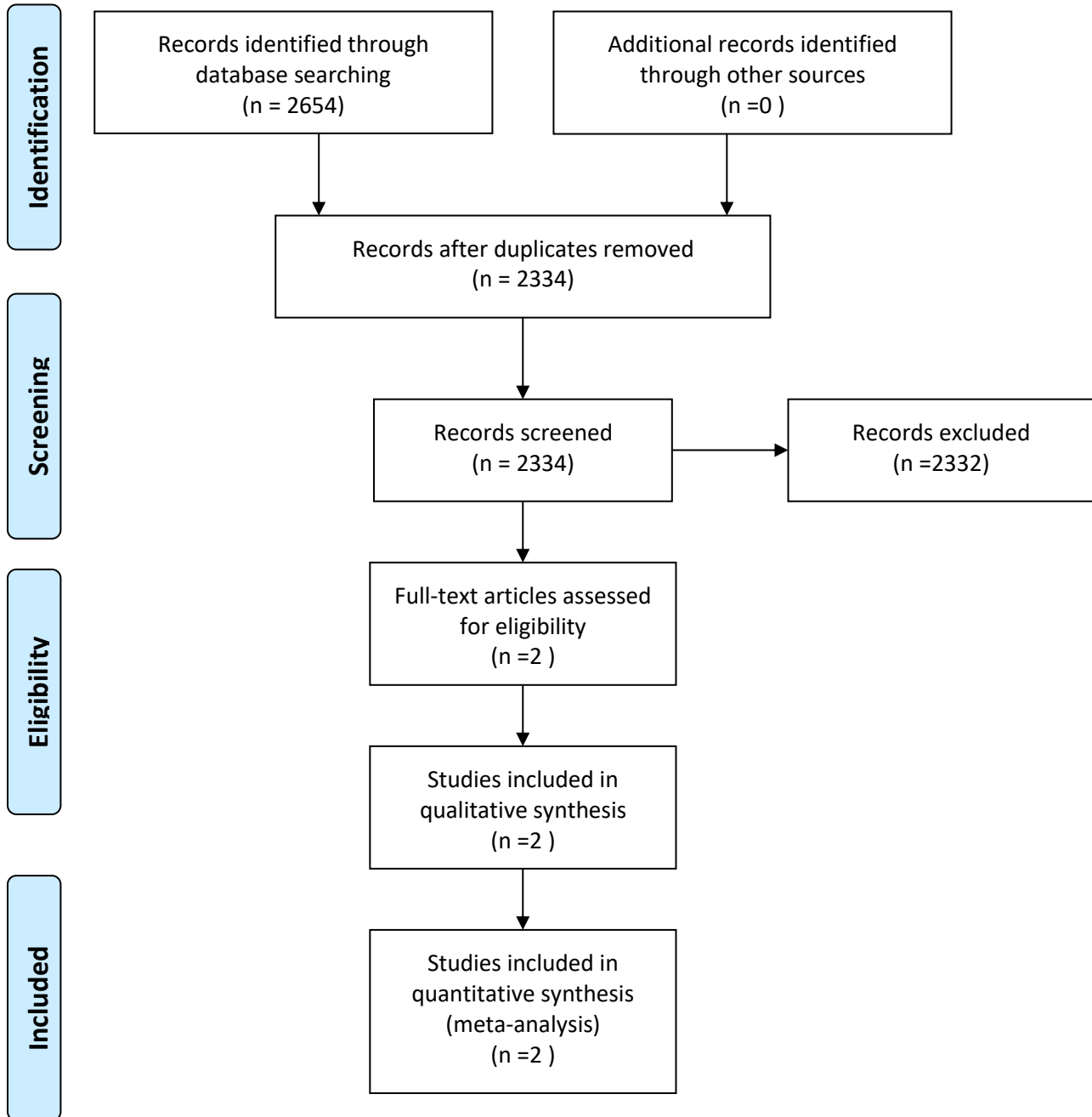


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: Nei pazienti con tumore della testa e del collo di età superiore o uguale a 70 anni è raccomandabile la chemio-radioterapia concomitante versus la sola radioterapia?**





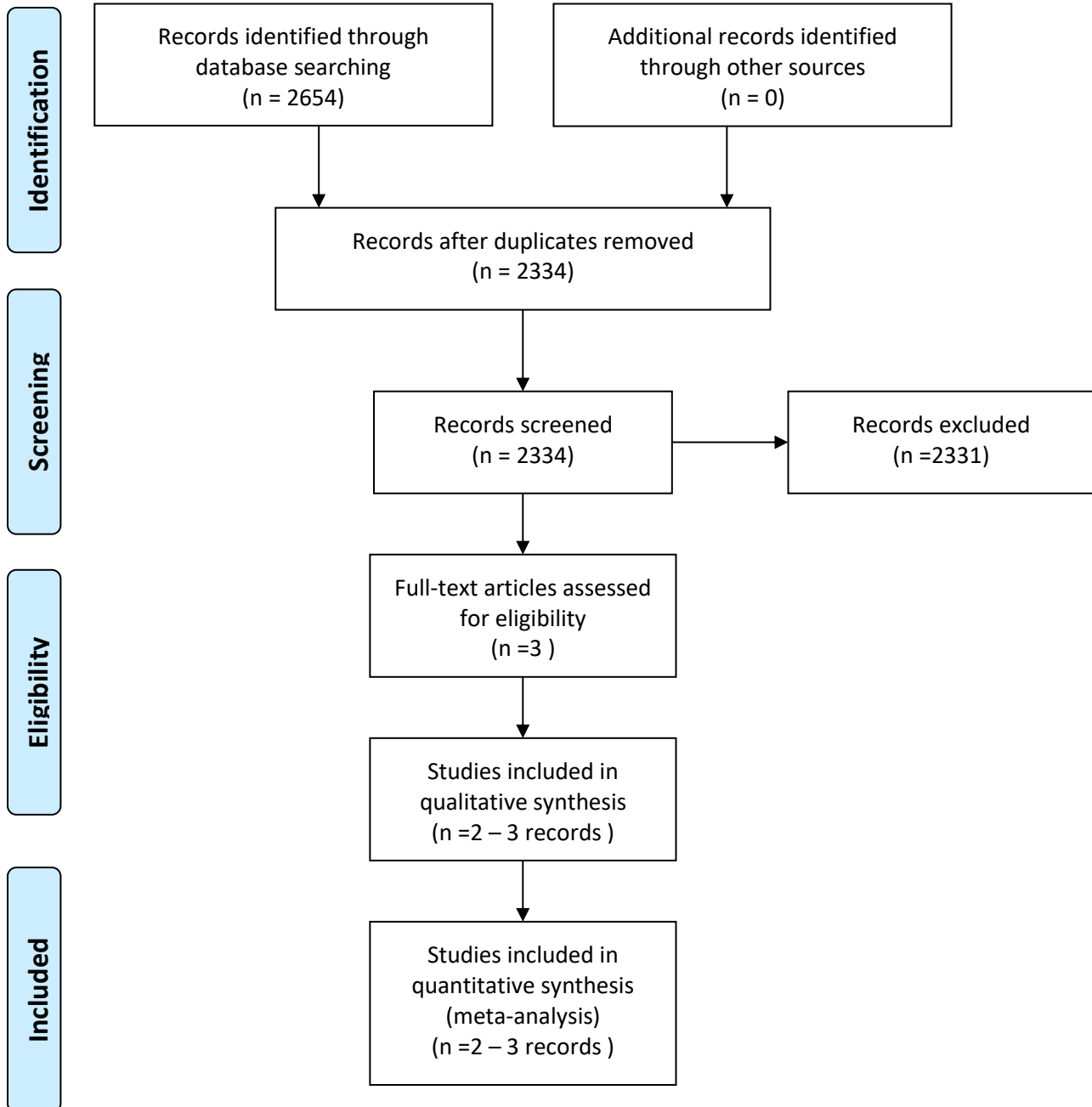
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo operati e candidati a trattamento adiuvante radioterapico (in associazione o meno a chemioterapia), l'avvio del trattamento radioterapico entro sei settimane dall'intervento migliora il controllo loco-regionale e la sopravvivenza globale rispetto all'avvio del trattamento oltre le sei settimane?**





