

Razina dokaza koji podupiru smjernice za kliničku praksu Europskog društva za medicinsku onkologiju

Ilić, Maja

Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:794809>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-26**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Maja Ilić

**RAZINA DOKAZA KOJI PODUPIRU SMJERNICE ZA KLINIČKU
PRAKSU EUROPSKOG DRUŠTVA ZA MEDICINSKU ONKOLOGIJU**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Skelin mag.pharm.spec.kliničke farmacije

Specijalistički rad obranjen je dana 26. rujna 2024. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,
pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc.Maja Ortner Hadžiabdić
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemmijski fakultet
2. doc.dr.sc.Marko Skelin
OB Šibenik
3. nasl.doc.dr.sc.Ivana Samardžić
KB Dubrava

Rad ima 54 lista.

Rad je izrađen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Marko Skelin mag.pharm.spec.kliničke farmacije

Zahvaljujem doc. dr. sc. Marku Skelinu mag.pharm.spec.kliničke farmacije na mentorstvu i pomoći pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, a posebno Sari i Vanji na bezuvjetnoj podršci, strpljenju i razumijevanju.

Zahvaljujem svojim kolegicama iz ljekarne na razumijevanju i kolegijalnosti tijekom cijelog trajanja studija, posebno mojoj dragoj Ketii.

Zahvaljujem Ani i Matiji na pomoći tijekom izrade rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ovaj rad analizira kvalitetu i pouzdanost dokaza koji podržavaju kliničke smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *The European Society for Medical Oncology, ESMO*). Cilj je procijeniti razinu dokaza i stupanj preporuka unutar ESMO smjernica, uzimajući u obzir brzi razvoj novih znanja u onkologiji. Analiza sistematski pregledava ESMO smjernice, istražujući promjene u preporukama i razinama dokaza tijekom vremena.

Rad također naglašava važnost oslanjanja na visokokvalitetna istraživanja pri formiranju smjernica, kako bi se osigurala najbolja skrb za pacijente. Poseban naglasak stavlja se na transparentnost, rigoroznost i redovito ažuriranje kliničkih smjernica, kako bi se osiguralo da one odražavaju najnovija znanstvena dostignuća u onkologiji.

Materijali i metode: U ovom istraživačkom radu koristile su se ESMO kliničke smjernice objavljene od svibnja 2005. do listopada 2022. kako bi se ocijenila kvaliteta dokaza koji su podupirali preporuke za liječenje onkoloških oboljenja. Smjernice su preuzete s mrežne stranice ESMO, a svaka smjernica temeljito je pregledana s ciljem izvlačenja ključnih preporuka i odgovarajućih razina dokaza.

Metodologija istraživanja obuhvatila je nekoliko koraka. Najprije su se izdvojile ESMO smjernice koje su za ocjenu svojih preporuka koristile Američkoga društva za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America, IDSA*) sustav, kategorizirajući svaku preporuku od I do IV, gdje I predstavlja najvišu razinu dokaza. Stupanj preporuke za svaku smjernicu bio je ocijenjen na skali od A do D, pri čemu A predstavlja najviši stupanj preporuke. Također, iz smjernica su izvučeni podaci o farmakoterapiji, terapiji zračenjem, potpornoj terapiji, kirurgiji, patologiji tumora i genetskim promjenama, metodama probira, dijagnostičkim postupcima, praćenju, stadiju bolesti, vrsti raka i transplantaciji. U radu su obrađene 82 smjernice za 41 sijelo maligne bolesti. Trenutne smjernice definirane su kao one objavljene na mrežnoj stranici ESMO do 10. prosinca 2022. Prethodne verzije tih smjernica našle su se kao reference u trenutnim smjernicama. Dodatno se pretraživala ESMO mrežna stranica i PubMed baza podataka kako bi se pronašlo prvo izdanje analiziranih smjernica.

Plan istraživanja uključivao je niz koraka koji su započeli prikupljanjem svih relevantnih ESMO smjernica i ekstrakcijom potrebnih podataka. Uslijedila je detaljna analiza svake smjernice, njezinih razina dokaza i stupnjeva preporuke. Usporedba trenutnih smjernica s prethodnim verzijama omogućila je identifikaciju promjena i trendova.

Pretraživala se svaka smjernica kako bi se identificirale preporuke navedene u sažetoj tablici preporuka. Ako sažeta tablica nije bila dostupna, uključivale su se preporuke koje su bile jasno istaknute u svakom dokumentu i odvojene od ostatka teksta. Ako nisu bile jasno odvojene, pretraživao se cijeli tekst smjernica i izdvajale preporuke s pripadajućom razinom dokaza i stupnjem preporuke. Ako su uz jednu preporuku bile dvije razine dokaza ili stupnja preporuka, u analizu se uključivala ona s jačom razinom dokaza, odnosno višim stupnjem preporuke.

Prikupljeni podaci obrađeni su statističkim metodama. Interpretacija rezultata uključivala je analizu i tumačenje prikupljenih podataka u kontekstu kvalitete i pouzdanosti ESMO smjernica.

Rezultati: Analizirano je ukupno 82 smjernice koje su pokazale značajan porast broja preporuka tijekom vremena, od prvih, preko prethodnih do trenutnih verzija. Ukupan broj preporuka povećao se za 106 % između prethodnih i trenutnih verzija.

Usporedba trenutnih i prethodnih smjernica pokazuje blagi pad preporuka s najvišom razinom dokaza (engl. *Level of Evidence, LOE*) I i II od 10 %, ali rast preporuka temeljenih na najnižim razinama dokaza (V) porastao je za 5%. Ovaj trend ukazuje na potrebu za boljim dizajniranim i rigoroznijim istraživanjima kako bi se ojačali dokazi koji podupiru preporuke.

Farmakoterapija je imala najveći broj preporuka najviše razine dokaza, LOE I, 42%, dok su dijagnostički postupci i kirurgija pokazali najniži udio preporuka s najvišom razinom dokaza (16 %).

U analizi različitih izdanja smjernica, primjetne su bitne promjene u preporukama. Unatoč smanjenju najviših razina dokaza (LOE I) u nekim područjima, zabilježen je rast stupnja preporuka (engl. *Grade of Recommendation, GOR*), što ukazuje na veću sigurnost u preporuke. Ovaj trend ukazuje na to da, iako se može dogoditi smanjenje kvalitete dokaza, povjerenje u efikasnost preporuka nastavlja rasti.

Zaključak: Ova analiza ESMO kliničkih smjernica otkriva da je jedna trećina trenutnih preporuka podržana najvišom razinom dokaza (LOE I), iako je opća razina LOE I blago smanjena u odnosu na prethodne verzije. Postoje varijacije u razinama dokaza i stupnjevima preporuka među različitim vrstama raka, s visokim stopama preporuka na temelju nižih razina dokaza (LOE III-V), što izaziva zabrinutost zbog smanjene pouzdanosti smjernica. Potrebno je provoditi više kvalitetno dizajniranih studija za povećanje visokokvalitetnih dokaza i poboljšanje ishoda liječenja raka, uz redovito ažuriranje smjernica kako bi se odgovorilo na brze promjene u terapijskim mogućnostima.

Ključne riječi: ESMO kliničke smjernice, razina dokaza (LOE), stupanj preporuke (GOR)

SUMMARY

Objective: This paper analyzes the quality and reliability of the evidence supporting the clinical guidelines of the European Society for Medical Oncology (ESMO). The goal is to assess the level of evidence and the grade of recommendations within ESMO guidelines, considering the rapid development of new knowledge in oncology. The analysis systematically reviews ESMO guidelines, exploring changes in recommendations and levels of evidence over time.

The paper also highlights the importance of relying on high-quality research when forming guidelines to ensure the best care for patients. Particular emphasis is placed on transparency, rigor, and regular updates of clinical guidelines to ensure they reflect the latest scientific achievements in oncology.

The abstract underscores the significance of this research in the context of improving clinical guidelines and healthcare, emphasizing the need for precise and up-to-date guidelines that reflect the current state of scientific knowledge.

Materials and Methods: This research utilized ESMO clinical guidelines published from May 2005 to October 2022 to assess the quality of evidence supporting oncological treatment recommendations. Guidelines were downloaded from the ESMO website, and each guideline was thoroughly reviewed to extract key recommendations and corresponding levels of evidence.

The research methodology involved several steps. Initially, ESMO guidelines that used the IDSA system to assess their recommendations were selected, categorizing each recommendation from I to IV, where I represents the highest level of evidence. The grade of recommendation for each guideline was assessed on a scale from A to D, with A representing the highest level of recommendation. Additionally, data about pharmacotherapy, radiation therapy, supportive therapy, surgery, tumor pathology and genetic changes, screening methods, diagnostic procedures, monitoring, disease stages, cancer types, and transplantation were extracted from the guidelines. The study processed 82 guidelines for 41 malignant disease topics. Current guidelines were defined as those published on the ESMO website (www.esmo.org/guidelines) by December 10, 2022. Previous versions of these guidelines were

identified as references in the current guidelines. Further searches were conducted on the ESMO website and the PubMed database to find the first edition of the analyzed guidelines.

The research plan included a series of steps starting with the collection of all relevant ESMO guidelines and the extraction of necessary data. This was followed by a detailed analysis of each guideline, its levels of evidence, and grades of recommendation. Comparing current guidelines with previous versions enabled the identification of changes and trends.

Each guideline was searched to identify recommendations listed in the summary table of recommendations. If no summary table was available, recommendations that were clearly highlighted in each document and separated from the rest of the text were included. If they were not clearly separated from the rest of the text, the entire text of the guidelines was searched, and recommendations with their associated levels of evidence and grades of recommendation were extracted. If a recommendation was associated with two levels of evidence or grades of recommendation, the one with the stronger level of evidence or higher grade of recommendation was included in the analysis.

Collected data were processed using statistical methods. The interpretation of the results involved analyzing and interpreting the collected data in the context of the quality and reliability of ESMO guidelines.

Results: A total of 82 guidelines were analyzed, showing a significant increase in the number of recommendations over time, from the first through previous to current versions. The total number of recommendations increased by 106% between the previous and current versions. A comparison of the current and previous guidelines shows a slight decrease in recommendations with the highest levels of evidence (LOE I and II) by 10%, but an increase in recommendations based on the lowest levels of evidence (V) by 5%. This trend indicates a need for better designed and more rigorous research to strengthen the evidence supporting the recommendations. Pharmacotherapy had the highest number of recommendations at the highest level of evidence, LOE I, at 42%, while diagnostic procedures and surgery showed the lowest proportion of recommendations with the highest level of evidence (16%). In analyzing different versions of the guidelines, significant changes in recommendations are noticeable. Despite a decrease in the highest levels of evidence (LOE I) in some areas, there is an increase in the grade of recommendations (GOR A), indicating enhanced confidence in the recommendations. This

trend suggests that, even though the quality of evidence may decrease, the confidence in the effectiveness of the recommendations continues to grow.

Conclusion: This analysis of ESMO clinical guidelines reveals that one-third of current recommendations are supported by the highest level of evidence (LOE I), although the overall level of LOE I has slightly decreased compared to previous versions. Variations in levels of evidence and grades of recommendations among different types of cancer, with high rates of recommendations based on lower levels of evidence (LOE III-V), raise concerns about decreased reliability of guidelines. An increase in GOR A recommendations has also been noted, despite a decrease in LOE I in some areas, suggesting a trend towards increasing unfounded security in recommendations. More high-quality studies are needed to increase high-quality evidence and improve cancer treatment outcomes, along with regular updates to guidelines to respond to rapid changes in therapeutic options.

Keywords: ESMO clinical guidelines, level of evidence (LOE), grade of recommendation (GOR)

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1 Značaj i razvoj kliničkih smjernica	1
1.2. Izazovi u kliničkim smjericama.....	2
1.3. Medicina zasnovana na dokazima (EBM).....	2
1.4. Razine dokaza i stupnjevi preporuka u kliničkim smjericama	3
1.5. Specifičnosti smjernica u onkologiji	5
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	7
3. MATERIJAL I METODE.....	8
4. REZULTATI.....	11
4.1 Opći trendovi i broj preporuka tijekom vremena	11
4.2 Kvaliteta dokaza	18
4.3 Distribucija u različitim područjima onkologije.....	22
4.4 Promjena trendova	23
5. RASPRAVA.....	35
6. ZAKLJUČCI	39
7. LITERATURA	41
8. ŽIVOTOPIS	43

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1 Značaj i razvoj kliničkih smjernica

U posljednjih nekoliko desetljeća, broj istraživačkih publikacija u medicini značajno se povećao, što je dovelo do razvoja kliničkih smjernica za praksu (engl. *clinical practice guidelines, CPG*). Te smjernice postale su ključni alat za donošenje odluka temeljenih na dokazima u medicinskoj praksi. Kliničke smjernice pružaju strukturirane preporuke za optimalnu skrb za pacijente i pomažu liječnicima u donošenju informiranih odluka.

