

ALLEGATO 1 – P.I.C.O. E VOTAZIONE OUTCOME

Domanda 1.1

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
<p><u>1</u> E' possibile trattare conservativamente (conservazione di utero ed ovaio) le donne giovani affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G1 senza infiltrazione miometriale di età <40 anni desiderose di prole invece che sottoporle a trattamento chirurgico demolitivo?"</p>	<p>Donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G1 senza infiltrazione miometriale) G1 confermato istologicamente</p>	<p>trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio)</p>	<p>Isterectomia con o senza conservazione degli annessi</p>	Sopravvivenza	8
				Esito riproduttivo	8
				Eventi avversi	6
				Costi	6

Domanda 1.2

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
E' possibile trattare conservativamente (conservazione di utero ed ovaio) le donne giovani affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G2 senza infiltrazione miometriale di età <40 anni desiderose di prole invece che sottoporle a trattamento chirurgico demolitivo?"	Donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A G2 senza infiltrazione miometriale) G2 confermato istologicamente.	Trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio)	Isterectomia con o senza conservazione degli annessi	Sopravvivenza	8
				Esito riproduttivo	8
				Eventi avversi	6
				Costi	6

Domande 1.3

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
In caso di terapia non chirurgica conservativa (conservazione di utero ed ovaio) le donne di età <40 anni affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) devono essere trattate con progestinico orale IUD medicate al progestinico con o senza progestinico orale	Donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente	Trattamento medico conservativo (conservazione di utero ed ovaio) con progestinico	Trattamento con IUD medicate al progesterone con o senza progestinico orale	Sopravvivenza	8
				Esito riproduttivo	8
				Eventi avversi	6
				Costi	6

Domanda 1.4

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
Nelle donne con ca endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) quale è la durata del trattamento medico?	Donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometriode limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente.	Durata del trattamento superiore a 6 mesi	Durata del trattamento inferiore a 6 mesi	Sopravvivenza	8
				Esito riproduttivo	8
				Eventi avversi	6
				Costi	6

Domanda 2

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
Nelle pazienti con carcinoma endometriale endometrioides limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) il trattamento con progestinico continuo che segue la resezione Isteroscopica della lesione determina una migliore risposta completa di remissione rispetto al solo trattamento con progestinico continuo?	Donne <40anni desiderose di prole affette da carcinoma endometriale di tipo endometrioides limitato all'endometrio (stadio 1A senza infiltrazione miometriale) e confermato istologicamente trattate conservativamente	Trattamento con progestinico continuo che segue la resezione isteroscopica della lesione	Trattamento con progestinico continuo.	Risposta completa di remissione	9
				Esiti riproduttivi	9
				Eventi avversi	6
				Costi	6

Domanda 3

Domande	Popolazione	Intervento	Controllo	Outcome	Importanza
Nelle pazienti con Iperplasia endometriale a basso e medio rischio istologicamente accertato il trattamento con Progestinico in somministrazione continua ovvero con IUD medicata a Levonorgestrel determina una scomparsa dell'iperplasia in misura maggiore rispetto al trattamento con progestinico intermittente?	Donne con Iperplasia endometriale a basso e medio rischio istologicamente accertato	Trattamento con Progestinico in somministrazione continua ovvero con IUD medicata a Levonorgestrel determina	Trattamento con progestinico intermittente	Scomparsa della iperplasia	9
				Esiti riproduttivi	8
				Eventi avversi	6

Ricerca Linee guida

Ricerca per quesiti 1 e 2

Stringa di ricerca per linee guida

Pubmed

Search: (((((((("endometrial cancer") OR (endometrial cancer[MeSH Terms])) OR ("endometrial neoplasms"[MeSH Terms])) OR (endometrial carcinoma[MeSH Terms])) OR ("endometrial carcinoma")) OR ("endometrial neoplasm")) OR ("endometrial neoplasms")) OR ("endometrial cancers")) OR ("endometrial carcinomas")) AND (((guidelines[MeSH Terms]) OR (guidelines as topic[MeSH Terms])) OR (guideline)) OR (guidelines)) Filters: **from 2018 - 2022**

EMBASE

((((('type i endometrial carcinoma'/exp OR 'type i endometrial carcinoma') OR ('endometrium cancer'/exp OR 'endometrium cancer') OR ('type ii endometrial carcinoma'/exp OR 'type ii endometrial carcinoma')) AND (('practice guideline'/exp OR 'practice guideline') OR ('guideline'/exp OR guideline))) AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022)) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'preprint'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Ricerca per quesito 3

Pubmed

Search: (((guidelines[MeSH Terms]) OR (guidelines as topic[MeSH Terms])) OR (guideline)) OR (guidelines)) AND (((("endometrial hyperplasia"[MeSH Terms]) OR ("endometrium hyperplasia")) OR ("endometrial hyperplasia")) Filters: **from 2018 - 2022**

EMBASE

((((('practice guideline'/exp OR 'practice guideline') OR ('guideline'/exp OR guideline)) AND ('endometrium hyperplasia'/exp OR 'endometrium hyperplasia')) OR (('practice guideline'/exp OR 'practice guideline') OR

('guideline'/exp OR guideline)) AND ('endometrial hyperplasia'/exp OR 'endometrial hyperplasia')) AND (2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022)) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

Le ricerche sono state limitate al periodo 2018-2022 considerando le pubblicazioni in lingua inglese.