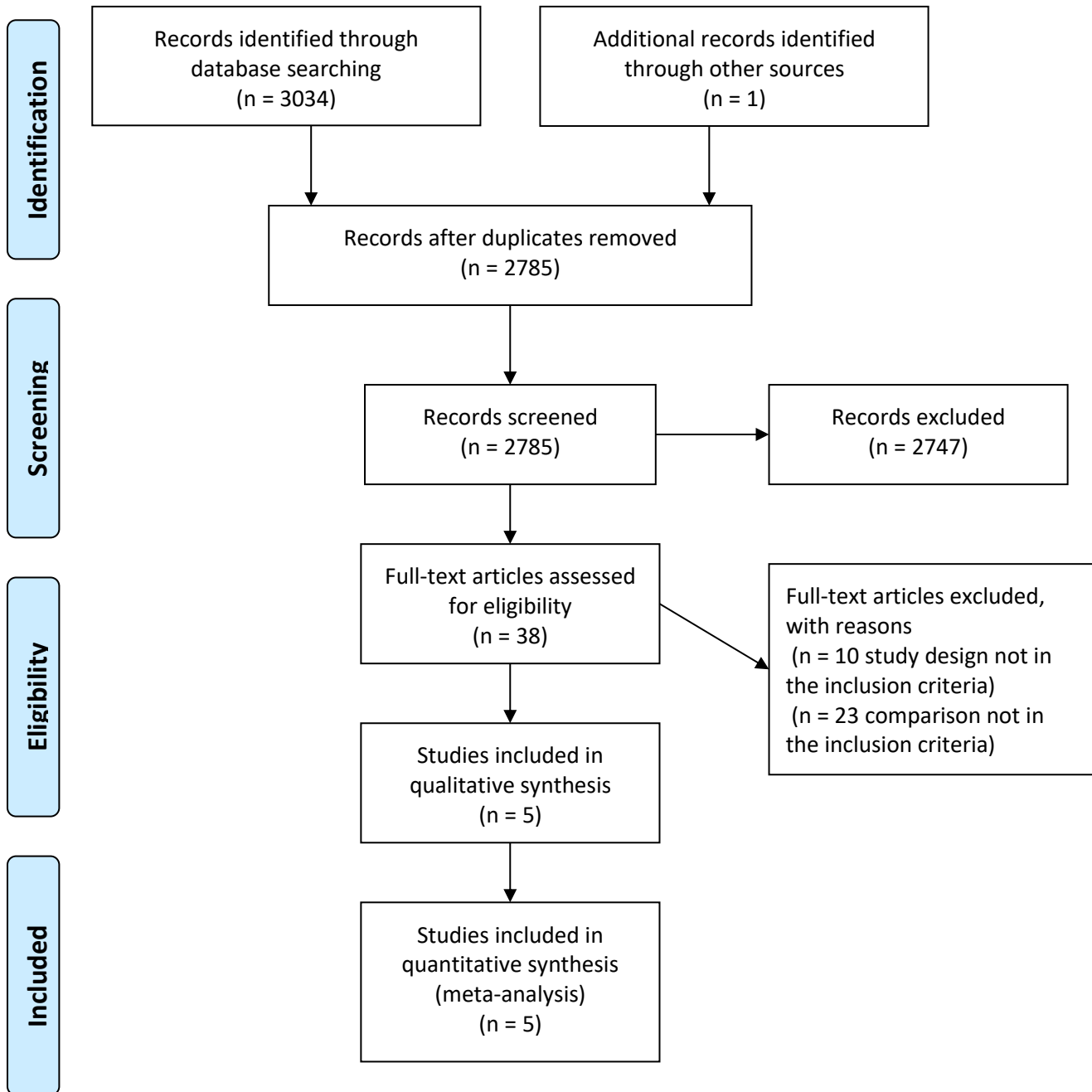


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto cervico-cefalico operato quando è raccomandata la chemioradioterapia post-operatoria a scopo adiuvante?**