Kako ističu Field i Lohr (1992), kliničke smjernice su zamišljene kao integracija znanstvenih dokaza i kliničkog suđenja, s ciljem pružanja najučinkovitijih smjernica za liječenje pacijenata u specifičnim kliničkim okolnostima (1). Institut za medicinu (engl. *Institute of Medicine, IOM*) definira kliničke smjernice kao izjave koje uključuju preporuke namijenjene optimizaciji skrbi za pacijente, temeljene na sustavnom pregledu dokaza i procjeni koristi i šteta alternativnih opcija skrbi (2).

Kliničke smjernice omogućuju standardizaciju medicinske prakse i unapređenje kvalitete skrbi za pacijente. One kombiniraju znanstvene dokaze s kliničkim iskustvom kako bi pružile praktične preporuke za različite medicinske situacije. Smjernice su korisne za pružatelje zdravstvenih usluga, pacijente i sustave zdravstvene skrbi, jer poboljšavaju dosljednost i učinkovitost kliničke prakse, smanjujući varijabilnost i poboljšavajući ishode liječenja (2, 3).

Uz to, kliničke smjernice služe kao temelj za mjerenje kvalitete skrbi i za obrazovanje zdravstvenih radnika. Međutim, razvoj i implementacija kliničkih smjernica suočava se s određenim izazovima, uključujući varijabilnost u kvaliteti dokaza, sukobe interesa i ekonomske aspekte (4). Usprkos tim izazovima, kliničke smjernice ostaju vitalni dio moderne zdravstvene skrbi, pružajući temelj za informirano donošenje odluka i kontinuirano unapređenje kvalitete skrbi za pacijente.

1.2. Izazovi u kliničkim smjernicama

Unatoč očekivanjima da bi povećanje količine znanstvenih istraživanja trebalo dovesti do veće sigurnosti u preporukama smjernica ili do povećanih razina dokaza, nedavna istraživanja su otkrila nedostatak visokokvalitetnih istraživanja u CPG Nacionalne mreže za sveobuhvatnu borbu protiv raka (engl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) (3).

K tome, nedavna istraživanja poput onih koje su proveli Fanaroff i suradnici (2019) analizirajući smjernice Američkog kardiološkog koledža, Američkog udruženja za srce i Europskog društva za kardiologiju, te Tejada i suradnici (2020) baveći se smjernicama za liječenje invazivne aspergiloze, ukazuju na široko rasprostranjen nedostatak visokokvalitetnih istraživanja u mnogim područjima medicine (4,5).

Osim toga, često se ne obraća dovoljno pažnje na ekonomske aspekte prilikom izrade kliničkih smjernica. To znači da troškovi i ekonomske koristi različitih medicinskih intervencija nisu uvijek pravilno procijenjeni ili uključeni. Ovo može otežati pružanje učinkovite zdravstvene skrbi unutar ograničenih resursa, budući da kliničke smjernice trebaju ne samo pružati najbolje moguće medicinske savjete, već i osigurati njihovu ekonomsku održivost. Zanemarivanje ekonomskih faktora može rezultirati preporukama koje su preskupe ili teško dostupne, što otežava optimalno korištenje sredstava u zdravstvenoj skrbi. (6).

Međutim, ostaje nejasno je li ovaj trend također utjecao na kliničke smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *The European Society for Medical Oncology, ESMO*). Stoga će u ovom istraživanju detaljno biti ispitane ESMO kliničke smjernice kako bi se procijenile razine dokaza i stupnjevi preporuka te kako su se ovi elementi mijenjali tijekom vremena u različitim onkološkim kontekstima.

1.3. Medicina zasnovana na dokazima (EBM)

Medicina zasnovana na dokazima (*Evidence-Based Medicine, EBM*) odnosi se na praksu pružanja zdravstvene skrbi korištenjem najboljih dostupnih istraživačkih dokaza kako bi se vodilo kliničko odlučivanje. EBM naglašava važnost donošenja odluka temeljenih na čvrstim dokazima umjesto na tradiciji, intuiciji ili neprovjerenim informacijama. Ovaj pristup postao je

sve značajniji s obzirom na ubrzani rast dostupnih dokaza koji mogu informirati kliničke odluke (7).

Osnovni elementi EBM-a uključuju:

- **Formuliranje kliničkog pitanja:** Ovaj korak uključuje precizno definiranje problema ili pitanja na koje se traži odgovor, često koristeći PICO okvir (Pacijent/Problem, Intervencija, Komparator, Ishod) kako bi se strukturiralo pitanje.
- **Pronalaženje najboljih dostupnih dokaza:** Nakon definiranja pitanja, traže se relevantni dokazi u medicinskoj literaturi. Sustavni pregledi i meta-analize, kao i klinička ispitivanja, pružaju najjače dokaze za većinu kliničkih pitanja.
- **Procjena valjanosti dokaza:** Dokazi se moraju kritički ocijeniti kako bi se utvrdila njihova kvaliteta i relevantnost. GRADE sustav (engl. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) široko se koristi za procjenu kvalitete dokaza i snage preporuka (3,8).
- **Primjena dokaza u praksi:** Dokazi se moraju integrirati u kliničku praksu, uzimajući u obzir kliničku stručnost, kontekst i vrijednosti pacijenata. Ovo je ključno jer kliničke odluke moraju biti prilagođene potrebama i preferencijama pojedinih pacijenata.

EBM je transformirao način na koji se donose kliničke odluke, pružajući strukturiran i transparentan okvir za korištenje znanstvenih dokaza u praksi. Ovaj pristup poboljšava kvalitetu skrbi, smanjuje varijabilnost u praksi i osigurava da se pacijentima pruži najučinkovitija i najsigurnija skrb. Uklanja subjektivnost i pristranost iz kliničkog odlučivanja, zamjenjujući ih sustavnim, rigoroznim korištenjem dostupnih dokaza (3,7).

1.4. Razine dokaza i stupnjevi preporuka u kliničkim smjernicama

U formulaciji kliničkih smjernica, razina dokaza (engl. *Level of Evidence, LOE*) i stupanj preporuke (engl. *Grade of Recommendation, GOR*) predstavljaju dva temeljna stupa koji osiguravaju da medicinske preporuke budu znanstveno utemeljene i klinički relevantne. Ove klasifikacije pomažu kliničarima da interpretiraju snagu dokaza koji podupire specifične terapijske opcije i da donose odluke koje su najprikladnije za pojedinačne pacijente.

LOE I: Ovo je najviša razina dokaza koja se temelji na rezultatima velikih, dobro dizajniranih randomiziranih kontroliranih ispitivanja (engl. *Randomised Controlled Trial, RCT*) ili meta-analiza takvih ispitivanja. Dokazi na ovoj razini pružaju najjaču podršku za efikasnost terapijske intervencije, uz minimalnu pristranost.

LOE II: Uključuje rezultate manjih RCT-a ili većih RCT-a gdje postoji potencijalna pristranost. Ova razina također obuhvaća meta-analize istraživanja koja mogu imati određenu heterogenost. Iako pružaju važne informacije, dokazi na ovoj razini zahtijevaju oprez u interpretaciji.

LOE III-V: Niže razine dokaza koje uključuju prospektivne i retrospektivne kohortne studije, studije slučaj-kontrole i stručna mišljenja. Dokazi na ovim razinama često su podložniji pristranosti i manje su pouzdani u utvrđivanju učinkovitosti intervencija.

GOR A: Oznaka za preporuke koje su snažno podržane visokokvalitetnim dokazima. Takve preporuke se smatraju ključnima za praksu i imaju značajnu kliničku korist.

GOR B-E: Spektar preporuka gdje GOR B predstavlja preporuke s umjerenim dokazima i ograničenim kliničkim koristima, dok GOR C ukazuje na situacije gdje dokazi ne pružaju jasnu podršku za korist ili gdje rizici mogu nadmašiti koristi. GOR D i E obično predstavljaju preporuke protiv određenih intervencija, temeljene na umjerenim do snažnim dokazima protiv njihove učinkovitosti ili sigurnosti (3,8).

Onkološke smjernice posebno se oslanjaju na rigoroznu primjenu LOE i GOR zbog brzih promjena u dostupnosti novih terapijskih opcija i dijagnostičkih alata. Primjerice, nova ciljana terapija može se brzo integrirati u smjernice nakon što pokazuje obećavajuće rezultate u RCT, čime postaje preporuka GOR A.

Definicije klasifikacija razine dokaza i stupnja preporuke prema IDSA smjernicama prikazane su u tablicama 1 i 2.

Tablica 1. Klasifikacija razine dokaza prema IDSA

Razina dokaza	
I	Dokazi iz barem jednog velikog randomiziranog kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (s niskim potencijalom za pristranost) ili meta-analiza dobro vođenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti.
II	Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja s sumnjom na pristranost (niže metodološke kvalitete) ili meta-analiza takvih ispitivanja ili ispitivanja s dokazanom heterogenošću.
III	Prospektivne kohortne studije.
IV	Retrospektivne kohortne studije ili studije slučaj-kontrole.
V	Studije bez kontrolne skupine, izvještaji o slučajevima, mišljenja stručnjaka.

Tablica 2. Klasifikacija stupnja preporuke prema IDSA

Stupnjevi preporuka	
A	Snažni dokazi za učinkovitost s značajnim kliničkim koristima, snažno preporučeno
B	Snažni ili umjereni dokazi za učinkovitost, ali s ograničenim kliničkim koristima, općenito preporučeno
C	Nedovoljni dokazi za učinkovitost ili korist ne nadmašuje rizik ili nedostatke (nuspojave, troškove, itd.), opcionalno
D	Umjereni dokazi protiv učinkovitosti ili za nepovoljan ishod, općenito ne preporučeno
E	Snažni dokazi protiv učinkovitosti ili za nepovoljan ishod, nikad ne preporučeno

1.5. Specifičnosti smjernica u onkologiji

Onkologija se kontinuirano suočava s izazovima u razvoju i ažuriranju kliničkih smjernica zbog brzog napretka u terapijskim metodama i dijagnostičkim tehnologijama. Kako bi se osiguralo da smjernice odražavaju najnovija znanstvena otkrića i klinička iskustva, potrebna je njihova česta revizija i obnavljanje.

IOM naglašava važnost stvaranja smjernica koje se mogu vjerodostojno koristiti u kliničkoj praksi, što uključuje rigorozne metode procjene dokaza i jasno definirane procese ažuriranja (2). Ovaj pristup je ključan u onkologiji gdje se terapijske mogućnosti razvijaju brže nego u mnogim drugim područjima medicine.

Guyatt i suradnici (2015) u svojoj knjizi pružaju dodatne smjernice o tome kako kritički procijeniti literaturu i integrirati dokaze u kliničke smjernice, što je posebno relevantno za onkologiju gdje nove terapijske metode i tehnološka dostignuća kontinuirano preoblikuju pristupe liječenju (3).

Studija Poonacha i Go (2011) pokazuje kako kliničke smjernice često počivaju na dokazima koji nisu najviše kvalitete, posebice u kontekstu NCCN-a, što može utjecati na pouzdanost preporuka. To ističe potrebu za kontinuiranim poboljšanjem kvalitete istraživanja u onkologiji (9).

Smjernice Američkoga društva za infektivne bolesti (engl. *Infectious Diseases Society of America, IDSA*) i rad Dykewicz-a (2001) naglašavaju važnost osiguravanja da smjernice budu utemeljene na rigoroznim znanstvenim dokazima i ažurirane kako bi odražavale promjene u medicinskoj praksi (10,11).

ESMO kliničke smjernice jedne su od najopsežnijih i najčešće korištenih smjernica kliničke prakse u svijetu. Dva desetljeća ESMO izdaje CPG-ove koji imaju integrirani okvir medicine temeljen na dokazima dodjeljivanjem razine dokaza, LOE, svakoj preporuci, zajedno s ocjenom preporuke, GOR, koja podržava određenu preporuku. Nedavno su smjernice ESMO-a počele koristiti shemu ocjenjivanja temeljenu na razini dokaza i stupnju preporuke prema kvalifikacijskim sustavima koje je razvila IDSA. IDSA predstavlja skupinu stručnjaka koji obavljaju sustavni pregled dostupnih dokaza i koriste GRADE sustav za razvoj preporuka utemeljenih na dokazima kako bi pomogli praktičarima i pacijentima da donesu odluke o odgovarajućoj zdravstvenoj njezi za različita medicinska pitanja (10,11). Ova značajka omogućuje usporedbu različitih tema smjernica zajedno s istraživanjem promjena u preporukama smjernica tijekom vremena. Povećanje količine znanstvenih istraživanja o zloćudnim bolestima objavljenih posljednjih godina trebalo je rezultirati većom sigurnošću u preporukama smjernica i povećanim razinama dokaza.