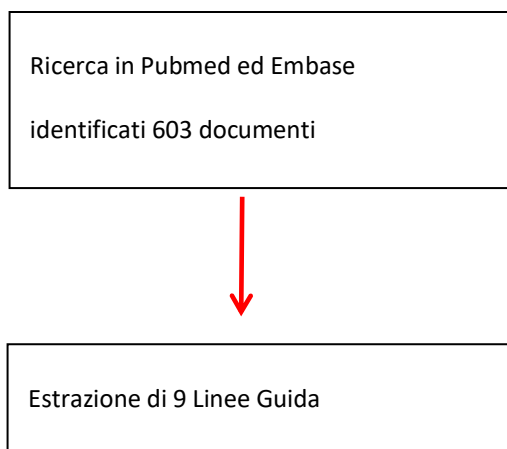
Inoltre nella Tabella 2 sono elencate le fonti su cui sono state realizzate ulteriori ricerche per la identificazione di Linee guida per tutti i quesiti.

Tabella 2. Siti su sui è stata svolta una ricerca di Linee Guida

National Library	NICE-NHS	www.nice.org.uk/guidance
US National Guidelines Clearing House	US Agency for Healthcare and Quality	www.guideline.gov
G-I-N	Guidelines International Network	http://www.g-i-n.net/
Clinical guidelines	Governement of South Australia	sahealth.sa.gov.au
European Society Gynecological Oncology (ESGO)		https://esgo.org/explore/guidelines/

Risultati della ricerca

Ricerca per quesiti 1 e 2



Dopo esclusione dei documenti presenti su Pubmed ed EMBASE sono stati identificati 603 documenti. Dopo lettura del titolo e dell'abstract sono state le seguenti linee guida.

1.

Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) - Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities

Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018 Nov;78(11):1089-1109. doi: 10.1055/a-0715-2964. Epub 2018 Nov 26.

Autori

Emons G, Steiner E, Vordermark D, Uleer C, Bock N, Paradies K, Ortmann O, Aretz S, Mallmann P, Kurzeder C, Hagen V, van Oorschot B, Höcht S, Feyer P, Egerer G, Friedrich M, Cremer W, Prott FJ, Horn LC, Prömpeler H, Langrehr J, Leinung S, Beckmann MW, Kimmig R, Letsch A, Reinhardt M, Alt-Epping B, Kiesel L, Menke J, Gebhardt M, Steinke-Lange V, Rahner N, Lichtenegger W, Zeimet A, Hanf V, Weis J, Mueller M, Henschler U, Schmutzler RK, Meindl A, Hilpert F, Panke JE, Strnad V, Niehues C, Dauelsberg T, Niehoff P, Mayr D, Grab D, Kreißl M, Witteler R, Schorsch A, Mustea A, Petru E, Hübner J, Rose AD, Wight E, Tholen R, Bauerschmitz GJ, Fleisch M, Juhasz-Boess I, Lax S, Runnebaum I, Tempfer C, Nothacker MJ, Blödt S, Follmann M, Langer T, Raatz H, Wesselmann S, Erdogan S

2.

SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017).

Clin Transl Oncol. 2018 Jan;20(1):29-37..

Autori

Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, Gorostidi M, Gutierrez M, González-Martín A.

3.

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma Radiotherapy and Oncology (2021) 154 (327-353).

Date of Publication: 1 Jan 2021

4.

Asian Society of Gynecologic Oncology International Workshop 2018. Current standard of care and debating points in endometrial cancer

J Gynecol Oncol. 2019 Mar;30(2):e39.

Autori

Kong TW, Ryu HS, Kim SC, Enomoto T, Li J, Kim KH, Shim SH, Wang PH, Therasakvichya S, Kobayashi Y, Lee M, Shi T, Lee SW, Mikami M, Nagase S, Lim MC, Wang J, Wilailak S, Kim SW, Hong SH, Tan DS, Mandai M, Chang SJ, Huang RYJ, Ushijima K, Lee JY, Chen X, Ochiai K, Lee TS, Yang B, Kalam F, Lv Q, Ahmad MF, Yaznil MR, Modi KB, Manopunya M, Jeong DH, Lertkhachonsuk AA, Chung HH, Watari H, Jeon S.

5. Japan Society of Gynecologic Oncology Yamagami W, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kobayashi Y, Kaneuchi M, Kobayashi H, Yamada H, Hasegawa K, Fujiwara H, Katabuchi H, Aoki D. Japan Society of Gynecologic Oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms. J Gynecol Oncol. 2020 Jan;31(1):e18.

6. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma.

Radiother Oncol. 2021 Jan;154:327-353.

Autori

Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, Ledermann J, Bosse T, Chargari C, Fagotti A, Fotopoulou C, Martin AG, Lax S, Lorusso D, Marth C, Morice P, Nout RA, O'Donnell D, Querleu D, Raspollini MR, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Colombo N, Planchamp F, Creutzberg CL.

Tali linee guida sono state aggiornate successivamente alla data della ricerca bibliografica

ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma.

Int J Gynecol Cancer. 2023 Feb 6;33(2):208-222.

Autori

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT

7. NCCN Guidelines® Insights: Uterine Neoplasms, Version 3.2021.

J Natl Compr Canc Netw. 2021 Aug 1;19(8):888-895.