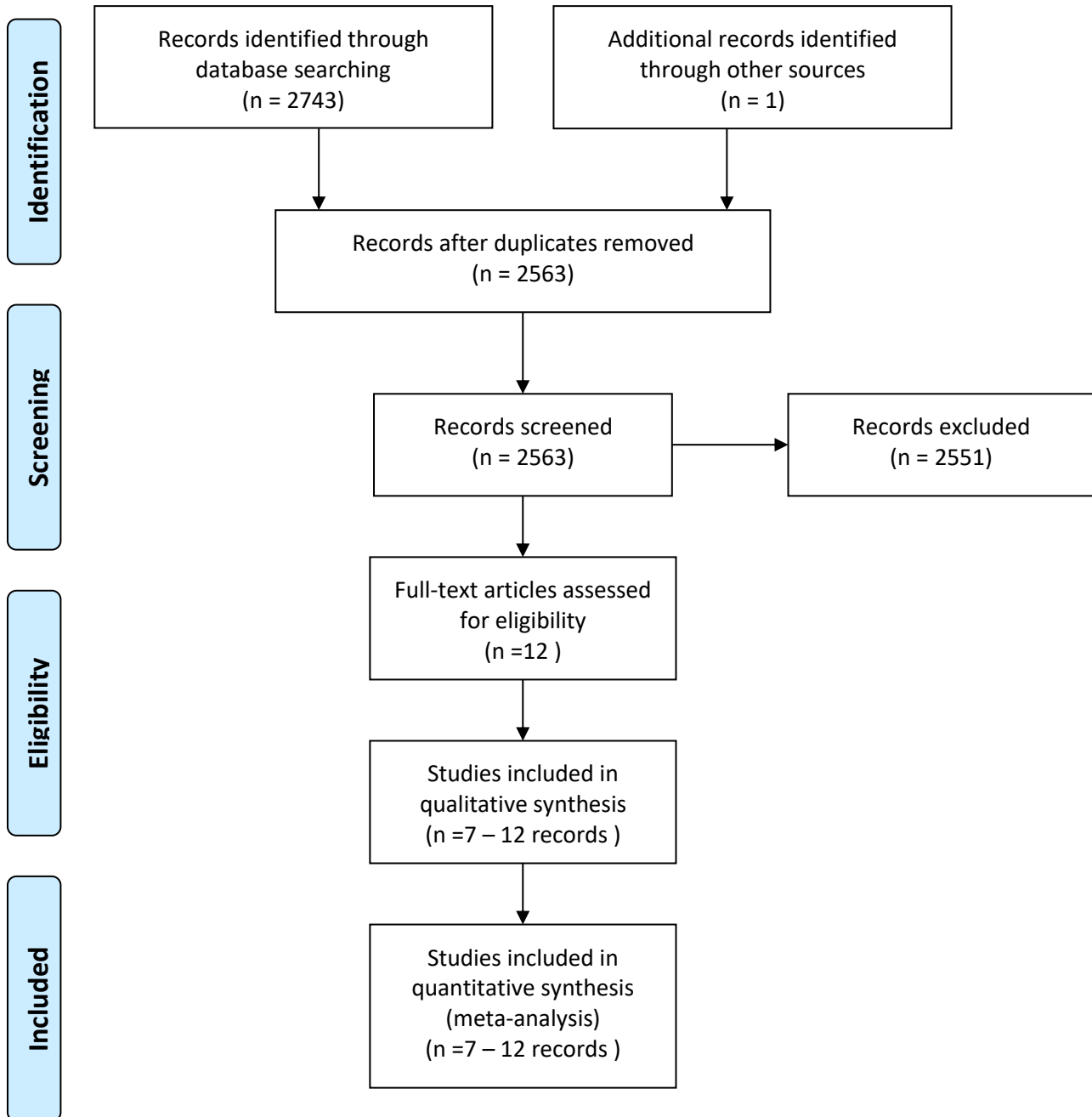


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: Nei pazienti con tumore del distretto cervico-facciale in stadio III-IV (escluso laringe e ipofaringe) la chemioterapia di induzione con schema TPF rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?**



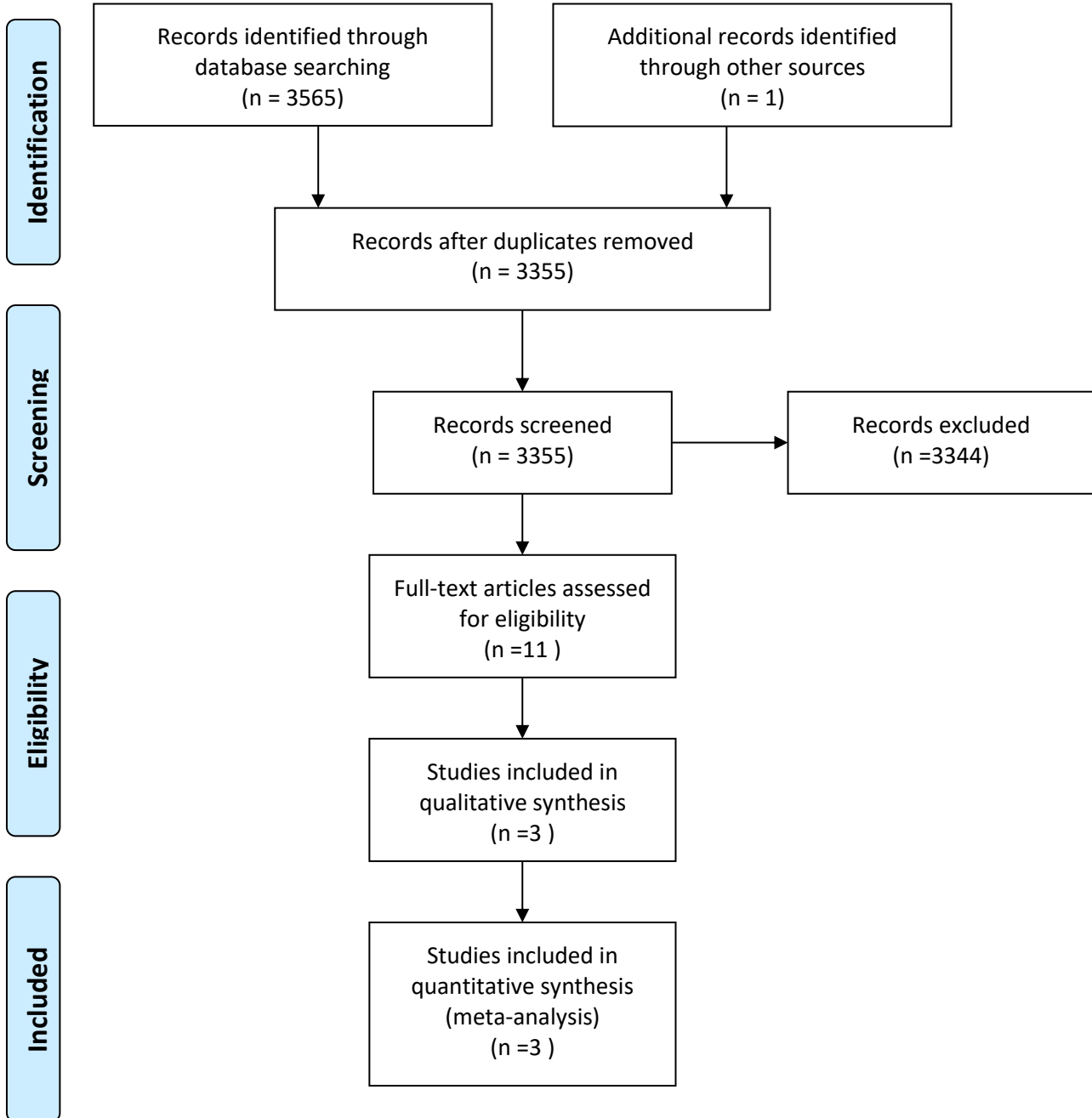


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti con tumori ipofaringo-laringei in stadio III-IV candidati a chirurgia demolitiva la chemioterapia di induzione con schema TPF seguito da radioterapia rispetto alla chemio-radioterapia è il miglior trattamento?**