U konačnici, pouzdanost smjernica u onkologiji izravno utječe na kvalitetu skrbi za pacijente, osiguravajući da se koriste najučinkovitiji i najsigurniji tretmani. Strogo strukturirane i ažurirane smjernice omogućavaju kliničarima da donose informirane odluke i pružaju najbolju moguću skrb za pacijente oboljele od raka (12).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ove studije je analizirati ESMO kliničke smjernice kako bi se ocijenila razina i kvaliteta dokaza te stupanj preporuka. Istraživanje ispituje da li porast znanstvenih istraživanja u onkologiji dovodi do kvalitetnijih dokaza i sigurnijih preporuka u smjernicama. Poseban fokus je na udjelu preporuka utemeljenih na najvišoj razini dokaza (razina I), istražujući promjene u kvaliteti preporuka tijekom vremena. Studija teži razumjeti kako napredak u znanstvenim istraživanjima utječe na ažuriranje i unaprjeđenje smjernica, te njihov doprinos kvaliteti liječenja malignih bolesti.

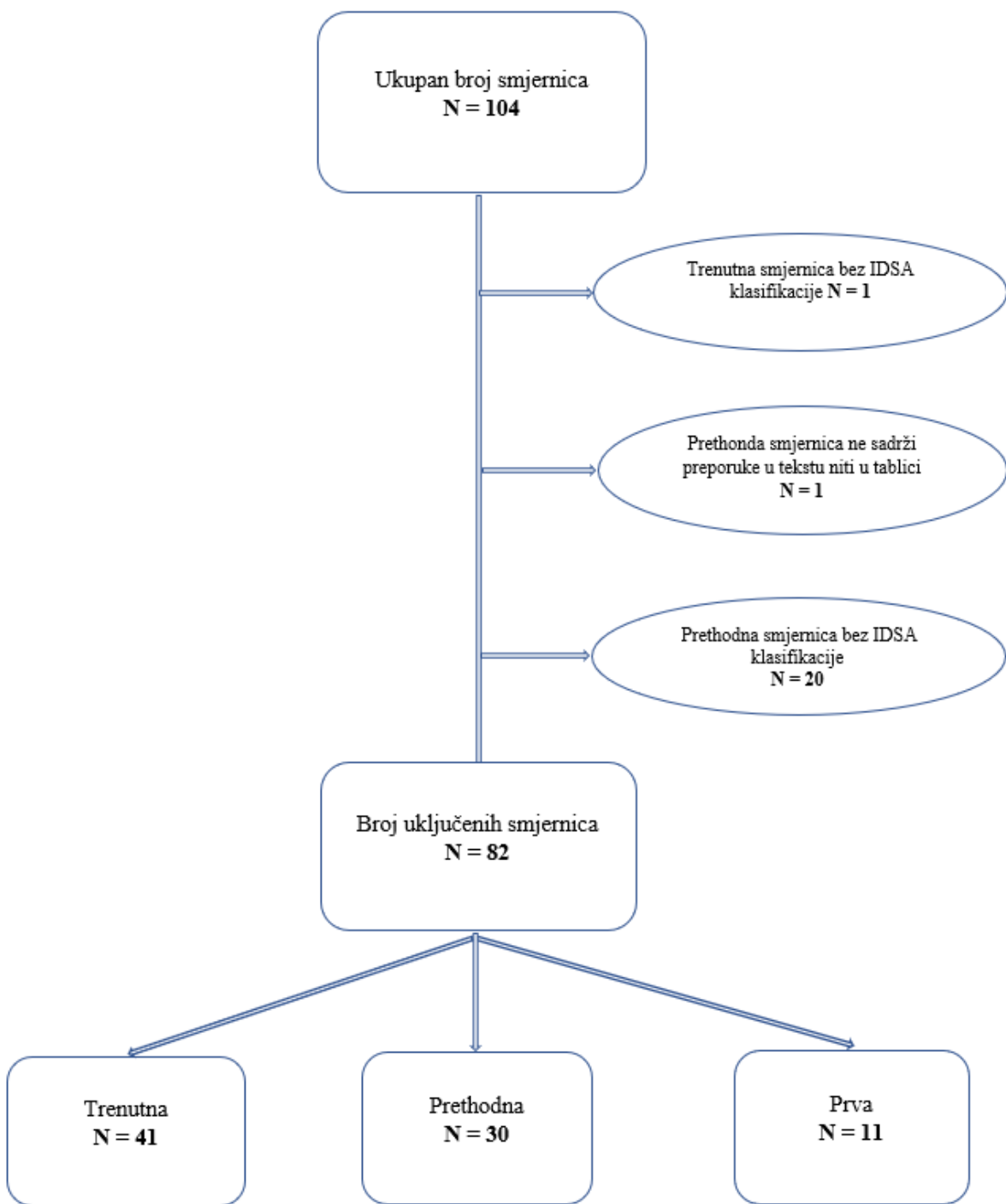
3. MATERIJAL I METODE

Analizirano je 41 onkološko sijelo, uključujući maligni pleuralni mezoteliom (engl. *Malignant Pleural Mesothelioma, MPM*), rak endometrija (engl. *Endometrial Cancer, EC*), rak mjehura (engl. *Bladder Cancer, BC*), metastaze u mozgu iz solidnih tumora, leptomeningealne metastaze, rak penisa (engl. *Penile Cancer, PC*), tumore timusnih epitelnih stanica (engl. *Thymic Epithelial Tumors, TET*), akutnu limfoblastičnu leukemiju (engl. *Acute Lymphoblastic Leukaemia, ALL*), ektranodalni difuzni veliki B-stanični limfom i primarni mediastinalni B-stanični limfom (engl. *Extranodal Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL and Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL*), leukemija dlakavih stanica (engl. *Hairy Cell Leukaemia, HCL*), periferni T-stanični limfomi (engl. *Peripheral T-cell Lymphomas, PTCL*), Philadelphia kromosom negativne kronične mijeloproliferativne neoplazme (engl. *Philadelphia Chromosome-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms, Ph- MPDs*), gestacijska trofoblastična bolest (engl. *Gestational Trophoblastic Disease, GTD*), nasljedni gastrointestinalni rak, limfomi marginalne zone (engl. *Marginal Zone Lymphomas, MZL*), rak prostate (engl. *Prostate Cancer, PC*), rak bubrežnih stanica (engl. *Renal Cell Carcinoma, RCC*), rak želuca (engl. *Gastric Cancer, GC*), rak rektuma (engl. *Rectal Cancer, RC*), mekotkivni i visceralni sarkomi (engl. *Soft Tissue and Visceral Sarcomas, STVS*), rak jednjaka (engl. *Oesophageal Cancer, OEC*), karcinom nazofarinksa (engl. *Nasopharyngeal Carcinoma, NC*), malostanični rak pluća (engl. *Small-Cell Lung Cancer, SCLC*), nemalostanični rak pluća (engl. *Non-Small-Cell Lung Cancer, NSCLC*), metastatski mali stanični rak pluća (engl. *Metastatic Small-Cell Lung Cancer, MSCLC*), melanom, metastatski nemalostanični rak pluća (*Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer, MNSCLC*), metastatski rak debelog crijeva (engl. *Metastatic Colorectal Cancer, MCC*), lokalizirani rak debelog crijeva (engl. *Localised Colon Cancer, LCC*), hepatocelularni karcinom (engl. *Hepatocellular Carcinoma, HC*), gastrointestinalni stromalni tumor (engl. *Gastrointestinal Stromal Tumor, GIST*), metastatski rak dojke (engl. *Metastatic Breast Cancer, MBC*), rani rak dojke (engl. *Early Breast Cancer, EBC*), sarkomi kostiju (engl. *Bone Sarcomas, BS*), Waldenstromova makroglobulinemija (engl. *Waldenstrom Macroglobulinaemia, WM*), mijelodisplastični sindromi (engl. *Myelodysplastic Syndromes, MS*), multipli mijelom (engl. *Multiple Myeloma, MM*), limfom stanica plašta (engl. *Mantle Cell Lymphoma, MCL*), kronična limfocitna leukemija (engl. *Chronic Lymphocytic Leukaemia, CLL*), Hodgkinov limfom (engl. *Hodgkin Lymphoma, HL*), folikularni limfom (engl. *Follicular Lymphoma, FL*) te akutna mijeloidna leukemija (engl. *Acute Myeloid Leukaemia, AML*).

Izvršen je pregled i sažetak triju dostupnih izdanja ESMO smjernica (prvo, prethodno i trenutno) za svako navedeno sijelo, koje su objavljene između svibnja 2005. i listopada 2022. Analiza je obuhvatila procjenu postotka preporuka po svakoj kategoriji preporuka te distribuciju razina dokaza unutar smjernica.

Iz smjernica su izdvojeni podatci o farmakoterapiji, radioterapiji, potpornoj terapiji, kirurškim zahvatima, patologiji tumora, genetskim promjenama, metodama probira, dijagnostičkim postupcima, stadijima bolesti, fazama bolesti, vrstama raka (hematološki naspram solidnih tumora) i transplantaciji. Rijetki tumori su klasificirani prema Orphanet bazi podataka (13). Preporuke označene kao "genetske promjene" obuhvaćaju specifične genetske molekule ili markere koje treba testirati za postavljanje dijagnoze ili odlučivanje o daljnjem liječenju. One označene kao "patologija" sadrže informacije o patohistološkoj klasifikaciji bolesti. Posebno su se analizirale preporuke vezane za pojedine vrste raka, tražeći preporuke navedene u tablicama sažetka smjernica. Ako takve tablice nisu bile dostupne, uključene su preporuke koje su bile jasno istaknute i odvojene od ostatka teksta. U slučajevima kada preporuke nisu bile jasno odvojene, pretraživan je cijeli tekst i izvučene preporuke sa svojom razinom dokaza i stupnjem preporuke, pri čemu je u analizu uključena najpovoljnija opcija ako su postojale dvije razine dokaza ili stupnja preporuka. Provedeno je i dodatno pretraživanje smjernica kako bi se osiguralo da su svi relevantni podaci uključeni u analizu.

Tri verzije smjernica, ukoliko su bile dostupn (prva, prethodna i trenutna), odabrane su kako bi se omogućila analiza njihovih promjena kroz vrijeme. Trenutne smjernice definirane su kao one objavljene na web stranici ESMO 10. prosinca 2022. Prethodne verzije određene su kao one na koje se referira u trenutnim smjernicama. Dodatno je pretražena web stranica ESMO i PubMed baza podataka kako bi se pronašla prva i prethodna izdanja analiziranih smjernica. Analiza je obuhvatila kompletne dokumente smjernica, uključujući specifična ažuriranja. Smjernice bez IDSA klasifikacije isključene su. Dijagram tijeka uključenih studija prikazan je na slici 1.

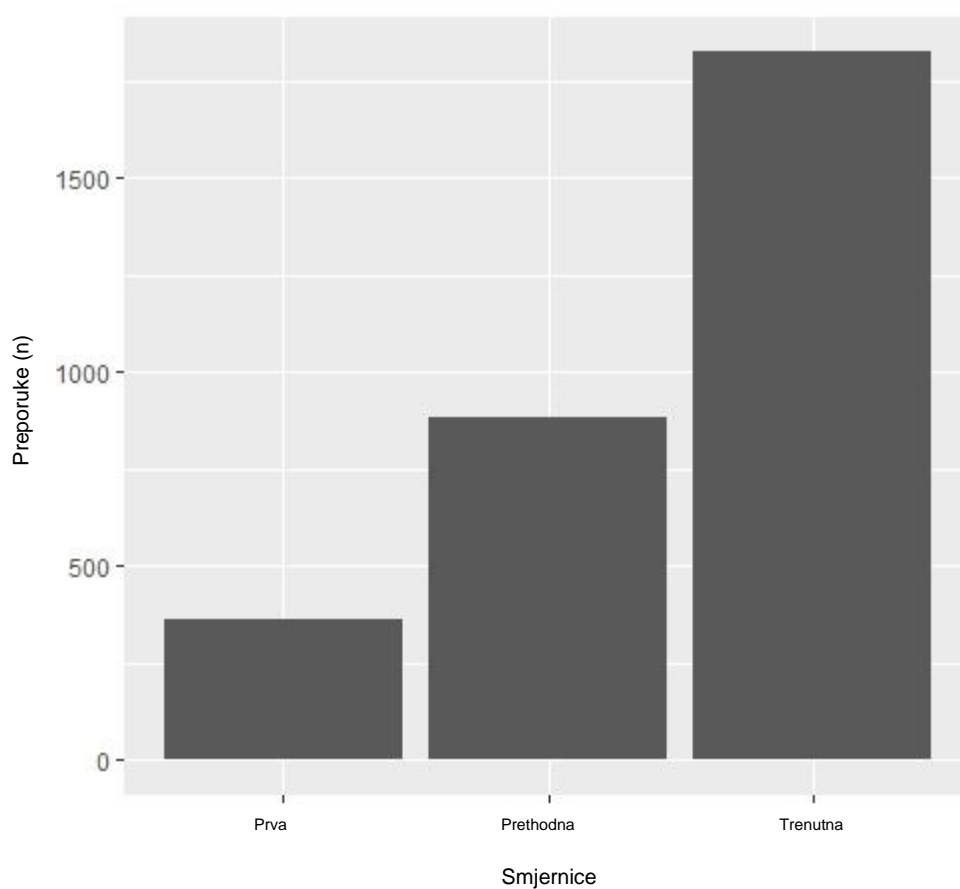


Slika 1. Dijagram tijeka uključivanja studija

4. REZULTATI

4.1 Opći trendovi i broj preporuka tijekom vremena

Analiza je obuhvatila 82 smjernice na 41 sijela objavljene između 2005. i 2022. godine. Među njima, 41 su bile trenutne verzije, 30 prethodne, a 11 prve verzije ESMO kliničkih smjernica (CPG). Iz tih 82 smjernice izdvojeno je i kategorizirano ukupno 3068 preporuka. Kao što je prikazano u dopunskoj slici S1, ukupan broj preporuka značajno se povećao kroz prve, prethodne i trenutne smjernice, s 360, 885 i 1823 preporuke, redom (slika 2). Primijetili smo povećanje od 106% u broju preporuka od prethodnih do trenutnih verzija smjernica. Sve preporuke klasificirane kao LOE I i GOR A prikazane su u tablici 3. Preporuke nižih LOE i GOR sažete su u tablicama 4 i 5.



