

# Metodologia per la stesura di linee guida AIRO v. 2015 (rev. 0.1 del 2017)

<i>Classificazione dei livelli di Evidenza e della forza delle raccomandazioni</i> .....	<b>1</b>
<i>Note di approfondimento per la valutazione degli studi clinici</i> .....	<b>4</b>
1 – Criteri di valutazione critica di uno studio clinico (RCT/metanalisi).....	<b>4</b>
2 - Criteri di valutazione critica di uno studio clinico osservazionale (coorte, caso-controllo).....	<b>6</b>
<i>Dichiarazione conflitto interessi</i> * .....	<b>7</b>

## Classificazione dei livelli di Evidenza e della forza delle raccomandazioni

I Gruppi di lavoro per la stesura delle Linee Guida AIRO devono analizzare le evidenze con i metodi suggeriti dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN – [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) ).

Il primo passo è quello di verificare o inserire i livelli di evidenza associati a ogni raccomandazione utilizzando la scala di valutazione delle evidenze SIGN (Tab. I).

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

\* Dichiarazione conflitto di interessi (aggiunta nella versione 0.1 del 2017)

La valutazione delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio, sia di come lo studio è stato condotto (Tab. I). Il livello (1++, 2+ ecc.) viene riportato nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono le raccomandazioni cliniche e contribuiscono a generare il grado di raccomandazione SIGN (Tab. II).

TABELLA II – Grado delle raccomandazioni SIGN e descrittori
<p><b>A.</b> Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione target.</p> <p>Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+, direttamente applicabili alla popolazione target. I risultati dei vari studi dovrebbero essere coerenti sia per direzione sia per dimensione dell'effetto del trattamento.</p>
<p><b>B.</b> Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti sia per direzione sia per dimensione dell'effetto.</p> <p>Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+.</p>
<p><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.</p> <p>Evidenze estrapolate da studi valutati 2++.</p>
<p><b>D.</b> Evidenze di livello 3 o 4.</p> <p>Evidenze estrapolate da studi valutati 2+.</p>

I livelli di evidenza sono stati “sintetizzati” mediante lettere (A, B, C, D) che indicano tendenzialmente la “fiducia” con la quale viene supportata la raccomandazione; non riflettono obbligatoriamente l'importanza clinica della raccomandazione e non devono essere confusi con la forza della raccomandazione clinica su 4 livelli (mutuata dal sistema GRADE); si tratta di una sintesi delle singole evidenze valutate per rispondere a uno specifico quesito.

La raccomandazione clinica si riferisce alla trasferibilità (*directness*) nella pratica clinica quotidiana delle evidenze prodotte dagli studi clinici.

Le raccomandazioni devono, per quanto possibile, mantenere la struttura del **PICO** (*Popolazione, Intervento, Confronto, Outcome*) mentre le altre informazioni, utili alla comprensione globale dell'intervento, vengono riportate nel testo come ad esempio le informazioni relative alle

dimensioni del vantaggio/svantaggio sia relativo sia assoluto, le controindicazioni per pazienti specifici, gli effetti collaterali, il bilancio beneficio/danno e gli elementi qualitativi (metodologici) rilevanti che giustificano i livelli di evidenza. Inoltre, a lato della raccomandazione, verrà espressa la “forza (importanza clinica) della raccomandazione” in 4 livelli (Tab. III).

<b>Forza della raccomandazione</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Esempio esplicativo</b>
Positiva forte	La maggior parte dei pazienti con le caratteristiche descritte devono essere invitati a considerare l'intervento in oggetto; il bilancio tra beneficio e danno è nettamente a favore del beneficio	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z deve essere somministrato
Positiva debole	pazienti con le caratteristiche descritte devono essere informati sull'esistenza di un trattamento che potrebbe avere degli effetti positivi, tuttavia il bilancio tra beneficio e danno del trattamento è carico di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z dovrebbe essere somministrato
Negativa debole	A fronte di una piccola probabilità di beneficio dovuto al trattamento, il bilancio beneficio/ danno tende a dimostrare più eventi dannosi e le evidenze sono cariche di incertezza. Il medico deve tenere conto dei valori e delle preferenze del paziente	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non dovrebbe essere somministrato
Negativa forte	I pazienti non devono essere sottoposti all'intervento in oggetto perché il bilancio beneficio/ danno è a favore del danno con un buon margine di certezza	Nei pazienti X con le caratteristiche Y, il trattamento Z non deve essere somministrato