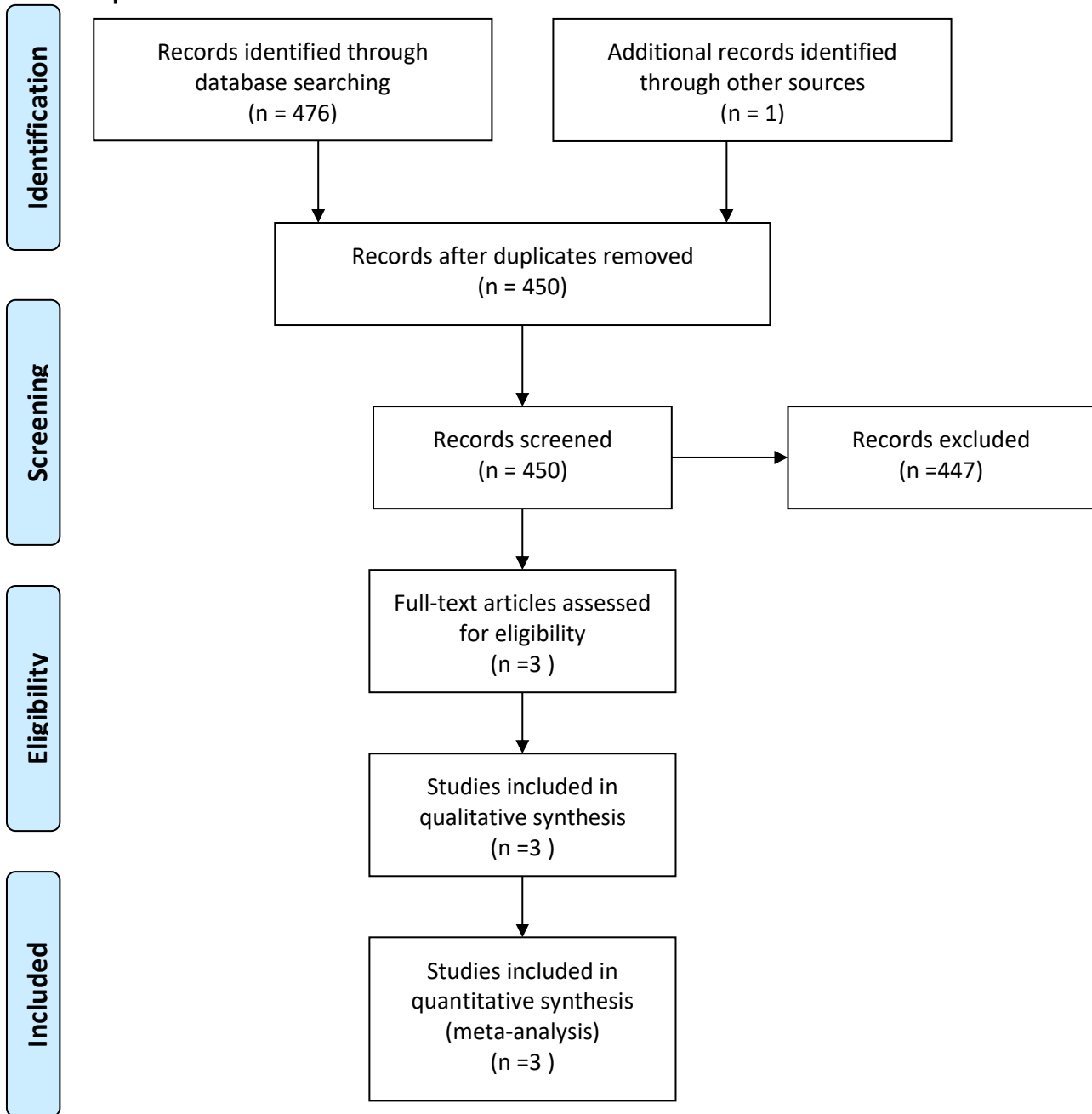


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: In pazienti affetti da recidiva locale e/o regionale di carcinoma squamocellulare già radiotrattati e non suscettibili di intervento chirurgico con certezza di radicalità macroscopica può essere preso in considerazione un ritrattamento radiante?**