Slika 2. Apsolutni brojevi preporuka u prvim, prethodnim i trenutnim smjernicama

Tablica 3. Preporuke ESMO kliničkih smjernica za praksu LOE I i GOR A

LOE I GOR A	Prva LOE I	Prethodna LOE I	Trenutna LOE I	Razlika (trenutna vs prethodna)	GOR A prva	GOR A prethodna	GOR A trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)
All	133 (37%)	284 (32%)	550 (30%)	-2%	139 (39%)	375 (42%)	791 (43%)	1%
Akutna mijeloidna leukemija	X	11 (48%)	8 (16%)	-32%	X	10 (44%)	17 (33%)	-11%
Folikularni limfom	X	10 (42%)	8 (32%)	-10%	X	4 (17%)	4 (16%)	-1%
Hodgkinov limfom	X	5 (23%)	8 (25%)	2%	X	11 (50%)	14 (44%)	-6%
Kronična limfocitna leukemija	X	8 (21%)	8 (33%)	12%	X	9 (24%)	17 (71%)	47%
Limfom stanica plašta	X	11 (41%)	12 (40%)	-1%	X	7 (26%)	8 (27%)	1%
Multipli mijelom	2 (33%)	6 (21%)	17 (53%)	32%	2 (33%)	15 (54%)	18 (56%)	2%
Mijelodisplastični sindromi	X	7 (29%)	11 (55%)	26%	X	6 (25%)	11 (55%)	30%
Waldenstromova makroglobulinemija	X	1 (13%)	0	-13%	X	0	3 (38%)	38%
Sarkomi kostiju	4 (14%)	3 (12%)	3 (6%)	-6%	6 (21%)	6 (24%)	8 (17%)	-7%
Rani rak dojke	39 (47%)	32 (43%)	75 (54%)	11%	42 (51%)	45 (60%)	100 (73%)	13%
Metastatski rak dojke	3 (60%)	4 (31%)	29 (42%)	11%	3 (60%)	7 (54%)	31 (45%)	-9%
Gastrointestinalni stromalni tumor	4 (23%)	6 (29%)	8 (26%)	-3%	8 (47%)	11 (52%)	16 (52%)	0
Hepatocelularni karcinom	X	4 (14%)	17 (32%)	18%	X	17 (61%)	29 (55%)	-6%
Lokalizirani rak debelog crijeva	X	4 (15%)	12 (32%)	17%	X	3 (11%)	16 (42%)	31%
Metastatski rak debelog crijeva	X	21 (67%)	30 (40%)	-27%	X	5 (16%)	31 (41%)	25%
Melanom	X	0	8 (31%)	31%	X	2 (20%)	9 (35%)	15%
Metastatski karcinom pluća nemalih stanica	27 (49%)	34 (45%)	71 (42%)	-3%	24 (44%)	34 (45%)	79 (46%)	1%
Karcinom pluća nemalih stanica	X	20 (43%)	36 (32%)	-11%	X	34 (72%)	64 (57%)	-15%
Karcinom pluća malih stanica	X	6 (30%)	11 (18%)	-12%	X	3 (15%)	25 (42%)	27%
Karcinom nazofarinksa	X	3 (21%)	5 (15%)	-6%	X	7 (50%)	12 (35%)	-15%
Rak jednjaka	8 (38%)	8 (24%)	15 (43%)	19%	4 (19%)	14 (41%)	25 (71%)	30%
Mekotkivni i visceralni sarkomi	7 (18%)	7 (27%)	8 (26%)	-1%	12 (32%)	6 (23%)	18 (58%)	35%
Rak rektuma	X	11 (26%)	9 (47%)	21%	X	28 (65%)	13 (68%)	3%
Rak želuca	17 (45%)	18 (39%)	22 (45%)	6%	12 (32%)	16 (35%)	20 (41%)	6%
Rak bubrežnih stanica	11 (27%)	11 (19%)	26 (48%)	29%	18 (44%)		26 (48%)	6%
Rak prostate	11 (39%)	18 (45%)	27 (53%)	8%	8 (29%)	16 (40%)	14 (28%)	-12%
Limfomi marginalne zone	X	0	1 (6%)	6%	X	5 (36%)	5 (31%)	-5%
Nasljedni gastrointestinalni rak	X	X	0	X	X	X	8 (25%)	X
Gestacijska trofoblastična bolest	X	X	0	X	X	X	17 (94%)	X
Philadelphia kromosom negativne kronične MPNs	X	X	11 (27%)	X	X	X	10 (24%)	X
Periferni T-stanični limfomi	X	X	0	X	X	X	4 (36%)	X
Leukemija dlakavih stanica	X	X	5 (12%)	X	X	X	3 (7%)	X
Ekstranodalni DLBCL i PMBCL	X	X	2 (5%)	X	X	X	17 (40%)	X
Akutna limfoblastična leukemija	X	X	7 (33%)	X	X	X	11 (52%)	X
Tumori timusnih epitelnih stanica	X	X	0	X	X	X	31 (36%)	X
Rak penisa	X	X	0	X	X	X	0	X
Leptomeningealne metastaze	X	X	0	X	X	X	0	X

Moždane metastaze solidnih tumora	X	X	6 (15%)	X	X	X	5 (13%)	X
Rak mjehura	X	9 (41%)	9 (19%)	-22%	X	11 (50%)	13 (28%)	-22%
Rak endometrija	X	5 (50%)	12 (24%)	-26%	X	5 (50%)	18 (36%)	-14%
Maligni pleuralni mezoteliom	X	1 (4%)	13 (25%)	21%	X	19 (73%)	21 (40%)	-33%

MPNs (engl. Myeloproliferative Neoplasms) – mijeloproliferativne neoplazme; DLBCL (engl. Diffuse large B-cell lymphoma) - difuzni veliki B-stanični limfom; PMBCL (engl. Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma) - primarni medijastinalni B-stanični limf

Tablica 4. ESMO kliničke smjernice za praksu i odgovarajuća razina dokaza

n (%)	II Prethodna	II Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	III Prethodna	III Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	IV Prethodna	IV Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	V prethodna	V trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)
All	208 (23%)	297 (16%)	-7%	220 (25%)	447 (24%)	-1%	128 (14%)	341 (19%)	5%	47 (5%)	190 (10%)	5%
Akutna mijeloidna leukemija	11 (48%)	22 (43%)	-5%	1 (4%)	8 (16%)	12%	0	6 (12%)	12%	0	7 (14%)	14%
Folikularni limfom	7 (29%)	5 (20%)	-9%	1 (4%)	3 (12%)	8%	5 (21%)	7 (28%)	7%	1 (4%)	2 (8%)	4%
Hodgkinov limfom	5 (23%)	6 (19%)	-4%	6 (27%)	14 (44%)	17%	4 (18%)	13 (3%)	-15%	2 (9%)	3 (9%)	0
Kronična limfocitna leukemija	0	2(8%)	8%	22 (58%)	6 (25%)	-33%	6 (16%)	5 (21%)	5%	2 (5%)	3 (13%)	8%
Limfom stanica plašta	5 (19%)	5 (17%)	-2%	3 (11%)	5 (17%)	6%	7 (26%)	7 (23%)	-3%	1 (4%)	1 (3%)	-1%
Multipli mijelom	20 (71%)	11 (34%)	-37%	2 (7%)	3 (9%)	2%	0	1 (3%)	3%	0	0	0
Mijelodisplastični sindromi	3 (13%)	6 (30%)	17%	5 (21%)	3 (15%)	-6%	9 (38%)	0	-38%	0	0	0
Waldenstromova makroglobulinemija	3 (38%)	0	-38%	4 (50%)	4 (50%)	0	0	3 (38%)	38%	0	1 (13%)	13%
Sarkomi kostiju	3 (12%)	3 (6%)	-6%	7 (28%)	10 (21%)	-7%	10 (40%)	22 (46%)	6%	2 (8%)	10 (21%)	13%
Rani rak dojke	9 (12%)	19 (14%)	2%	17 (23%)	13 (9%)	-14%	5 (7%)	5 (4%)	-3%	12 (16%)	26 (19%)	3%
Metastatski rak dojke	5 (39%)	19 (28%)	-11%	4 (31%)	9 (13%)	-18%	0	3 (4%)	4%	0	9 (13%)	13%
Gastrointestinalni stromalni tumor	2 (9%)	3 (10%)	1%	6 (29%)	10 (32%)	3%	7 (33%)	8 (26%)	-7%	0	2 (6%)	6%
Hepatocelularni karcinom	4 (14%)	3 (6%)	-8%	20 (71%)	22 (41%)	-30%	1 (4%)	11 (21%)	17%	0	0	0
Lokalizirani rak debelog crijeva	4 (15%)	9 (24%)	9%	5 (19%)	10 (26%)	7%	10 (37%)	5 (13%)	-24%	5 (19%)	2 (5%)	-14%
Metastatski rak debelog crijeva	5 (16%)	15 (20%)	4%	0	17 (23%)	23%	6 (19%)	9 (12%)	-7%	0	4 (5%)	5%
Melanom	7 (70%)	6 (23%)	-47%	3 (30%)	9 (35%)	5%	0	2 (8%)	8%	0	1 (4%)	4%
Metastatski karcinom pluća nemalih stanica	23 (31%)	26 (15%)	-16%	12 (16%)	43 (25%)	9%	6 (8%)	28 (16%)	8%	0	3 (2%)	2%
Karcinom pluća nemalih stanica	5 (11%)	8 (7%)	-4%	21 (45%)	44 (39%)	-6%	1 (2%)	8 (7%)	5%	0	17 (15%)	15%
Karcinom pluća malih stanica	7 (35%)	17 (28%)	-7%	2 (10%)	8 (13%)	3%	0	11 (18%)	18%	5 (25%)	13 (22%)	-3%