Autori

NCCN Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, Campos SM, Chino J, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Diver E, Fisher CM, Frederick P, Gaffney DK, George S, Giuntoli R, Han E, Howitt B, Huh WK, Lea J, Mariani A, Mutch D, Nekhlyudov L, Podoll M, Remmenga SW, Reynolds RK, Salani R, Sisodia R, Soliman P, Tanner E, Ueda S, Urban R, Wethington SL, Wyse E, Zanotti K, McMillian NR, Motter AD

8. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2022 Sep;33(9):860-877..

Autori

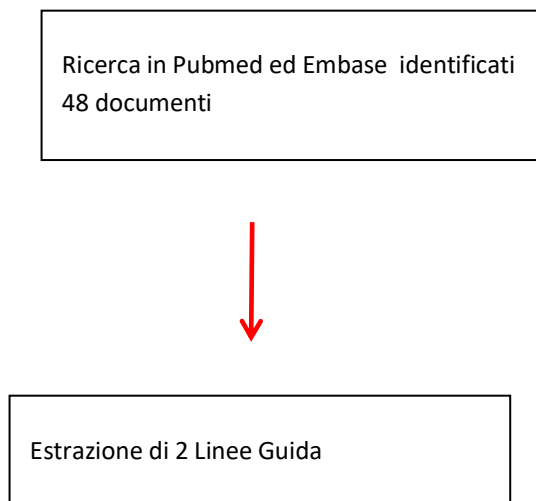
Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, Giordano G, Harter P, Joly F, Lorusso D, Marth C, Makker V, Mirza MR, Ledermann JA, Colombo N;

9. French College of Obstetricians and Gynecologists. Recommandations pour Pratique Clinique du Collège des Gynécologues Obstétriciens français 2021 : gestes prophylactiques associés en chirurgie gynécologique. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2021 Nov;49(11):805-815. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.09.007. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34520857.

Autori

Touboul C, Legendre G, Agostini A, Akladios C, Bendifallah S, Bolze PA, Bouet PE, Chauvet P, Collinet P, Dabi Y, Delotte J, Deffieux X, Dion L, Gauthier T, Kerbage Y, Koskas M, Millet P, Narducci F, Ouldamer L, Ploteau S, Santulli P, Golfier F

Risultati per il quesito 3



Dopo esclusione dei documenti presenti su Pubmed ed EMBASE sono stati identificati 48 documenti. Dopo lettura del titolo e dell'abstract sono state le seguenti linee guida.

1.

Prise en charge des ménorragies : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) [Management of women with abnormal uterine bleeding: Clinical practice guidelines of the French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF)].

Gynecol Obstet Fertil Senol. 2022 May;50(5):345-373. French. doi: 10.1016/j.gofs.2022.02.078. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35248756.

Autori

Brun JL, Plu-Bureau G, Huchon C, Ah-Kit X, Barral M, Chauvet P, Cornelis F, Cortet M, Crochet P, Delporte V, Dubernard G, Giraudet G, Gosset A, Graesslin O, Hugon-Rodin J, Lecointre L, Legendre G, Maitrot-Mantelet L, Marcellin L, Miquel L, Le Mitouard M, Proust C, Roquette A, Rousset P, Sangnier E, Sapoval M, Thubert T, Torre A, Trémollières F, Vernhet-Kovacsik H, Vidal F, Marret H.

2.

Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. J Obstet Gynaecol Can. 2019 Dec;41(12):1789-1800. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.025. Erratum in: J Obstet Gynaecol Can. 2020 Oct;42(10):1287. PMID: 31785798.

Autori

Auclair MH, Yong PJ, Salvador S, Thurston J, Colgan TTJ, Sebastianelli A

La tabella presenta le linee guida identificate in accordo al loro utilizzo per la preparazione delle seguenti raccomandazioni

	<u>Considerate</u>	<u>Motivazione</u>
<u>Quesiti 1 e 2</u>		
Emons G et al 2018	<u>No</u>	<u>Linea guida pubblicata più di 3 anni prima della produzione delle raccomandazioni</u>
Barretina-Ginesta MP 2021	<u>No</u>	<u>Linea guida pubblicata più di 3 anni prima della produzione delle raccomandazioni</u>

Kong et al 2019	<u>No</u>	<u>Linea guida pubblicata più di 3 anni prima della produzione delle raccomandazioni</u>
ESGO/ESTRO/ESP, 2021	<u>No</u>	<u>Non risponde ai quesiti</u>
Yamagami et al et al 2020	<u>No</u>	<u>Linea guida pubblicata più di 3 anni prima della produzione delle raccomandazioni</u>
Rodolakis A 2023	<u>Sì</u>	<u>Corrisponde ai criteri di inclusione. Superati i criteri AGREEII (linea guida di alta qualità)</u>
Abu-Rustum et al	<u>No</u>	<u>Non risponde ai quesiti</u>
Oaknin et al, 2022	<u>No</u>	<u>Non risponde ai quesiti</u>
Touboul et al, 2021	<u>No</u>	<u>Linee guida in francesce</u>
<u>Quesito 3</u>		
Brun et al (2022)	<u>No</u>	<u>Linea guida in francese</u>
Auclair et al	<u>No</u>	<u>Linea guida pubblicata più di 3 anni prima della produzione delle raccomandazioni</u>

Per la risposta ai questi 1 e2 sono state considerate per il metodo ADOLPMENT le Linee Guida ESGO pubblicate nel febbraio 2023

Non essendo stata identificata alcuna linea guida che rispondesse al quesito 3 si è proceduto con la ricerca di meta analisi e studi primari.