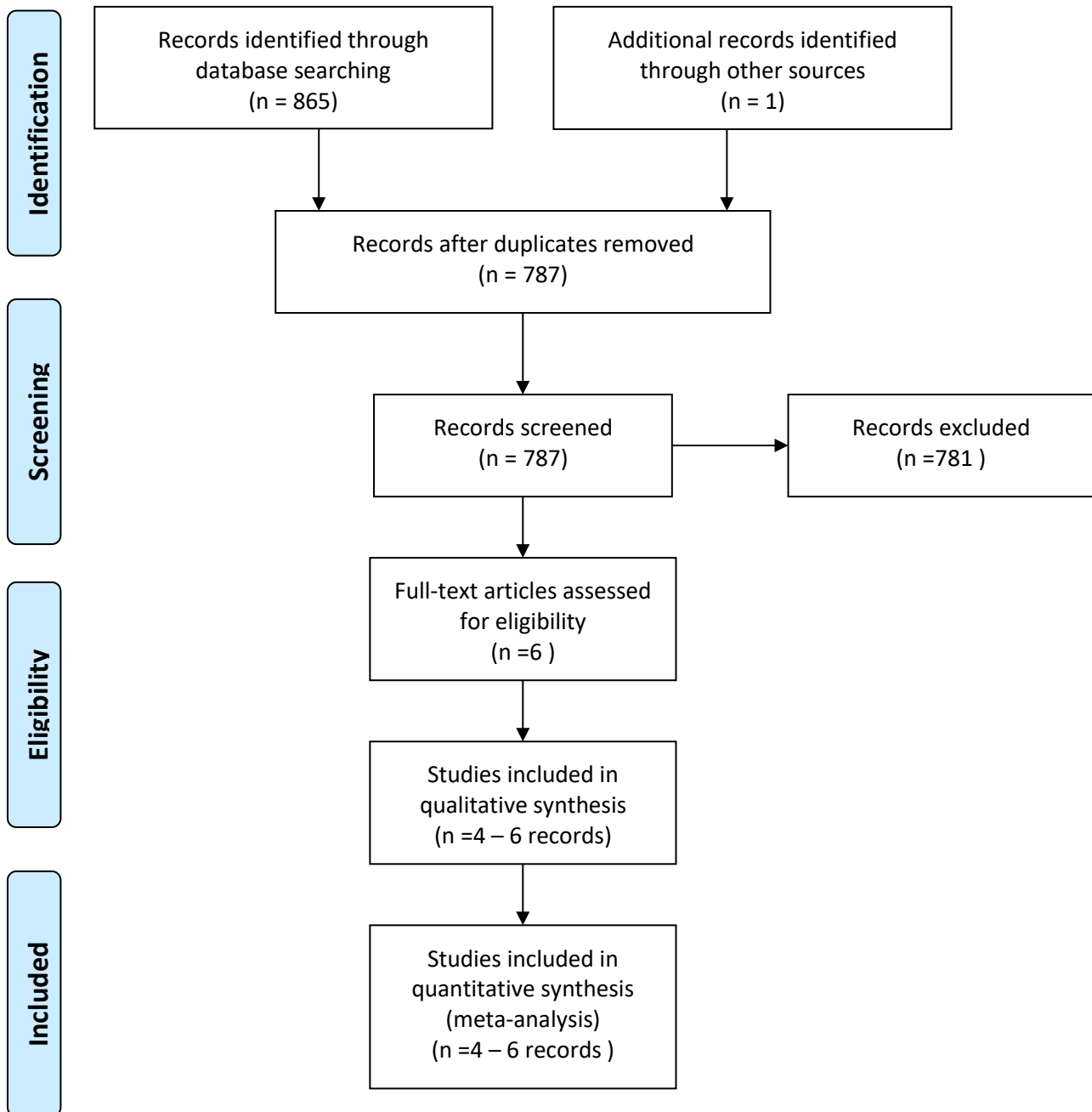


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento locoregionale e ancora potenzialmente platino sensibili, è appropriato l'utilizzo di un regime con pembrolizumab oppure cetuximab + chemioterapia a base di platino come trattamento di prima intenzione?**



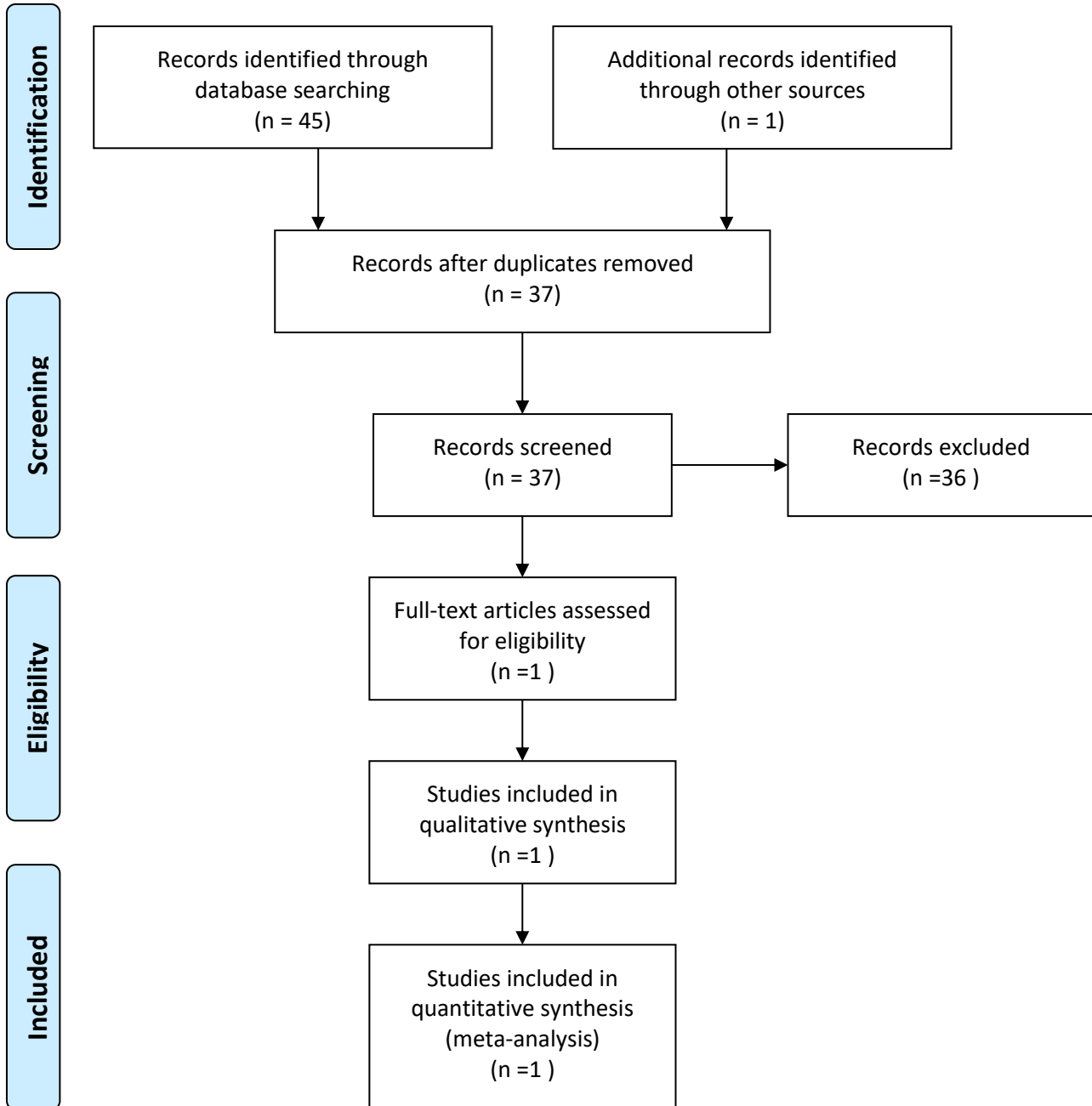


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo ricorrente/metastatico non più suscettibili di trattamento loco regionale e con malattia platino refrattaria e non pre-trattati con anticorpi anti-PD1 è raccomandabile il trattamento con anticorpi anti-PD1 rispetto alla chemioterapia?**