Karcinom nazofarinksa	4 (29%)	9 (27%)	-2%	7 (50%)	12 (35%)	-15%	0	3 (9%)	9%	0	5 (15%)	15%
Rak jednjaka	9 (27%)	6 (17%)	-10%	10 (29%)	7 (20%)	-9%	5 (15%)	6 (17%)	2%	2 (6%)	2 (6%)	0
Mekotkivni i visceralni sarkomi	8 (31%)	6 (19%)	-12%	3 (12%)	8 (26%)	14%	8 (31%)	8 (26%)	-5%	0	1 (3%)	3%
Rak rektuma	9 (21%)	0	-21%	11 (26%)	7 (37%)	11%	10 (23%)	1 (5%)	-18%	2 (5%)	2 (11%)	6%
Rak želuca	4 (9%)	9 (18%)	9%	10 (22%)	4 (8%)	-14%	10 (22%)	7 (14%)	-8%	4 (9%)	7 (14%)	5%
Rak bubrežnih stanica	20 (35%)	12 (22%)	-13%	16 (28%)	9 (17%)	-31%	6 (11%)	7 (13%)	2%	4 (7%)	0	-7%
Rak prostate	6 (15%)	5 (10%)	-5%	9 (23%)	15 (29%)	6%	4 (10%)	4 (8%)	-2%	3 (8%)	0	-8%
Limfomi marginalne zone	2 (14%)	2 (12%)	-2%	6 (43%)	6 (37%)	-6%	6 (43%)	7 (44%)	1%	0	0	0
Nasljedni gastrointestinalni rak	X	1 (3%)	X	X	16 (50%)	X	X	11 (34%)	X	X	4 (12%)	X
Gestacijska trofoblastična bolest	X	2 (11%)	X	X	0	X	X	16 (89%)	X	X	0	X
Philadelphia kromosom negativne kronične MPNs	X	3 (7%)	X	X	13 (32%)	X	X	12 (29%)	X	X	2 (5%)	X
periferni T-stanični limfomi	X	0	X	X	8 (73%)	X	X	1 (9%)	X	X	2 (18%)	X
Leukemija dlakavih stanica	X	8 (19%)	X	X	6 (14%)	X	X	12 (29%)	X	X	11 (26%)	X
Ekstranodalni DLBCL i PMBCL	X	6 (14%)	X	X	26 (62%)	X	X	6 (14%)	X	X	2 (5%)	X
Akutna limfoblastična leukemija	X	1 (5%)	X	X	6 (29%)	X	X	5 (24%)	X	X	2 (9%)	X
Tumori timusnih epitelnih stanica	X	1 (1%)	X	X	21 (25%)	X	X	36 (42%)	X	X	27 (32%)	X
Rak penisa	X	0	X	X	5 (100%)	X	X	3 (15%)	X	X	0	X
Leptomeningealne metastaze	X	1 (33%)	X	X	1 (33%)	X	X	1 (33%)	X	X	0	X
Moždane metastaze solidnih tumora	X	6 (15%)	X	X	6 (15%)	X	X	14 (36%)	X	X	8 (20%)	X
Rak mjehura	5 (23%)	8 (17%)	-6%	7 (32%)	9 (19%)	-13%	0	21 (45%)	45%	1 (4%)	0	-4%
Rak endometrija	2 (20%)	11 (22%)	2%	2 (20%)	10 (20%)	0	1 (10%)	13 (26%)	16%	0	4 (8%)	8%
Maligni pleuralni mezoteliom	13 (50%)	15 (29%)	-21%	4 (15%)	10 (19%)	4%	7 (27%)	8 (15%)	-12%	1 (4%)	6 (11%)	7%

MPNs (engl. Myeloproliferative Neoplasms) – mijeloproliferativne neoplazme; DLBCL (engl. Diffuse large B-cell lymphoma) - difuzni veliki B-stanični limfom; PMBCL (engl. PrimaryMediastinal B-Cell Lymphoma) - primarni medijastinalni B-stanični limfom

Tablica 5. ESMO kliničke smjernice za praksu i odgovarajući stupanj preporuke

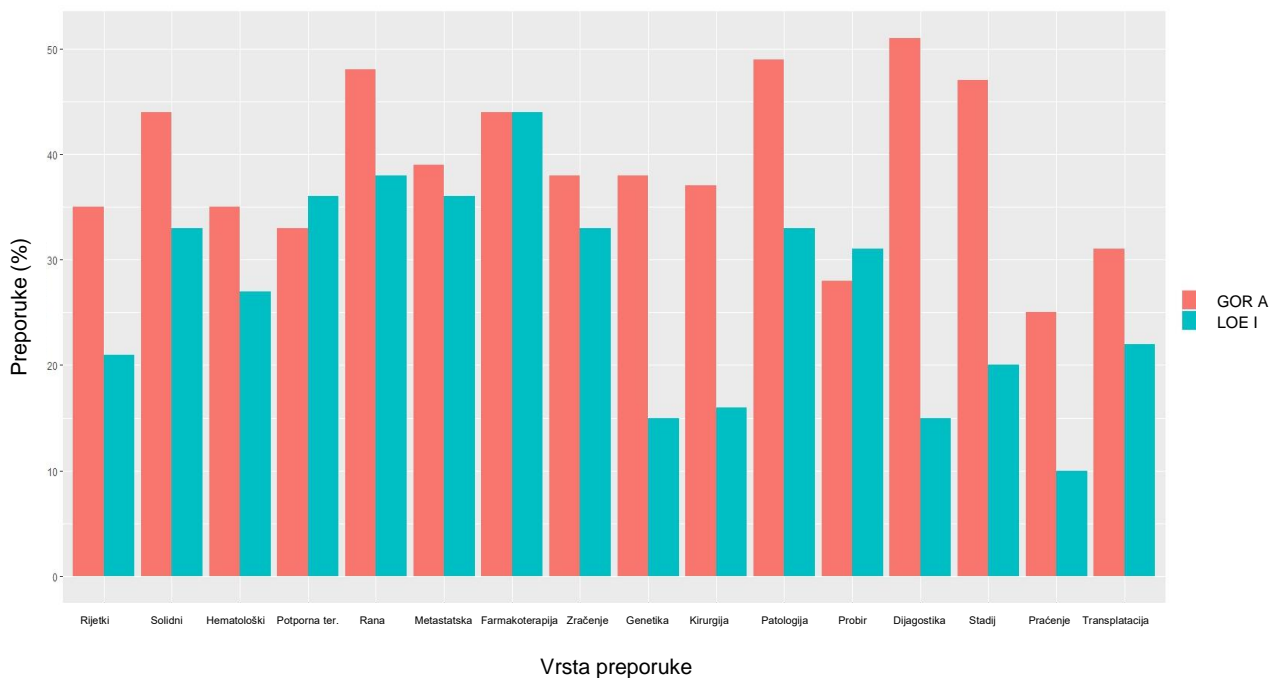
n (%)	B Prethodna	B Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	C Prethodna	C Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	D Prethodna	D Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)	E Prethodna	E Trenutna	Razlika (trenutna vs prethodna)
All	372 (42%)	672 (37%)	-5%	104 (12%)	254 (14%)	2%	32 (4%)	67 (4%)	0	2 (0,2%)	34 (2%)	1.8%
Akutna mijeloidna leukemija	5 (22%)	20 (39%)	17%	6 (26%)	11 (22%)	-4%	2 (9%)	2 (4%)	-5%	0	1 (2%)	2%
Folikularni limfom	15 (63%)	15 (60%)	-3%	1 (4%)	4 (16%)	12%	4 (17%)	2 (8%)	-9%	0	0	0
Hodgkinov limfom	9 (41%)	16 (50%)	9%	2 (9%)	2 (6%)	-3%	0	0	0	0	0	0
Kronična limfocitna leukemija	24 (63%)	2 (8%)	-55%	5 (13%)	2 (8%)	-5%	0	1 (4%)	4%	0	2 (8%)	8%
Limfom stanica plašta	13 (48%)	14 (47%)	-1%	2 (7%)	3 (10%)	3%	5 (19%)	5 (17%)	-2%	0	0	0
Multipli mijelom	9 (32%)	11 (34%)	2%	4 (14%)	3 (9%)	-5%	0	0	0	0	0	0
Mijelodisplastični sindromi	11 (46%)	8 (40%)	-6%	7 (29%)	1 (5%)	-24%	0	0	0	0	0	0
Waldenstromova makroglobulinemija	8 (100%)	2 (25%)	-75%	0	2 (25%)	25%	0	1 (13%)	13%	0	0	0
Sarkomi kostiju	14 (56%)	34 (71%)	15%	4 (16%)	6 (13%)	-3%	1 (4%)	0	-4%	0	0	0
Rani rak dojke	21 (28%)	22 (16%)	-12%	4 (5%)	4 (3%)	-2%	4 (5%)	6 (4%)	-1%	1 (1%)	6 (4%)	3%
Metastatski rak dojke	6 (46%)	23 (33%)	-13%	0	8 (12%)	12%	0	2 (3%)	3%	0	0	0
Gastrointestinalni stromalni tumor	5 (24%)	8 (26%)	2%	3 (14%)	5 (16%)	2%	2 (9%)	2 (7%)	-3%	0	0	0
Hepatocelularni karcinom	10 (36%)	16 (30%)	-6%	1 (4%)	4 (7%)	3%	0	1 (2%)	2%	0	3 (6%)	6%
Lokalizirani rak debelog crijeva	13 (48%)	15 (40%)	-8%	6 (22%)	7 (18%)	-4%	5 (19%)	0	-19%	0	0	0
Metastatski rak debelog crijeva	27 (84%)	28 (37%)	-47%	0	7 (9%)	9%	0	5 (7%)	7%	0	4 (5%)	5%
Melanom	5 (50%)	10 (39%)	-11%	3 (30%)	4 (15%)	-15%	0	2 (8%)	8%	0	1 (4%)	4%
Metastatski karcinom pluća nemalih stanica	34 (45%)	66 (39%)	-6%	7 (9%)	26 (15%)	6%	0	0	0	0	0	0
Karcinom pluća nemalih stanica	11 (23%)	36 (32%)	9%	2 (4%)	11 (10%)	6%	0	0	0	0	2 (2%)	2%
Karcinom pluća malih stanica	7 (35%)	16 (27%)	-8%	10 (50%)	17 (28%)	-22%	0	1 (2%)	2%	0	1 (2%)	2%

Karcinom nazofarinksa	6 (43%)	20 (59%)	16%	0	2 (6%)	6%	0	0	0	1 (7%)	0	-7%
Rak jednjaka	15 (44%)	9 (26%)	18%	4 (12%)	1 (3%)	-9%	1 (3%)	0	-3%	0	0	0
Mekotkivni i visceralni sarkomi	7 (27%)	10 (32%)	5%	11 (42%)	1 (3%)	-39%	2 (8%)	2 (7%)	-1%	0	0	0
Rak rektuma	8 (19%)	4 (21%)	2%	4 (9%)	1 (5%)	-4%	3 (7%)	1 (5%)	-2%	0	0	0
Rak želuca	24 (52%)	18 (37%)	-15%	6 (13%)	6 (12%)	-1%	0	4 (8%)	8%	0	1 (2%)	2%
Rak bubrežnih stanica	24 (42%)	15 (28%)	-14%	6 (11%)	7 (13%)	2%	3 (5%)	6 (11%)	6%	0	0	0
Rak prostate	22 (55%)	27 (53%)	-2%	2 (5%)	5 (10%)	5%	0	3 (6%)	6%	0	2 (4%)	4%
Limfomi marginalne zone	7 (50%)	9 (56%)	6%	1 (7%)	2 (12%)	-5%	1 (7%)	0	-7%	0	0	0
Naslijedni gastrointestinalni rak	X	12 (37%)	X	X	12 (37%)	X	X	0	X	X	0	X
Gestacijska trofoblastična bolest	X	1 (7%)	X	X	0	X	X	0	X	X	0	X
Philadelphia kromosom negativne kronične MPNs	X	21 (51%)	X	X	6 (15%)	X	X	4 (10%)	X	X	0	X
periferni T-stanični limfomi	X	5 (45%)	X	X	2 (18%)	X	X	0	X	X	0	X
Leukemija dlakavih stanica	X	30 (71%)	X	X	9 (21%)	X	X	0	X	X	0	X
Ekstranodalni DLBCL i PMBCL	X	18 (43%)	X	X	7 (17%)	X	X	0	X	X	0	X
Akutna limfoblastična leukemija	X	7 (33%)	X	X	2 (9%)	X	X	1 (5%)	X	X	0	X
Tumori timusnih epitelnih stanica	X	25 (29%)	X	X	19 (22%)	X	X	5 (6%)	X	X	5 (6%)	X
Rak penisa	X	0	X	X	5 (100%)	X	X	0	X	X	0	X
Leptomeningealne metastaze	X	2 (67%)	X	X	1 (33%)	X	X	0	X	X	0	X
Moždane metastaze solidnih tumora	X	28 (72%)	X	X	5 (13%)	X	X	0	X	X	1 (3%)	X
Rak mjehura	9 (41%)	23 (49%)	8%	2 (9%)	10 (21%)	12%	0	1 (2%)	2%	0	0	0
Rak endometrija	X	11 (22%)	22%	5 (50%)	16 (32%)	18%	0	3 (6%)	6%	0	0	0
Maligni pleuralni mezoteliom	5 (19%)	13 (25%)	6%	2 (8%)	8 (15%)	7%	0	7 (13%)	13%	0	3 (6%)	6%

MPNs (engl. Myeloproliferative Neoplasms) – mijelopro liferativne neoplazme; DLBCL (engl. Diffuse large B-cell lymphoma) - difuzni veliki B-stanični limfom; PMBCL (engl. PrimaryMediastinal B-Cell Lymphoma) - primarni medijastinalni B-stanični limfom

4.2 Kvaliteta dokaza

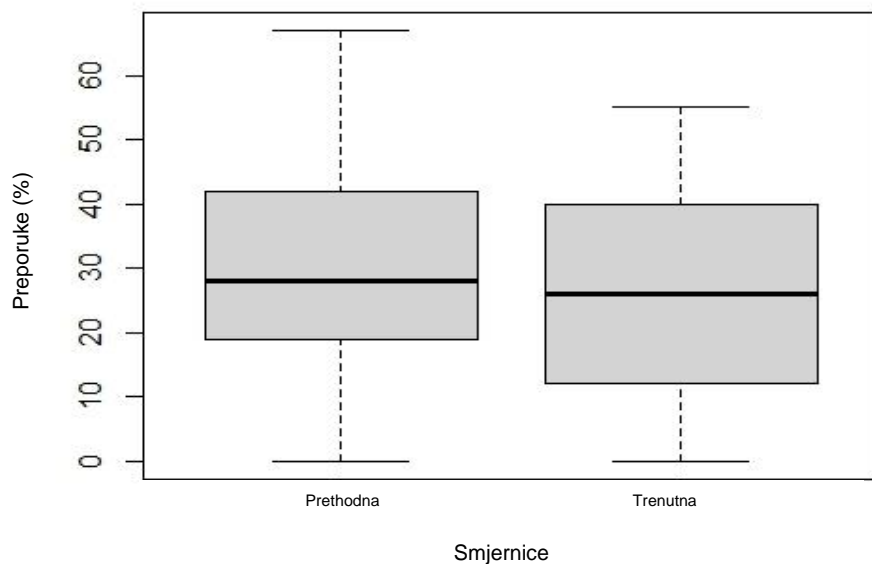
Područje onkologije s najvećim brojem preporuka bilo je farmakoterapija, s ukupno 1603 preporuke, od kojih su 209, 452 i 942 iz prvih, prethodnih i trenutnih verzija, redom. Distribucija razina dokaza (LOE) I i stupnjeva preporuka (GOR) A među različitim onkološkim sijelima prikazana je u slici 3.