Ricerca revisioni sistematiche/meta analisi, studi primari.

Nella Tabella sono elencate le principali basi dati consultate per la ricerca di revisioni sistematiche di interesse/articoli primari.

Nel caso siano state rintracciate più revisioni sistematiche attinenti alla stessa tematica, sono state incluse solo le revisioni più recenti.

Basi dati per la ricerca delle revisioni sistematiche/studi primari

Cochrane Database of Systematic Reviews The Cochrane Collaboration www.cochranelibrary.com
Pubmed/Medline US National Library of Medicine www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
EMBASE

Sono state inoltre verificate tutte le voci bibliografiche delle Linee guida e delle pubblicazioni identificate

Pubmed

Strategia di ricerca

Strategia di ricerca - PUBMED:

("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Hyperplasia"[Mesh] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract] OR "endometrial cancers"[Title/Abstract] OR "endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial carcinomas"[Title/Abstract] OR "endometrial adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "endometrial sarcoma"[Title/Abstract] OR "endometrial sarcomas"[Title/Abstract] OR "endometrial tumor"[Title/Abstract] OR "endometrial tumors"[Title/Abstract] OR "endometrial tumour"[Title/Abstract] OR "endometrial tumours"[Title/Abstract] OR "endometrial hyperplasia"[Title/Abstract] OR "endometrial hyperplasias"[Title/Abstract] OR "endometrial neoplasm"[Title/Abstract] OR "endometrial neoplasms"[Title/Abstract]) AND ("Fertility Preservation"[Mesh] OR "fertility sparing"[Title/Abstract] OR "fertility spared"[Title/Abstract] OR "fertility preservation"[Title/Abstract] OR "fertility preserved"[Title/Abstract] OR "fertility preserving"[Title/Abstract] OR "Infertility/prevention and control"[Mesh] OR ((conservative OR preserv* OR spar*) AND fertility)) AND 2020/05/01:2022/08/19[EDAT] AND (ita[la] OR eng[la])

("Endometrial Neoplasms"[Mesh] OR "Endometrial Hyperplasia"[Mesh] OR "endometrial cancer"[Title/Abstract] OR "endometrial cancers"[Title/Abstract] OR "endometrial carcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial carcinomas"[Title/Abstract] OR "endometrial adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "endometrial adenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "endometrial sarcoma"[Title/Abstract] OR "endometrial sarcomas"[Title/Abstract] OR "endometrial tumor"[Title/Abstract] OR "endometrial tumors"[Title/Abstract] OR "endometrial tumour"[Title/Abstract] OR "endometrial tumours"[Title/Abstract] OR "endometrial hyperplasia"[Title/Abstract] OR "endometrial hyperplasias"[Title/Abstract] OR "endometrial neoplasm"[Title/Abstract] OR "endometrial neoplasms"[Title/Abstract]) AND ("Fertility Preservation"[Mesh] OR "fertility sparing"[Title/Abstract] OR "fertility spared"[Title/Abstract] OR "fertility preservation"[Title/Abstract] OR "fertility preserved"[Title/Abstract] OR "fertility preserving"[Title/Abstract] OR "Infertility/prevention and control"[Mesh] OR ((conservative OR preserv* OR spar*) AND fertility)) AND (ita[la] OR eng[la])

Banca dati: EMBASE

strategia di ricerca:

#1: ('endometrium cancer'/exp OR 'endometrium hyperplasia'/exp OR 'endometrial cancer*':ti,ab OR 'endometrial carcinoma*':ti,ab OR 'endometrial adenocarcinoma*':ti,ab OR 'endometrial hyperplasia*':ti,ab OR (endometr*':ti,ab AND (cancer*':ti,ab OR carcinom*':ti,ab OR adenocarcinom*':ti,ab OR tumo*':ti,ab))) AND ('fertility preservation'/exp OR 'fertility sparing':ti,ab OR 'fertility preservation':ti,ab OR (fertility AND (conserv* OR preserv* OR spar*)))

#2: #7 AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) NOT [medline]/lim AND ([english]/lim OR [italian]/lim)