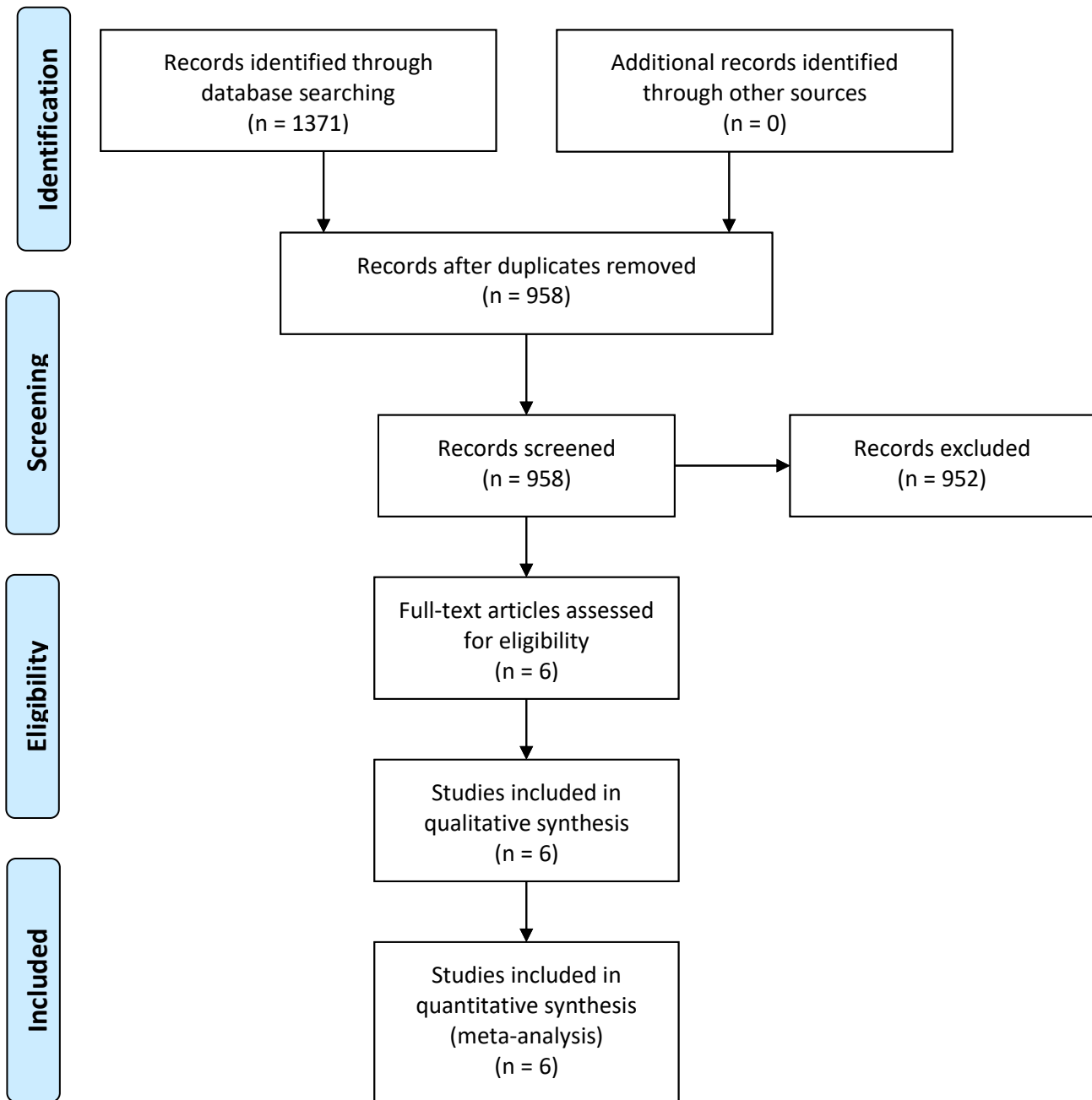


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15: Nei pazienti con carcinoma a cellule squamose del distretto testa-collo localmente avanzato candidabili a trattamento radioterapico o chemio-radioterapico concomitante è raccomandata la valutazione dello stato nutrizionale?**





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16: Nei pazienti con tumori del rinofaringe Stadio III-IV A-B è preferibile la chemioterapia di induzione rispetto all'adiuvante?**







## **Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021**





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

**24 giugno 2021**

# Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	196
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....	196
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	196
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	196
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	196
C. METODOLOGIA	197
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	201
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	201
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	201
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	201
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	201
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....	202
4. BIBLIOGRAFIA.....	204
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM .....	205
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....	205
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	205
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	205
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	206
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	207
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	207
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	208
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	209
Qualità dell'evidenza (GRADE)	210
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	213
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	213
3. Raccomandazioni cliniche .....	213
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	214
3.2. GRADE-Adolopment	217
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	217
5. CRITICAL APPRAISAL.....	217
6. Voci bibliografiche.....	220

# LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

## 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

## 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

### A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

### C. METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più

appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all’intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l’esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l’esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un “good practice statement” solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all’attuale situazione dell’assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell’evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che <b>i benefici sono prevalenti sui danni</b> )

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

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

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

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



#### **D. REVISIONE DEI DOCUMENTI**

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

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

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

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

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

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

#### **E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE**

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

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

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

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

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

#### **F. AGGIORNAMENTO PERIODICO**

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

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

#### **G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM**

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

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

#### **H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE**

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

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



## Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

RIGHT-2

RIGHT-3

**Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the "right" program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)**

**Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM)**

**Adherence to AIOM (Italian Association of Medical Oncology) Key Cancer Guidelines in Italian Clinical Practice: Results from the RIGHT-3 (Research for the Identification of the most effective and highly accepted clinical guidelines for cancer treatment) study**

**Long Cancer**

Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

### 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

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

# METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

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

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

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

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

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

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

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

2. *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
3. *importanti ma non essenziali*
4. *non importanti*

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

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

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

### La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità),

avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

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

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

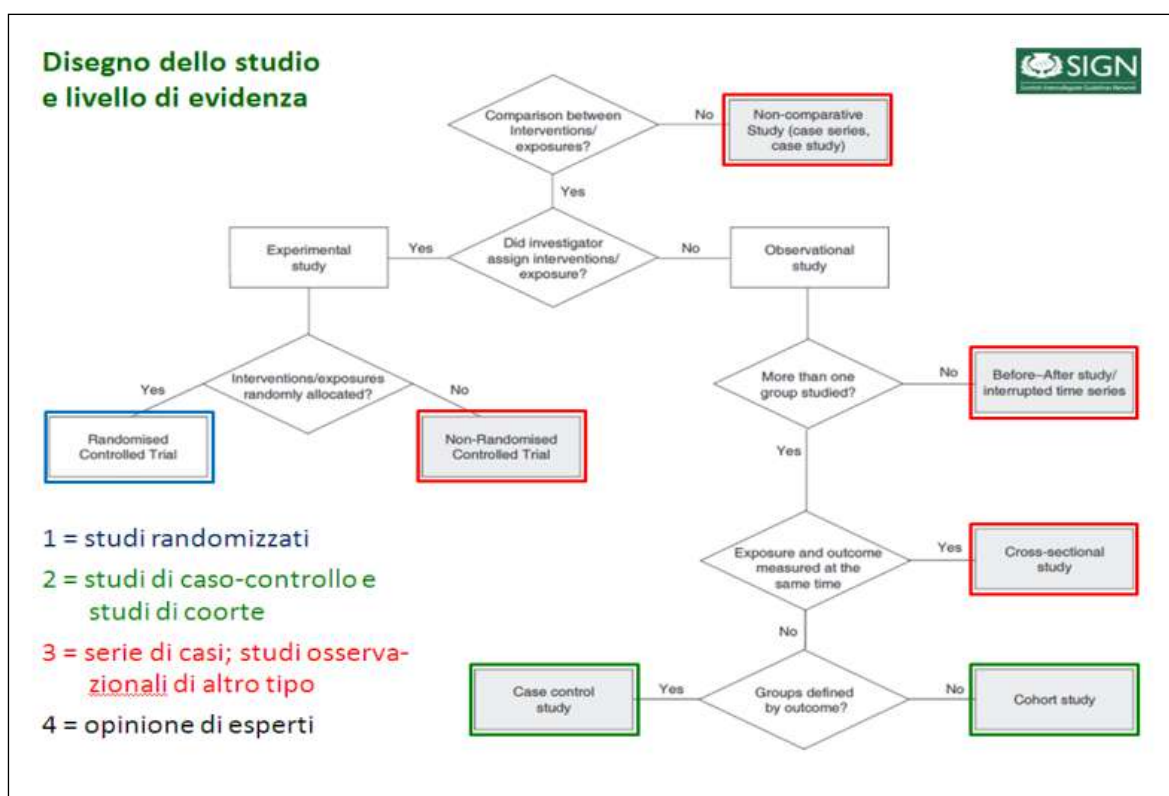


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.