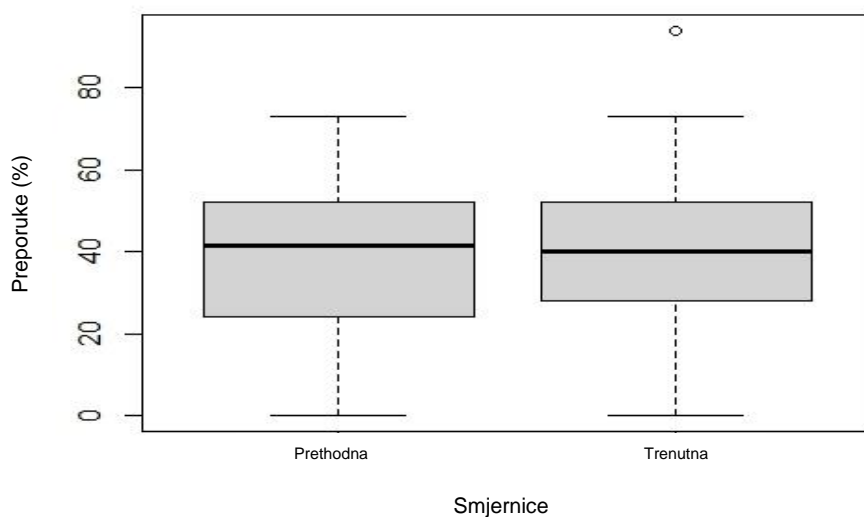
Slika 3. Raspodjela preporuka sa stupnjem preporuke A i razinom dokaza I prema vrsti preporuke

Među 41 trenutnom smjernicom izdvojene su ukupno 1823 preporuke; 550 (prosječno 30%, medijan 26%, [25.-75. percentil (IQR), 12%–40%]) klasificirane su kao LOE I, a 794 (prosječno 43%, medijan 40% [IQR, 28%–52%]) klasificirane su kao GOR A. Iz prethodnih CPG verzija izdvojeno je ukupno 885 preporuka; 284 (prosječno 32%, medijan 28%, [IQR, 19,50%–41,75%]) klasificirane su kao LOE I, a 375 kao GOR A (prosječno 42%, medijan

41,5% [IQR, 24%–51,50%]). Ti omjeri preporuka među prethodnim i trenutnim verzijama smjernica prikazani su u slikama 4 i 5.



Slika 4. Udio preporuka s razinom dokaza I u različitim verzijama smjernica



Slika 5. Udio preporuka sa stupnjem preporuke A u različitim verzijama smjernica

Ukupno je analizirano 11 prvih CPG verzija i 360 preporuka; 133 (prosječno 37%, medijan 38%, [IQR, 25%–46%]) klasificirane su kao LOE I, a 139 (prosječno 39%, medijan 33%, [IQR, 30,50%–45,50%]) kao GOR A.

Sveukupno, farmakoterapija (42%) i potporna terapija (33%) imale su najveći udio LOE I u trenutnom CPG, dok je najniži udio LOE I zabilježen u kirurgiji (16%), genetskim promjenama (15%), dijagnostici (16%) i praćenju (10%). Patologija (50%) i dijagnostički postupci (50%) imali su najveći udio GOR A preporuka, dok su postupci probira (31%) i praćenja (23%) imali najniži udio GOR A preporuka. Opća distribucija LOE I i GOR A u različitim onkološkim područjima sažeta je u tablicama 4 i 5.

Tablica 6. Vrste preporuka i povezana razina dokaza

Vrsta preporuke	I prva n (%)	I pret hodn a n (%)	I tren utna n (%)	II prva n (%)	II pret hodn a n (%)	II tren utna n (%)	III prva n (%)	III pret hodn a n (%)	III tren utna n (%)	IV prva n (%)	IV pret hodn a n (%)	IV tren utna n (%)	V prva n(%)	V pret hodn a n (%)	V tren utna n (%)
Rijetki tumor	17 (19)	81 (28)	121 (18)	14 (16)	74 (26)	109 (16)	34 (38)	62 (22)	175 (26)	15 (17)	62 (21)	179 (27)	9 (10)	13 (4)	90 (13)
Solidni tumor	131 (37)	225 (33)	452 (32)	79 (22)	154 (22)	220 (15)	82 (23)	176 (25)	336 (23)	39 (11)	97 (14)	268 (19)	23 (6)	41 (6)	153 (11)
Hematološki karcinom	2 (33)	59 (30)	98 (25)	3 (50)	54 (28)	77 (19)	1 (17)	44 (23)	111 (28)	0	31 (16)	73 (18)	0	6 (3)	37 (9)
Potporna terapija	18 (49)	16 (29)	27 (33)	11 (30)	23 (42)	14 (19)	6 (16)	10 (18)	18 (24)	1 (3)	5 (9)	13 (17)	1 (3)	1 (2)	3 (4)
Rana bolest	64 (40)	119 (41)	214 (35)	32 (20)	55 (19)	96 (16)	36 (22)	66 (23)	139 (23)	19 (12)	42 (14)	100 (16)	10 (6)	7 (2)	58 (10)
Metastatska bolest	55 (41)	99 (36)	182 (35)	37 (28)	79 (28)	98 (19)	29 (22)	58 (21)	137 (26)	7 (5)	34 (12)	85 (16)	6 (4)	9 (3)	24 (5)
Farmakoterapija	106 (51)	207 (46)	396 (42)	50 (24)	123 (27)	181 (19)	23 (11)	64 (14)	199 (21)	17 (8)	47 (10)	123 (13)	13 (6)	12 (3)	44 (5)
Zračenje	22 (35)	51 (36)	78 (30)	14 (22)	33 (24)	45 (17)	12 (19)	29 (21)	65 (25)	11 (17)	23 (16)	44 (17)	4 (6)	4 (3)	25 (10)
Genetske promjene	0	0	12 (15)	2 (29)	0	7 (10)	2 (29)	3 (60)	27 (39)	2 (29)	1 (20)	16 (23)	1 (14)	1 (20)	7 (10)
Kirurgija	14 (18)	23 (18)	31 (16)	14 (18)	28 (21)	29 (13)	29 (38)	49 (38)	55 (24)	15 (20)	29 (22)	78 (34)	4 (5)	1 (1)	38 (16)
Patologija	37 (42)	42 (30)	99 (32)	19 (22)	19 (14)	49 (16)	17 (19)	42 (30)	67 (22)	9 (10)	28 (20)	62 (20)	5 (6)	7 (5)	30 (10)
Probir	1 (100)	7 (39)	10 (26)	0	1 (6)	3 (8)	0	4 (22)	14 (36)	0	3 (17)	6 (15)	0	4 (22)	6 (15)
Dijagnostika	2 (14)	8 (11)	31 (16)	3 (21)	13 (18)	23 (12)	4 (29)	31 (43)	51 (26)	4 (29)	17 (24)	62 (32)	1 (7)	3 (4)	28 (14)
Stadij bolesti	2 (11)	10 (15)	53 (22)	3 (17)	6 (9)	28 (12)	11 (61)	38 (58)	71 (30)	2 (11)	7 (11)	66 (28)	0	5 (8)	20 (8)
Praćenje	2 (9)	7 (12)	13 (10)	3 (14)	7 (12)	13 (10)	6 (27)	16 (28)	36 (27)	4 (18)	13 (23)	31 (23)	7 (32)	14 (25)	39 (29)
Transplantacija	0	10 (31)	13 (19)	2 (67)	9 (28)	9 (13)	1 (33)	8 (25)	24 (35)	0	4 (12)	19 (27)	0	1 (3)	4 (6)

Tablica 7. Vrste preporuka i povezani stupanj preporuke

Vrsta preporuke	A prva n (%)	A pret hodn a n (%)	A tren utna n (%)	B prva n (%)	B pret hodn a n (%)	B tren utna n (%)	C prva n (%)	C pret hodn a n (%)	C tren utna n (%)	D prva n (%)	D pret hodn a n (%)	D tren utna n (%)	E prva n (%)	E pret hodn a n (%)	E tren utna n (%)
Rijetki tumor	28 (31)	88 (31)	250 (37)	50 (56)	127 (44)	273 (40)	11 (12)	55 (19)	117 (17)	0	16 (6)	25 (4)	0	0	9 (1)
Solidni tumor	137 (39)	313 (45)	649 (45)	165 (47)	278 (40)	493 (34)	41 (12)	77 (11)	198 (14)	10 (3)	21 (3)	51 (4)	1 (0,3)	2 (0,3)	31 (2)
Hematološki karcinom	2 (33)	62 (32)	142 (36)	4 (67)	94 (48)	179 (45)	0	27 (14)	56 (14)	0	11 (6)	16 (4)	0	0	3 (1)
Potporna terapija	12 (32)	19 (34)	25 (33)	20 (54)	28 (51)	37 (49)	3 (8)	6 (11)	12 (16)	2 (5)	2 (4)	0	0	0	1 (1)
Rana bolest	72 (45)	145 (50)	292 (48)	63 (39)	108 (37)	188 (31)	19 (12)	26 (9)	84 (14)	6 (4)	8 (3)	23 (4)	1 (1)	2 (1)	20 (3)
Kasna bolest	52 (39)	107 (38)	204 (39)	69 (51)	132 (47)	226 (43)	12 (9)	30 (11)	78 (15)	1 (1)	9 (3)	15 (3)	0	0	2 (0,4)
Farmakoterapija	91 (43)	190 (42)	423 (45)	91 (43)	199 (44)	350 (37)	22 (10)	48 (11)	126 (13)	4 (2)	14 (3)	27 (3)	1 (0,5)	1 (0,2)	16 (2)
Zračenje	20 (32)	64 (46)	93 (36)	35 (56)	56 (40)	98 (38)	7 (11)	15 (11)	47 (18)	1 (2)	4 (3)	8 (3)	0	1 (1)	10 (4)
Genetske promjene	2 (29)	2 (40)	27 (39)	4 (57)	2 (40)	21 (30)	0	0	18 (26)	1 (14)	1 (20)	3 (4)	0	0	0
Kirurgija	21 (28)	52 (40)	90 (39)	45 (59)	61 (47)	93 (40)	9 (12)	14 (11)	34 (15)	1 (1)	3 (2)	11 (5)	0	0	3 (1)
Patologija	42 (48)	66 (48)	154 (50)	37 (42)	47 (34)	105 (34)	8 (9)	21 (15)	34 (11)	0	4 (3)	8 (3)	0	0	5 (2)
Probir	0	4 (22)	12 (31)	1 (100)	4 (22)	17 (44)	0	7 (39)	7 (18)	0	3 (17)	0	0	0	3 (8)
Dijagnostika	5 (36)	40 (56)	98 (50)	6 (43)	66 (34)	60 (35)	3 (21)	24 (12)	22 (13)	0	0	5 (3)	0	0	2 (1)
Stadij bolesti	6 (33)	30 (45)	115 (48)	10 (55)	27 (41)	68 (29)	1 (6)	7 (11)	37 (15)	1 (5)	2 (3)	12 (5)	0	0	4 (2)
Praćenje	6 (27)	15 (26)	31 (23)	12 (54)	31 (54)	62 (47)	2 (9)	6 (10)	31 (23)	2 (9)	5 (9)	7 (5)	0	0	1 (1)
Transplantacija	0	9 (28)	23 (33)	3 (100)	17 (53)	34 (49)	0	4 (12)	8 (12)	0	2 (6)	4 (6)	0	0	0