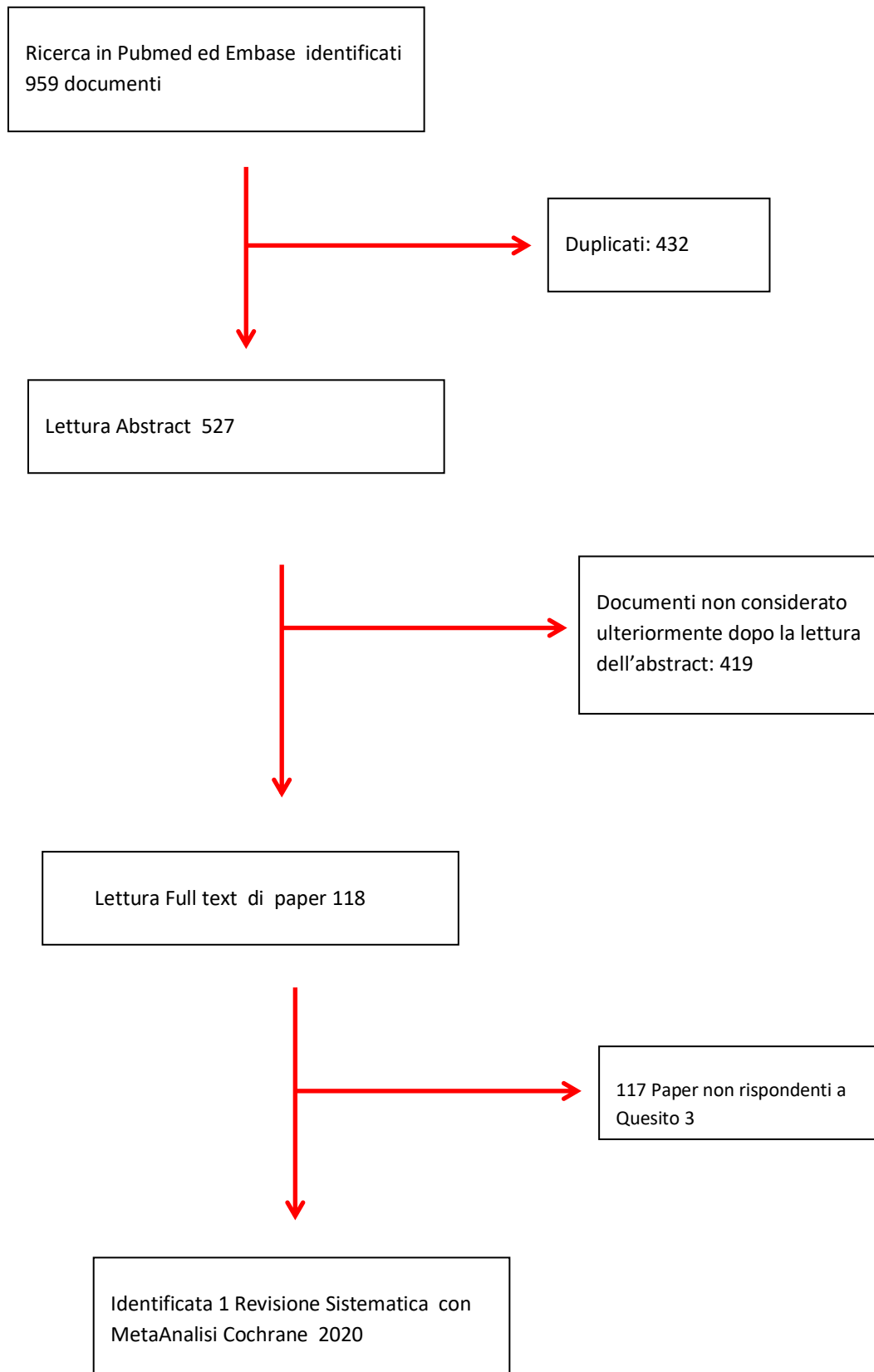
Cochrane Database of Systematic Reviews The Cochrane Collaboration www.cochranelibrary.com

“Endometrial hyperplasia”

Risultati della ricerca

Dalla ricerca su PUBMED ed EMBASE sono stati complessivamente identificati 959 documenti

Dapprima si è proceduto alla identificazione di review sistematiche/meta analisi che rispondesero al quesito 3. Specificatamente i criteri di ricerca sono stati: meta analisi/revisioni sistematiche, pubblicazioni in lingua inglese, pubblicate non precedentemente al 2017, che riportassero stime di effetto.



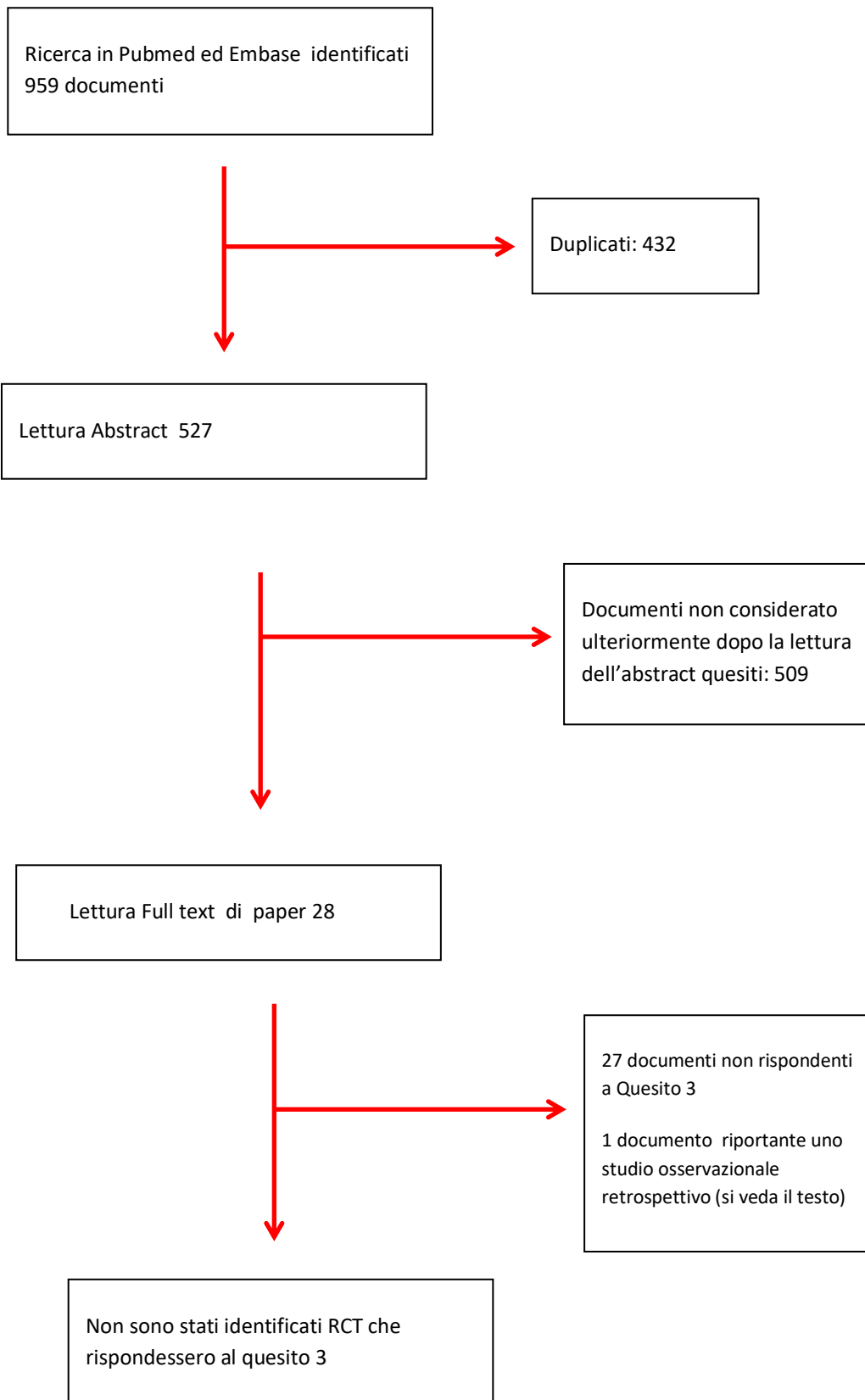
E' stata identificata una revisione sistematica con meta-analisi prodotta dalla Cochrane Collaboration nel 2020

Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. PMID: 32909630; PMCID: PMC8200645.

La valutazione di qualità della revisione sistematica effettuata utilizzando l'AMSTAR2 check list è presentata in allegato 3

Si è proceduto quindi a ricercare eventuali nuovi studi pubblicati successivamente alla pubblicazione della revisione identificata utilizzando la precedente stringa di ricerca e la bibliografia di studi pubblicati.

Specificatamente abbiamo cercato studi clinici controllati randomizzati su donne diagnosi di carcinoma endometriale endometrioide stadio I in età fertile trattate con IUD o progestinici, pubblicati in inglese che riportassero una stima dell'effetto pubblicati successivamente alla revisione precedentemente identificata.



Non è stato identificato alcun RCT che rispondesse al quesito 3 pubblicato successivamente alla revisione sistematica.

E' stato identificato uno studio osservazionale retrospettivo che non è stato considerato per la produzione delle raccomandazioni. Si è scelto di non considerare studi non randomizzati in quanto negli studi osservazionali le caratteristiche delle donne hanno un ruolo rilevante nella assegnazione ai trattamenti. Inoltre da questo studio non si evince lo schema di somministrazione del progestinico (ciclico o continuo) non permettendo così di rispondere al quesito

Shen Y, Fang H, Zhang Y, Du Y, Cai R, Zhao M, Chen Q. Comparison of the effectiveness of the levonorgestrel-intrauterine device and oral progestogens on regression of endometrial hyperplasia without atypia. Heliyon. 2022 Dec 7;8(12):e12150. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12150)

ALLEGATO 3– RACCOMANDAZIONI ORIGINALI DELLE LINEE GUIDA DA CUI SONO STATE ESTRATTE LE PRESENTI RACCOMANDAZIONI

I gradi delle evidenze sono presentati in accordo a Palmer K et al. BMJ 2008;337:1832.

Quesito 1

Documento di consenso

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiž M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Tryde Macklon KL. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. Facts Views Vis Obgyn. 2023 Mar;15(1):3-23.

Indicazione

Fertility-sparing treatment is considered for endometrioid patients with endometrial carcinoma with Grade 1, Stage IA without myometrial invasion and without risk factors

(Level of evidence V, Grade A).

Evidence for Grade 2 endometrioid endometrial carcinoma is limited. Therefore, fertility-sparing treatment should be discussed on a case-by-case basis

(Level of evidence IV, Grade C)

- Orally administered megestrol acetate at a dose of 160–320 mg/ day or medroxyprogesterone acetate at a dose of 400–600 mg/ day is recommended

(Level of evidence III, Grade B).

- A levonorgestrel-intra-uterine device at a dose of 52 mg, alone or in combination with oral progestins, is a safe and effective approach

(Level of evidence III, Grade B).

- The recommended duration of therapy is 6–12 months, within which a complete response should be achieved

(Level of evidence III, Grade B).

- The maximum time to achieve complete response should not exceed 15 months

(Level of evidence IV, Grade C).

- In the absence of any kind of response at 6 months, multidisciplinary counselling is recommended for adapting the management on a case-by-case basis

(Level of evidence IV, Grade B).

L'indicazione è stata accolta senza modifiche per la sua credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo italiano.

Quesito 2

Linea Guida:

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiž M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Tryde Macklon KL. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. Facts Views Vis Obgyn. 2023 Mar;15(1):3-23.