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

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

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

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

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

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

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A<sup>2</sup>** a **B<sup>3</sup>**.

### Qualità dell'evidenza (GRADE)

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

- ✓ **Study design** - errori nella pianificazione e conduzione dello studio: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
  
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  1. i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  2. nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
  
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura

---

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

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

- confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
  - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
  - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
  - a. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

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

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

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

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

<b>Tipo di prove</b> <b>Studio controllato e randomizzato = alta</b> <b>Studio osservazionale = bassa</b> <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>	
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati ( <i>directness</i> ) 4. Imprecisione o dati insufficienti ( <i>sparse data</i> ) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati ( <i>publication e reporting bias</i> ) (-1 o -2 livelli)
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento- <i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento- <i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

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

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

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

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

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

1. se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più

rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;

2. se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

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

*Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica*

---

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

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

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

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

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

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

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

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

<b>QUESITO xx: .....</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b>
Forza della raccomandazione:
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni: Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>

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

**Implicazioni per le ricerche future:**

**Certeza delle Prove**

La certeza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:

**Certeza globale delle prove: .....**

**COI:**



### 3.2. GRADE-Adolopment

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

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

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

## 5. CRITICAL APPRAISAL

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

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

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

metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	regressioni)
--	--------------

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Voci bibliografiche

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

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

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

### **Esempio**

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



## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



<b>NOME REVISORE</b>	<b>REVISIONE PROPOSTA</b>	<b>OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI</b>
Salvatore Alfieri	a) Inserimento voci bibliografiche b) Modifiche stilistiche ed editoriali	a) Revisione accettata b) Revisione accettata
Marco Benasso	c) Inserimento voci bibliografiche d) Modifiche stilistiche ed editoriali	c) Revisione accettata d) Revisione accettata
Paolo Bossi	e) Inserimento voci bibliografiche f) Modifiche stilistiche ed editoriali	e) Revisione accettata f) Revisione accettata
Daris Ferrari	g) Inserimento voci bibliografiche h) Modifiche stilistiche ed editoriali	g) Revisione accettata h) Revisione accettata
Fabiola Pajar	i) Inserimento voci bibliografiche j) Modifiche stilistiche ed editoriali	i) Revisione accettata j) Revisione accettata
Francesco Perri	k) Inserimento voci bibliografiche l) Modifiche stilistiche ed editoriali	k) Revisione accettata l) Revisione accettata
Livio Presutti	m) Inserimento voci bibliografiche n) Modifiche stilistiche ed editoriali	m) Revisione accettata n) Revisione accettata



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





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... SAVATORE  
Cognome..... ALFIERI  
Qualifica..... DIRIGENTE ONCOLOGIA MEDICA FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI  
TUMORI DI MILANO, ONCOLOGIA MEDICA 3 TUMORI DELLA TESTA E  
Ente di appartenenza..... DEL COLLO - INT MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

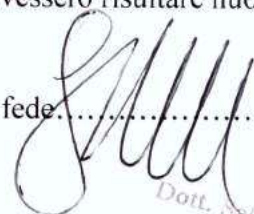
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede..... Data 05/11/2021.....

  
Dott. Salvatore Alfieri  
Medico Chirurgo  
LFR SVT R2M2S F8390



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GIACOMO GIULIO.....  
Cognome.....BALDI.....  
Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO - SPEC. ONCOLOGIA MEDICA.....  
Ente di appartenenza.....SOC. ONCOLOGIA MEDICA PRATO.....

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

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

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

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

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

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

.....Nucleo di lavoro Eli Lilly, GSK, Pharmacia, GSK e MSD.....  
.....Presidente del Team Associates, EuroMed e Eli Lilly.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... TRAVEL FRONTS FROM Eli Lilly, Pfizer & AstraZeneca .....

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

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

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

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

In fede... 12/10/2021 ... Data.....







### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MARCO  
Cognome..... BEMASSO  
Qualifica..... DIRETTORE S.C.  
Ente di appartenenza..... ASL-2 Liguria

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

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

...no.....  
.....  
.....

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

...no.....  
.....  
.....

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

...consulenze scientifiche per MSD, Merck, Lilly.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..n.c.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

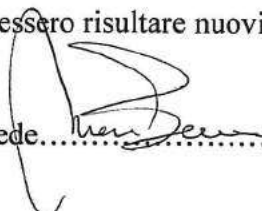
..n.c.....  
.....  
.....  
.....

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

..n.c.....  
.....  
.....

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


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

In fede.....  ..... Data..... 8/1/2021 .....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PiENLUIGI   
Cognome..... BONOMO  
Qualifica..... INGEGNERE MEDICO, NANOTERAPIA ONCOLOGICA  
Ente di appartenenza..... ATTENEA OSPEDALINO-UNIVERSITARIA CAREGA, FIRENZE

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

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

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
ADVISORY BOARD: MENCT JERVO; ANGENIM PHARMA; MENCT SHARP & DOME,  
BRISTOL - MYERS Squibb

.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede *Prof. [Signature]* Data *2/3/21*



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Bossi Paolo .....

Cognome..... .....

Qualifica Professore Associato, medico oncologo .....

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

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

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

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

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

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

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

AstraZeneca, BMS, Sanofi, MSD Oncology, Helsium, GSK  
Pfizer, Angelini, Merck Sharp & Dohme  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede. *13/01/2021* Data. 

# Rapporto di verifica



## 1. Descrizione

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

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

## 2. Schema di sintesi

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

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

## 3. Dettagli

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

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

### Firma elettronica N°1

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

La firma è apposta con algoritmo **sha256WithRSAEncryption**

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

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

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

Elenco Certificati

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

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



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

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

Nome Salvatore

Cognome Cappabianca

Qualifica: Professore Ordinario/dirigente medico II livello

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

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

Non dichiara partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica

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

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

Non dichiara interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica o altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

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

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

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

In fede Salvatore Cappabianca

Data 31/10/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MARIA  
Cognome..... COSSI ROCCA  
Qualifica..... ONCOLOGO MEDICO  
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA

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

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

NIENTE DA DICHIARARE  
.....  
.....

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

NIENTE DA DICHIARARE  
.....  
.....

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

NESSUNO  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


NESSUNA  
.....  
.....  
.....

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

NIENTE DA DICHIARARE  
.....  
.....