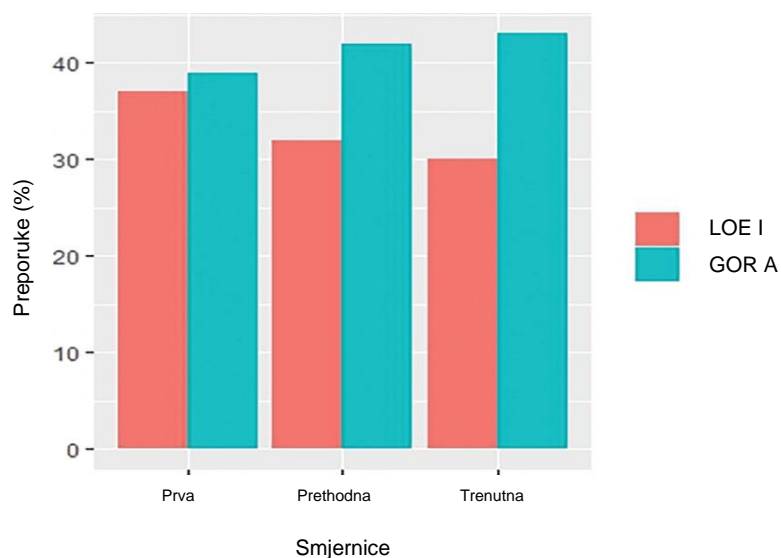
4.3 Distribucija u različitim područjima onkologije

Razmatrajući različite vrste raka, mijelodisplastični sindromi (55%), rani rak dojke (54%), multipli mijelom (53%), rak prostate (53%), rak bubrežnih stanica (48%) i rak rektuma (47%) imali su najveći udio preporuka LOE I. Gestacijska trofoblastična bolest (94%), rani rak dojke (76%), rak

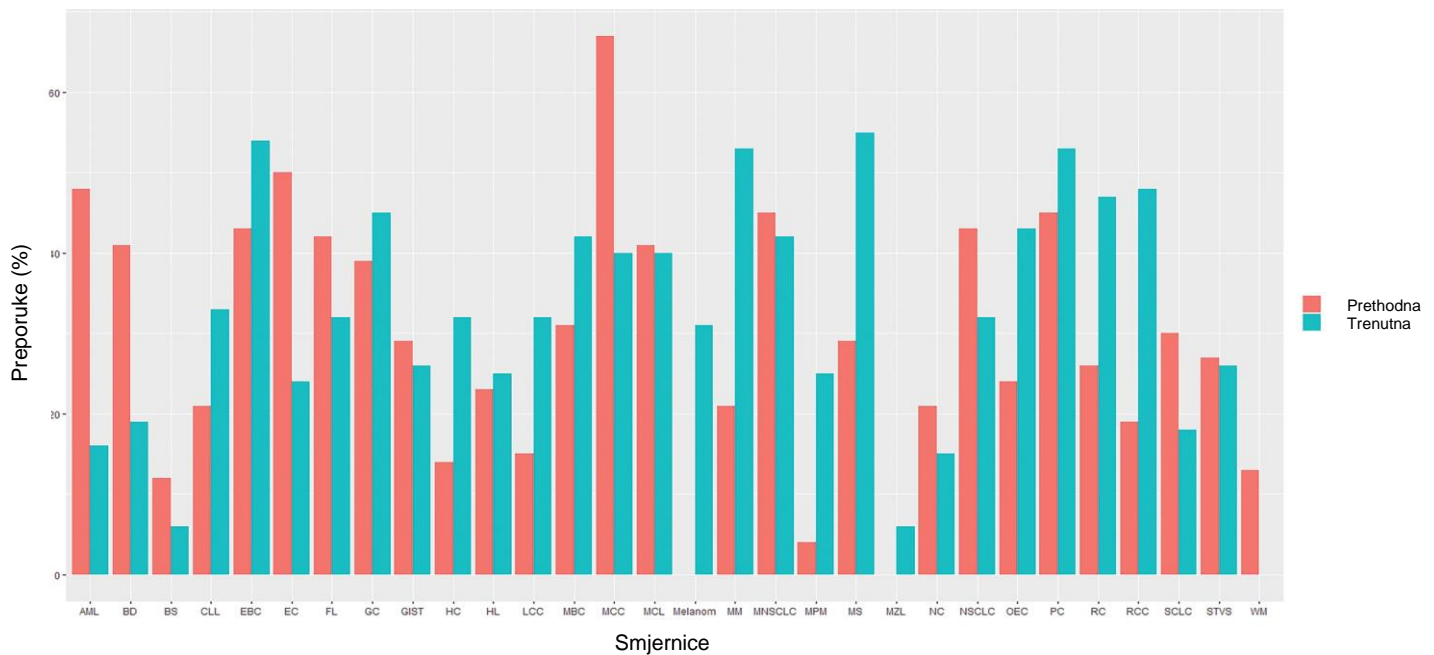
jednjaka (71%), rak rektuma (68%), kronična limfocitna leukemija (CLL; 71%) i rak rektuma (68%) imali su najveći udio GOR A.

4.4 Promjena trendova

Ukupni udio LOE I dokaza u različitim verzijama smjernica pokazao je trend opadanja (37% vs. 32% vs. 30% za prve, prethodne i trenutne verzije, redom), dok su GOR A preporuke pokazale rastući ili stabilni trend (39% vs. 42% vs. 43% za prve, prethodne i trenutne verzije, redom), kao što je prikazano u slici 6. Njihova distribucija prema specifičnim vrstama raka u potpunosti je sažeta u slikama 7 i 8.

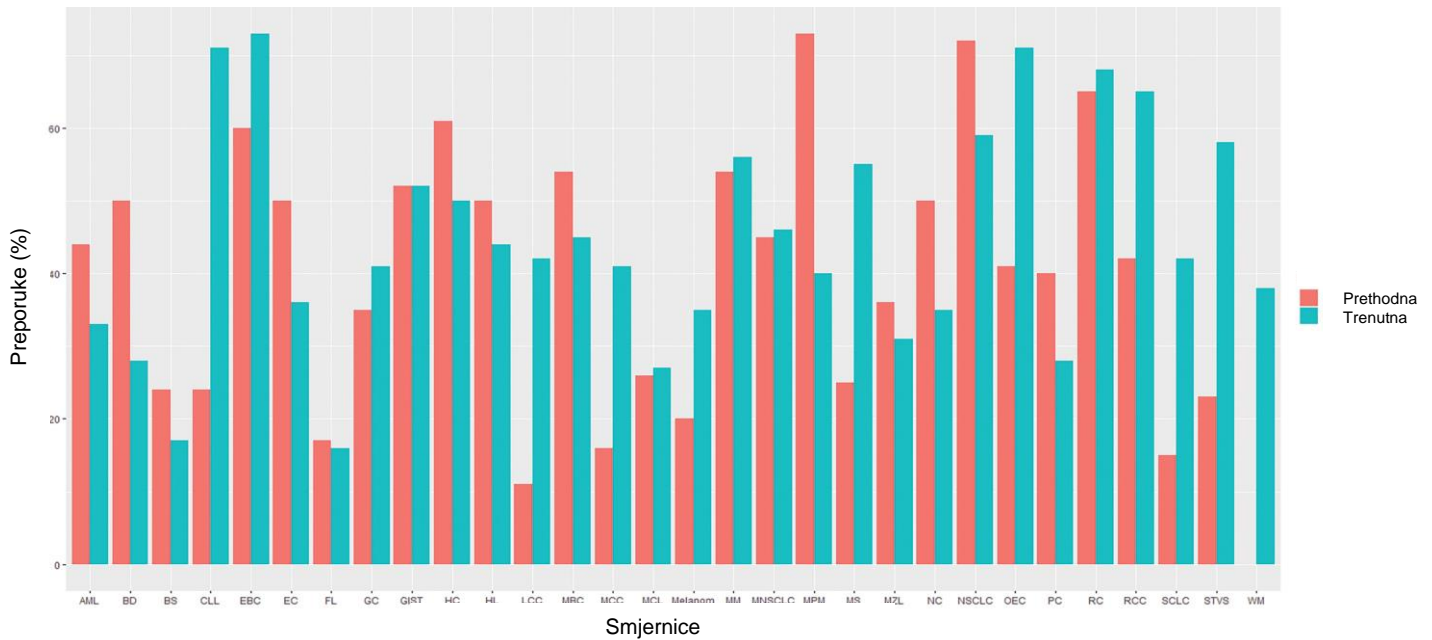


Slika 6. Raspodjela preporuka s razinom dokaza I i stupnjem preporuke A prema prvim, prethodnim i trenutnim verzijama smjernica



AML (engl. *Acute Myeloid Leukaemia*) - akutna mijeloidna leukemija; BD (engl. *Bladder Cancer*) – karcinom bubrega; BS (engl. *Bone Sarcomas*) - sarkomi kostiju; CLL (engl. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) - kronična limfocitna leukemija; EBC (engl. *Early Breast Cancer*) - rani rak dojke; EC (engl. *Endometrial Cancer*) - rak endometrija; FL (engl. *Follicular Lymphoma*) - folikularni limfom; GC (engl. *Gastric Cancer*) - rak želuca; GIST (engl. *Gastrointestinal Stromal Tumor*) - gastrointestinalni stromalni tumor; HC (engl. *Hepatocellular Carcinoma*) - hepatocelularni karcinom; HL (engl. *Hodgkin Lymphoma*) - Hodgkinov limfom; LCC (engl. *Localised Colon Cancer*) - lokalizirani rak debelog crijeva; MBC (engl. *Metastatic Breast Cancer*) - metastatski rak dojke; MCC (engl. *Metastatic Colorectal Cancer*) - metastatski rak debelog crijeva; MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma*) - limfom stanica plašta; MM (engl. *Multiple Myeloma*) - multipli mijelom; MNSCLC (*Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*) - metastatski karcinom pluća nemalih stanica; MPM (engl. *Malignant Pleural Mesothelioma*) - maligni pleuralni mezoteliom; MS (engl. *Myelodysplastic Syndromes*) - mijelodisplastični sindromi; MZL (engl. *Marginal Zone Lymphomas*) - limfomi marginalne zone; NC (engl. *Nasopharyngeal Carcinoma*) - karcinom nazofarinksa; NSCLC (engl. *Non-Small-Cell Lung Cancer*) - karcinom pluća nemalih stanica; OEC (engl. *Oesophageal Cancer*) - rak jednjaka; PC (engl. *Prostate Cancer*) - rak prostate; RC (engl. *Rectal Cancer*) - rak rektuma; RCC (engl. *Renal Cell Carcinoma*) - rak bubrežnih stanica; SCLC (engl. *Small-Cell Lung Cancer*) - malostanični rak pluća; STVS (engl. *Soft Tissue and Visceral Sarcomas*) - mekotkivni i visceralni sarkomi; WM (engl. *Waldenstrom Macroglobulinaemia*) - Waldenstromova makroglobulinemija

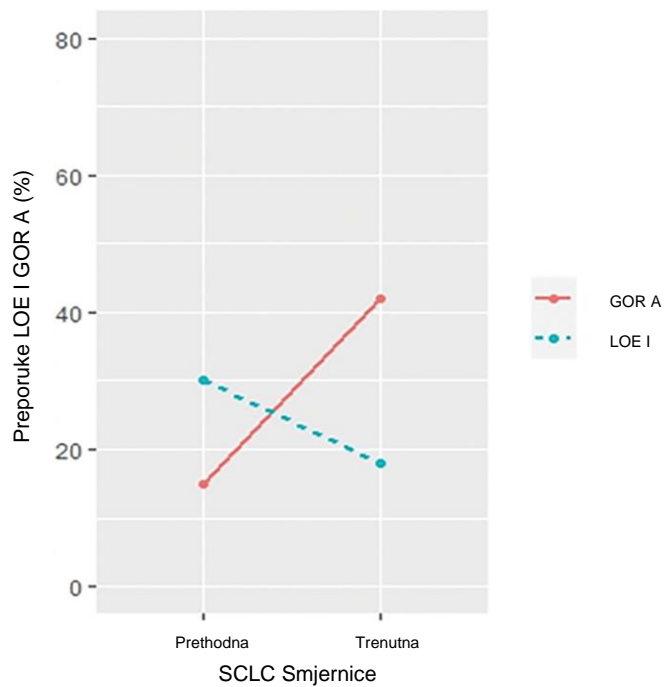
Slika 7. Raspodjela preporuka s razinom dokaza I po sijelima u prethodnim i trenutnim verzijama smjernica