Raccomandazione

If an early and focal myometrial invasion (1–2 mm) is suspected from the resection material, a fertility-sparing approach may be discussed on a case-by-case basis. In this circumstance, complete hysteroscopic lesion resection, followed by oral progestins and/or levonorgestrel-intrauterine device, can be proposed as fertility-sparing treatment

(Level of evidence IV, Grade C).

L'indicazione è stata accolta senza modifiche per la sua credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo italiano.

ALLEGATO 4 – VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DEGLI STUDI INCLUSI (LG E RS)

AGREE II

	AREA 1 Obiettivi e ambiti di applicazione	AREA 2 Coinvolgimento degli stakeholders	AREA 3 Rigore metodologico	AREA 4 Chiarezza espositiva	AREA 5 Applicabilità	AREA 6 Indipendenza editoriale	QUALITA'
ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility- sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2023 Feb 6;33(2):208-222	80,5%	80,5%	81,8%	80,5 %	50 %	75 %	ALTA

Qualità complessiva di una Linea Guida (adattato da: Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, Skidmore B, Wells GA. Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. Journal of Clinical Epidemiology 2019;108:64-76)

Qualità ALTA: ≥60 % in almeno 3 domini AGREE II, incluso il dominio 3.

Qualità MODERATA: ≥60 % in almeno 3 domini eccetto il dominio 3.

Qualità BASSA: ≤ 60 % in due o più domini e <50 % nel dominio 3.

Bibliografia:

ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma.

Int J Gynecol Cancer. 2023 Feb 6;33(2):208-222.

Autori

Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, Grynberg M, Pakiz M, Pavlakis K, Vermeulen N, Zannoni G, Zapardiel I, Macklon KLT

Valutazione della qualità della revisione sistematica: Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. PMID: 32909630; PMCID: PMC8200645.

La valutazione è stata effettuata utilizzando il questionario AMSTAR 2

Checklist per la valutazione critica di revisioni sistematiche di trial controllati randomizzati e/o di studi non randomizzati sull'efficacia degli interventi sanitari		
1. I quesiti di ricerca e i criteri di inclusione della revisione comprendono gli elementi del PICO?		
<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	
Per rispondere Sì , devono essere presenti: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> popolazione <input type="checkbox"/> intervento <input type="checkbox"/> gruppo di confronto <input type="checkbox"/> outcome <input type="checkbox"/> durata del follow-up (<i>opzionale, ma raccomandato</i>) 		
2. La revisione sistematica dichiara esplicitamente che i metodi sono stati definiti prima della sua conduzione, motivando tutte le violazioni significative del protocollo?		
<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì, in parte , deve essere riportata la redazione di un protocollo che include tutti i seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> quesito(i) di ricerca <input type="checkbox"/> strategia di ricerca <input type="checkbox"/> criteri di inclusione/esclusione degli studi 		

- valutazione del rischio di bias

Per rispondere **Sì**, inoltre il protocollo dovrebbe essere registrato e devono essere specificate:

- una meta-analisi/piano di analisi statistiche per la sintesi, se appropriata, e
- una strategia per esplorare le cause di eterogeneità
- una motivazione per ogni violazione dal protocollo

3. Gli autori motivano la scelta del disegno degli studi inclusi nella revisione?

Sì

No

Per rispondere **Sì**, la revisione deve motivare uno dei seguenti criteri:

- l'inclusione solo di RCT, *oppure*
- l'inclusione solo di NRSI, *oppure*
- l'inclusione sia di RCT che NRSI

4. Gli autori hanno effettuato una ricerca sistematica della letteratura?

Sì

Sì, in parte

No

Per rispondere **Sì, in parte** devono essere presenti tutti i seguenti elementi:

- la ricerca è stata effettuata in almeno 2 database (rilevanti rispetto al quesito di ricerca)
- vengono riportate le parole chiave e/o la stringa di ricerca
- vengono giustificate le restrizioni applicate alla ricerca (es. lingua)

Per rispondere **Sì**, devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi:

- sono state analizzate le voci bibliografiche degli studi inclusi
- è stata effettuata una ricerca nei registri di trial
- sono stati consultati esperti del campo
- è stata effettuata, se rilevante, una ricerca nelle fonti di letteratura grigia
- la ricerca bibliografica è stata effettuata entro 24 mesi dal completamento della revisione

5. La selezione degli studi è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

Sì

No

Per rispondere **Sì**, deve essere presente uno tra i seguenti metodi:

- almeno due revisori indipendenti erano concordi sulla selezione degli studi eleggibili da includere *oppure*
- due revisori hanno selezionato un campione degli studi eleggibili raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore

6. L'estrazione dei dati è stata effettuata da almeno due autori in maniera indipendente?

Sì

No

Per rispondere **Sì**, deve essere riportato uno tra i seguenti metodi:

- almeno due revisori hanno raggiunto l'accordo su quali dati estrarre dagli studi inclusi *oppure*
- due revisori hanno estratto i dati da un campione degli studi eleggibili, raggiungendo l'accordo per almeno l'80% degli stessi, mentre i rimanenti sono stati selezionati da un terzo revisore

7. Gli autori forniscono l'elenco degli studi esclusi giustificando le motivazioni?**X Sì** **Sì, in parte** **No**Per rispondere **Sì, in parte**:

- viene fornito l'elenco di tutti gli studi potenzialmente rilevanti esclusi dalla revisione dopo lettura integrale

Per rispondere **Sì**, inoltre:

- deve essere giustificata l'esclusione di ogni singolo studio potenzialmente rilevante