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

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

In fede.....  ..... Data..... 13/1/2021 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DARIS .....  
Cognome..... FERRARI .....  
Qualifica..... DIRETTORE U.O. ONCOLOGIA MEDICA .....  
Ente di appartenenza..... DIREZIONE SAN CARLO MILANO .....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

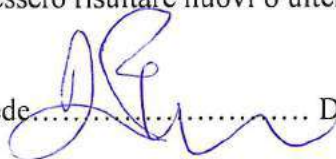
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

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



7.1.21





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....MARIA GRAZIA.....

Cognome.....GHI.....

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO .....

Ente di appartenenza.....ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO (IOV) PADOVA

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

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

.....  
.....

NO.....

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

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

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

.....  
MSD- MERCK SERONO -BMS.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....

NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
NO.....


.....  
.....

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

.....  
.....NESSUNO.....

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

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

In fede.....  


Data.....04/10/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Lisa Francesca .....

Cognome... Licitra .....

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

Ente di appartenenza: Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e Università degli Studi di Milano

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

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

NO.....

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

NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche: **partecipazione in qualità relatore a convegni/congressi o come consulente scientifico per advisory boards da:**  
Astrazeneca, Bayer, BMS, Eisai, MSD, Merck-Serono, Boehringer Ingelheim, Hoffmann-La Roche Ltd, Novartis, Roche, Debiopharm International SA, Sobi, Incyte Biosciences Italy srl, Doxa Pharma srl, Amgen, Nanobiotics, GSK.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**fondi per la ricerca devoluti direttamente all'Istituto per studi clinici ai quali ho partecipato da:**

Astrazeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene International, Eisai, Exelixis, Debiopharm International SA, Hoffmann-La Roche Ltd, IRX Therapeutics, Medpace, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche.

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

Nessuno

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

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



In fede..... Data 04/08/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MARTA .....

Cognome..... MADDALO .....

Qualifica..... DIRETTE MEDICO IN RADIOTERAPIA .....

Ente di appartenenza..... ASST SPEDALI CIVILI di BRESCIA .....

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

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

.....  
.....  
.....  
No  
.....  
.....

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

.....  
.....  
.....  
No  
.....  
.....

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

.....  
.....  
.....  
No  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

.....  
No  
.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
No  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

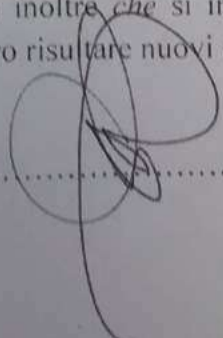
.....  
No  
.....

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

.....  
No  
.....

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

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

In fede.......... Data..... 01/10/2021



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

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

Nome Eugenio

Cognome Maiorano

Qualifica Professore Ordinario di Anatomia Patologica

Ente di appartenenza Università degli Studi di Bari Aldo Moro

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

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

nessuna

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

nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
Attività di relatore in eventi scientifici sponsorizzati da Roche SpA, Shire, Novartis

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

nessuno

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

nessuno

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

nessuno

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

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

In fede

In fede

Bari, Data 10/03/2021

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Eugenio Armano". The signature is written in a cursive style with some stylized flourishes.





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... AURORA.....  
Cognome..... URBISTE.....  
Qualifica..... medico.....  
Ente di appartenenza..... I.C.C.S. OSPEDALE SAN PIETRO DELIAO.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
..... *MA* .....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
..... *MA* .....  
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede. *Al. Nobile* ..... Data *6/10/21* .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Patrizia.....

Cognome Morbini.....

Qualifica Professore associato e medico universitario convenzionato.....

Ente di appartenenza Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.....

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

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

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

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

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

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

Organizzazione, relazione e moderazione di corsi e convegni finanziati e sponsorizzati da MSD Italia;  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....  
 Data 12 Ottobre 2021.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Fabiola Pajar.....  
Cognome..... Pajar.....  
Qualifica..... Professore Associato Diretto U.O. Rodolengo.....  
Ente di appartenenza..... Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data..... 3/03/2021



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FRANCESCO.....  
Cognome.....PERRI.....  
Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO.....  
Ente di appartenenza.....INT. IRCCS G. PASCALE.....

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

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

.....NESSUNO / NO.....  
.....  
.....

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

.....NESSUNO / NO.....  
.....  
.....

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

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

.....  
..... N.A nessuna .....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
..... N.A nessuna .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
..... N.A nessuna .....

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

.....  
..... N.A nessuna .....

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

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

In fede..... Data 7/1/2021

Dott. Francesco Perri  
Dirigente Medico Oncologia  
INT-IRCCS G.Pascale-Napoli  
NA 31092





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... LIVIO  
Cognome..... PRESUTTI  
Qualifica..... DIRETTORE CLINICA ORL  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' RODEHA

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede. *18-9-20* Data *[Signature]*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Giovanni  
Cognome..... Succo  
Qualifica..... Prof. Ordinario di Otorinolaringoiatria  
Ente di appartenenza..... FPO IRCCS - Cecilio Cancer Institute

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

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

.....  
No  
.....  
.....

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

.....  
No  
.....  
.....

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

.....  
No  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

No

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No

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

No

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

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

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



03.01.21



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Valentina.....

Cognome.....Terenzi.....

Qualifica.....Medico Chirurgo Specialista in Chirurgia maxillo-Facciale- RTD/A.....

Ente di appartenenza....."Sapienza" Università di Roma.....

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

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

.....nessuna.....  
.....  
.....

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

.....nessuna.....  
.....  
.....

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

.....nessuna.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....nessuna.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

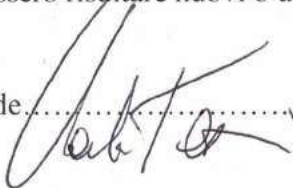
.....nessuna.....  
.....  
.....  
.....

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

.....Nessuno.....  
.....  
.....

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

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

In fede.....  
..... Data...27.09.21..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

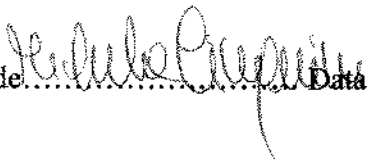
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede..... Data...07/01/2020..







## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

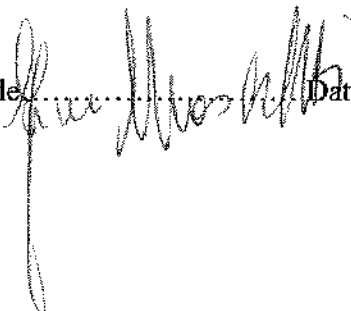
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede.....  
.....  
Data...07/01/2020..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.  Data...07/01/2020..



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ANTONINO GARMÉLO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO .....

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

..... NESSUNO .....

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

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

In fede. *Antoine Tzif* Data. *6/9/21* .....



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

**dichiaro**

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

Inoltre

**dichiaro**

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

In fede

Dr. Saverio Cinieri  
Presidente AIOM