Per la stesura delle Linee Guida può essere utile prendere in considerazione le Linee Guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence-UK) (<http://www.nice.org.uk/guidance/>), dell'Ontario (Canada)

(<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=325696>), del National comprehensive cancer network (NCCN) (<https://www.nccn.org/professionals/>), dell'ASTRO, o altre società scientifiche.

Laddove vengano riportate indicazioni su livelli di evidenza e raccomandazioni cliniche di altre Linee Guida, esse appariranno codificate così come descritte nel testo originale.

Le Linee Guida devono essere analizzate e valutate da due esperti indipendenti attraverso il sistema AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation).

Le linee guida sono destinate a medici oncologi radioterapisti.

Il Gruppo di studio AIRO, che ha coordinato il lavoro inerente a queste Linee Guida, provvederà con cadenza prestabilita ad analizzare la letteratura scientifica per verificare la necessità di introdurre aggiornamenti.

Sarebbe auspicabile il coinvolgimento di altri *stakeholder* oltre che delle associazioni dei pazienti. Inoltre le Linee Guida vengono diffuse a livello nazionale in ambito di congressi o specifici eventi in accordo e di concerto con la Commissione Formazione e FAD della Società.

## Note di approfondimento per la valutazione degli studi clinici

### 1 – Criteri di valutazione critica di uno studio clinico (RCT/metanalisi)

<b>RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti</b>	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi
<b>ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento</b>	
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 Materiali e Metodi. Cercare nella Tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei Risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i contenuti sono stati uguali nei 2 o più gruppi?</b>	

<p>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.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi.</p>
<p><b>FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve</b></p>	
<p>Pazienti persi al follow-up &gt;20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pazienti sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati ≥ analisi per "intention to treat". Analisi ad interim chi- usura precoce dello studio.</p>	<p>Cercare le informazioni nei Risultati, oppure nella flow-chart proposta dal consort.</p>
<p><b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pazienti e i valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?</b></p>	
<p>Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pazienti?</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi. <b>NB:</b> In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia ecc.). 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.</p>
<p><b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b></p>	
<p><b>QUALITÀ STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?</b></p>	
<p>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.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e Metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei Risultati per ottenere un quadro generale (o nelle Tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della Discussione.</p>

<b>SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (Tabelle, forest plot ecc.)?</b>	
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: I risultati degli studi sono simili tra loro?</b>	
Idealmente i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili o omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata.	Cercare le informazioni nella sezione dei Risultati in particolare nelle Figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni).

## 2 - Criteri di valutazione critica di uno studio clinico osservazionale (coorte, caso-controllo)

<b>STUDI DI COORTE</b>	
<b>STUDI CASO-CONTROLLO</b>	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei Materiali e 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>	
Adeguata percentuale di soggetti accettanti. I 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.

6 Luglio 2015

Presidente

*Elvio G. Russi*

*Dichiarazione conflitto interessi\*:*

"Nell'emanazione delle linee guida dell'AIRO la società prevede che vi sia una dichiarazione scritta di assenza di conflitto di interessi- diretto od indiretto- da parte sia degli estensori che dei membri del CD che dovranno emanare la linea guida. Tale dichiarazione e la gestione degli eventuali conflitti di interesse saranno realizzate tenendo conto di standard di riferimento quali quelli riportati ad esempio nel documento del GIN, nel rapporto ISTISAN 16/2, e dall'OMS."

\*) Nota aggiunta dai probiviri nella versione V 0.1 del 31 Maggio 2017

---

31 Maggio 2017

Presidente

*Elvio G. Russi*