8. Gli autori descrivono con sufficiente livello di dettaglio gli studi inclusi?

<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì, in parte devono essere descritti tutti i seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> popolazione<input type="checkbox"/> interventi<input type="checkbox"/> confronti<input type="checkbox"/> outcome<input type="checkbox"/> disegni di studio		
Per rispondere Sì , devono inoltre essere presenti tutti i seguenti elementi: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> descrizione dettagliata della popolazione<input type="checkbox"/> descrizione dettagliata dell'intervento (inclusa la dose se rilevante)<input type="checkbox"/> descrizione dettagliata del confronto (inclusa la dose se rilevante)<input type="checkbox"/> descrizione del setting dello studio<input type="checkbox"/> descrizione delle tempistiche di follow-up		

9. Gli autori hanno utilizzato un metodo adeguato per analizzare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione?

RCT			
<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Inclusi solo NRSI
Per rispondere Sì, in parte , il rischio di bias ¹ deve essere stato valutato rispetto a: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> allocazione non occultata, e<input type="checkbox"/> assenza di <i>blinding</i> di partecipanti e valutatori degli outcome²			
Per rispondere Sì , inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a: <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> sequenza di assegnazione non randomizzata, e<input type="checkbox"/> selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico			

¹ Risk of bias (RoB)

² Non necessario per gli outcome oggettivi (es. mortalità per tutte le cause)

NRSI			
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> Sì, in parte	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Inclusi solo RCT
Per rispondere Sì, in parte , il rischio di bias deve essere analizzato:			
<input type="checkbox"/> rispetto ai fattori confondenti, e <input type="checkbox"/> rispetto al bias di selezione			
Per rispondere Sì , inoltre il rischio di bias deve essere analizzato rispetto a:			
<input type="checkbox"/> metodi utilizzati per l'accertamento di esposizioni ed outcome, e <input type="checkbox"/> selezione dei risultati riportati da multiple misurazioni o analisi di un outcome specifico			

10. Gli autori riportano le fonti di finanziamento degli studi inclusi nella revisione?	
<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Per rispondere Sì :	
<input type="checkbox"/> devono essere riportate le fonti di finanziamento dei singoli studi inclusi nella revisione ³	

11. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori hanno utilizzato metodi appropriati per la combinazione statistica dei risultati?		
RCT		
<input checked="" type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> La meta-analisi non è stata condotta
Per rispondere Sì devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:		
<input type="checkbox"/> motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, e <input type="checkbox"/> utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, e <input type="checkbox"/> valutazione delle cause di eterogeneità		
NRSI		
<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> La meta-analisi non è stata condotta

³ Il punteggio viene assegnato anche nel caso in cui i revisori abbiano indagato questo aspetto anche se gli autori degli studi non lo hanno esplicitamente riportato.

Per rispondere **Sì** devono essere riportati tutti i seguenti dettagli:

- motivazione della meta-analisi come strumento appropriato per la sintesi dei dati, e
- utilizzo di tecniche appropriate per la combinazione pesata degli studi gestendo adeguatamente l'eterogeneità, se presente, e
- combinazione statistica delle stime d'effetto e aggiustamento per i fattori confondenti, oppure combinazione di dati grezzi se le stime aggiustate non sono disponibili, e
- sintesi delle stime d'effetto separatamente per RCT e NRSI se inclusi entrambi nella revisione

12. Se è stata condotta una meta-analisi, gli autori analizzano il potenziale impatto del rischio di bias dei singoli studi nei risultati della meta-analisi o nelle altre sintesi delle evidenze?

X Sì

No

La meta-analisi non è stata condotta

Per rispondere **Sì**:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se le stime aggregate sono basate su RCT e/o NRSI a rischio di bias variabile, è stato analizzato il possibile impatto del rischio di bias nelle stime cumulative dell'effetto

13. Gli autori tengono in considerazione il rischio di bias nei singoli studi quando interpretano/discutono i risultati della revisione?

X Sì

No

Per rispondere **Sì**:

- sono stati inclusi solo RCT a basso rischio di bias, *oppure*
- se sono stati inclusi RCT o NRSI con moderato o alto rischio di bias, la revisione include una discussione del potenziale impatto sui risultati

14. Gli autori spiegano e discutono in maniera soddisfacente ogni eterogeneità osservata nei risultati della revisione?

X Sì

No

Per rispondere **Sì**:

- nessuna eterogeneità significativa nei risultati, *oppure*
- se è presente eterogeneità sono state indagate le cause e discusso il suo impatto sui risultati della revisione

15. Se è stata effettuata una meta-analisi, gli autori hanno esplorato adeguatamente il bias di pubblicazione e discusso il potenziale impatto sui risultati della revisione?

X Sì	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> La meta-analisi non è stata condotta
-------------	------------------------------------	--

Per rispondere **Sì**:

- sono stati eseguiti test statistici o utilizzate modalità grafiche per stimare il bias di pubblicazione, discutendone l'eventuale esistenza e il suo impatto

16. Gli autori hanno riportato ogni fonte potenziale di conflitto di interessi, includendo anche eventuali finanziamenti ricevuti per condurre la revisione?

X Sì	<input type="checkbox"/> No
-------------	------------------------------------

Per rispondere **Sì**, gli autori

- riportano di non avere conflitti di interessi, *oppure*
- riportano le fonti di finanziamento e le modalità per gestire i potenziali conflitti di interesse