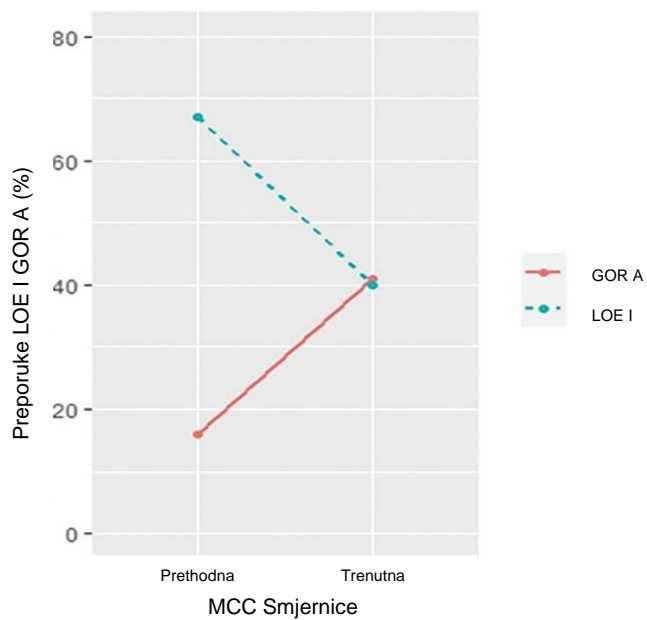
AML (engl. *Acute Myeloid Leukaemia*) - akutna mijeloidna leukemija; BD (engl. *Bladder Cancer*) – karcinom bubrega; BS (engl. *Bone Sarcomas*) - sarkomi kostiju; CLL (engl. *Chronic Lymphocytic Leukaemia*) - kronična limfocitna leukemija; EBC (engl. *Early Breast Cancer*) - rani rak dojke; EC (engl. *Endometrial Cancer*) - rak endometrija; FL (engl. *Follicular Lymphoma*) - folikularni limfom; GC (engl. *Gastric Cancer*) - rak želuca; GIST (engl. *Gastrointestinal Stromal Tumor*) - gastrointestinalni stromalni tumor; HC (engl. *Hepatocellular Carcinoma*) - hepatocelularni karcinom; HL (engl. *Hodgkin Lymphoma*) - Hodgkinov limfom; LCC (engl. *Localised Colon Cancer*) - lokalizirani rak debelog crijeva; MBC (engl. *Metastatic Breast Cancer*) - metastatski rak dojke; MCC (engl. *Metastatic Colorectal Cancer*) - metastatski rak debelog crijeva; MCL (engl. *Mantle Cell Lymphoma*) - limfom stanica plašta; MM (engl. *Multiple Myeloma*) - multipli mijelom; MNSCLC (*Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*) - metastatski karcinom pluća nemalih stanica; MPM (engl. *Malignant Pleural Mesothelioma*) - maligni pleuralni mezoteliom; MS (engl. *Myelodysplastic Syndromes*) - mijelodisplastični sindromi; MZL (engl. *Marginal Zone Lymphomas*) - limfomi marginalne zone; NC (engl. *Nasopharyngeal Carcinoma*) - karcinom nazofarinksa; NSCLC (engl. *Non-Small-Cell Lung Cancer*) - karcinom pluća nemalih stanica; OEC (engl. *Oesophageal Cancer*) - rak jednjaka; PC (engl. *Prostate Cancer*) - rak prostate; RC (engl. *Rectal Cancer*) - rak rektuma; RCC (engl. *Renal Cell Carcinoma*) - rak bubrežnih stanica; SCLC (engl. *Small-Cell Lung Cancer*) - malostanični rak pluća; STVS (engl. *Soft Tissue and Visceral Sarcomas*) - mekotkivni i visceralni sarkomi; WM (engl. *Waldenstrom Macroglobulinaemia*) - Waldenstromova makroglobulinemija

Slika 8. Raspodjela preporuka sa stupnjem preporuke A po sijelima u prethodnim i trenutnim verzijama smjernica

Trend smanjenja udjela LOE I preporuka i povećanja GOR A zabilježen je u karcinomu pluća malih stanica (30% vs. 18% za LOE I, $p = 0.430$; 15% vs. 42% za GOR A, $p = 0.058$) (slika 9) i metastatskom raku debelog crijeva (67% vs. 40% za LOE I, $p = 0.027$; 16% vs. 41% za GOR A, $p = 0.019$) (slika 10) u usporedbi s prethodnim CPG verzijama.

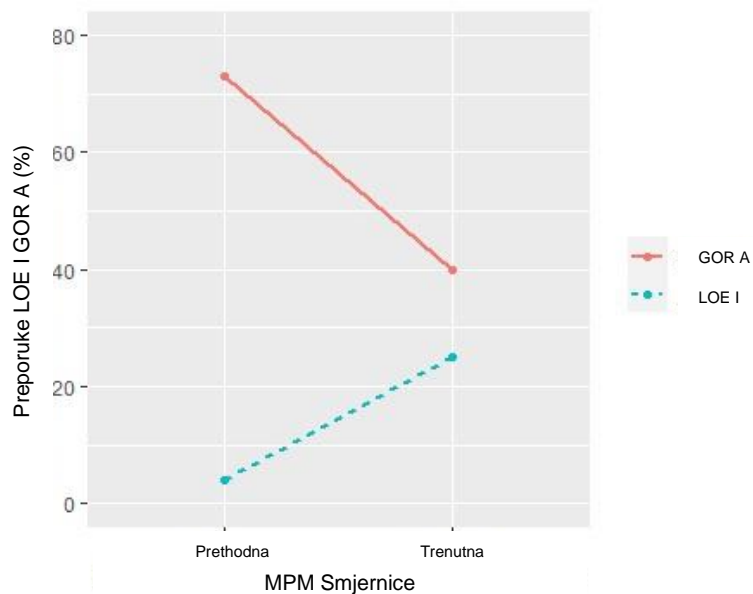


Slika 9. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za malo stanični rak pluća

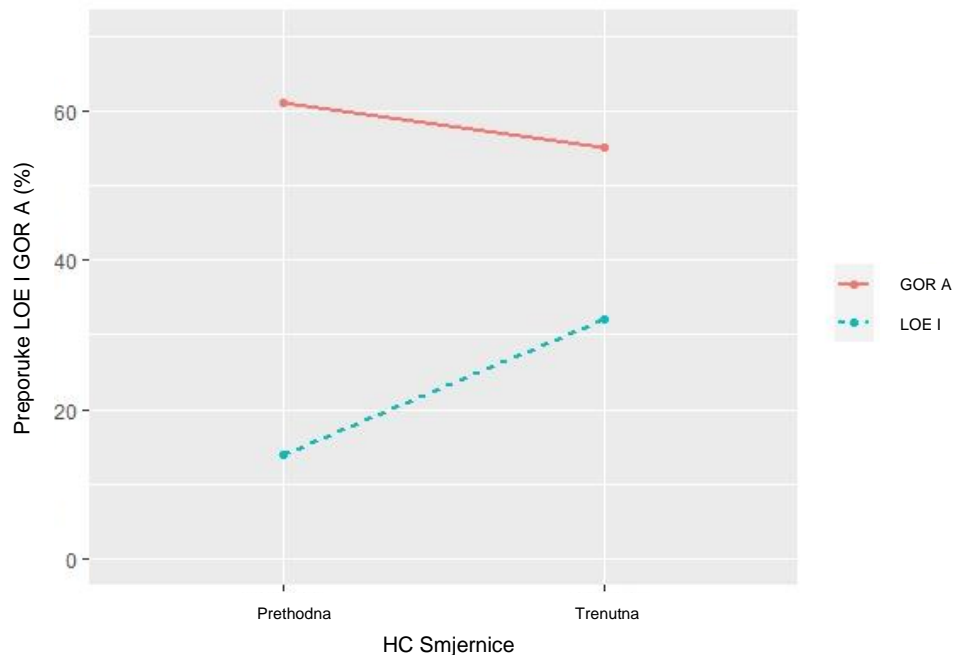


Slika 10. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za metastatski rak debelog crijeva.

Suprotno tome, zabilježen je trend povećanja udjela LOE I (4% vs. 25%, $p = 0.047$) preporuka i smanjenja GOR A (73% vs. 40%, $p = 0.013$) u malignom pleuralnom mezoteliomu (slika 11) te u hepatocelularnom karcinomu (LOE I 14% vs. 32%, GOR A 61% vs. 55%) (slika 12).

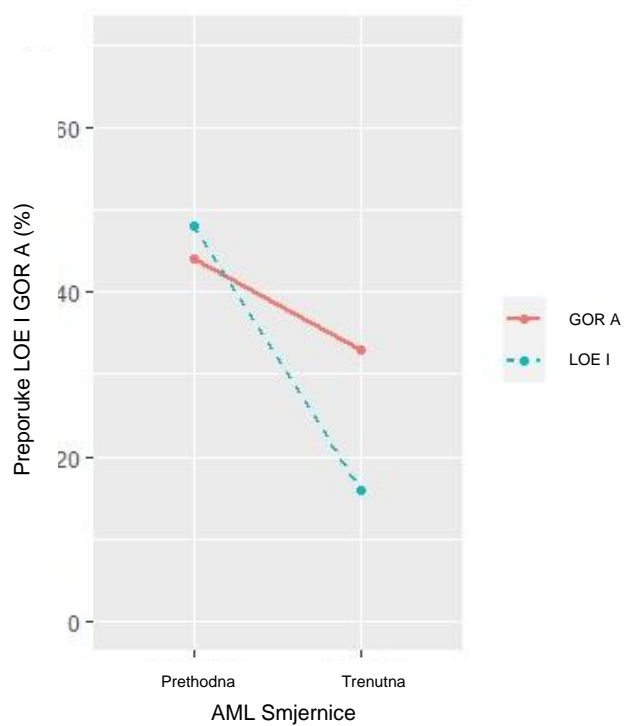


Slika 11. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjericama za maligni pleuralni mezoteliom

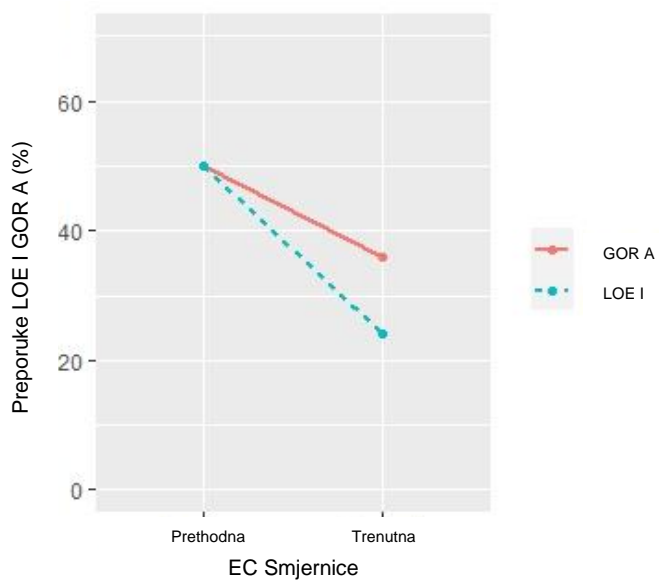


Slika 12. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za hepatocelularni karcinom

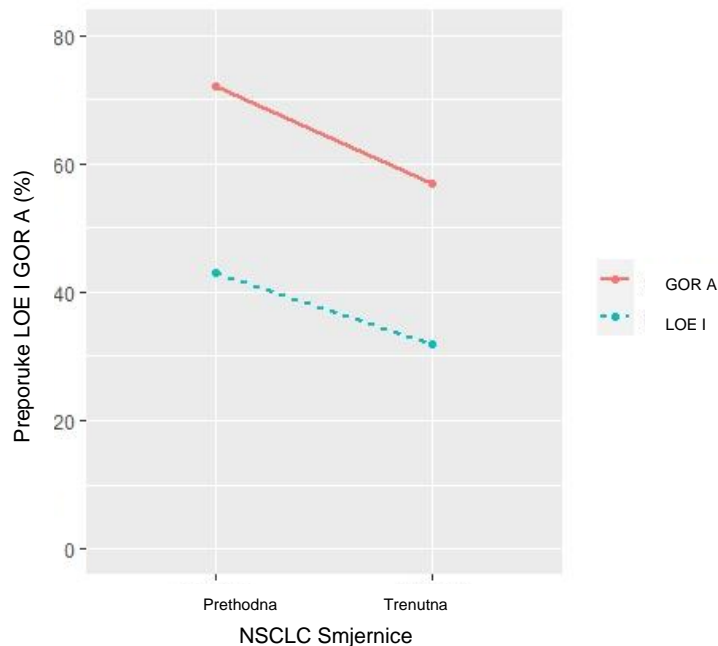
U akutnoj mijeloidnoj leukemiji (AML) došlo je do pada broja preporuka kategoriziranih kao LOE I s 48% na 16% ($p = 0.008$) te smanjenja njihovog GOR A s 44% na 33% ($p = 0.563$) u trenutnim izdanjima smjernica (slika 13). Slični trendovi su zabilježeni i u slučaju endometrijskog karcinoma, gdje je LOE I smanjen s 50% na 24% (slika 14), a GOR A s 50% na 36%, te kod karcinoma pluća nemalih stanica, gdje je LOE I pao s 43% na 32% uz smanjenje GOR A s 72% na 57% (slika 15).



Slika 13. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za akutnu mijeloičnu leukemiju

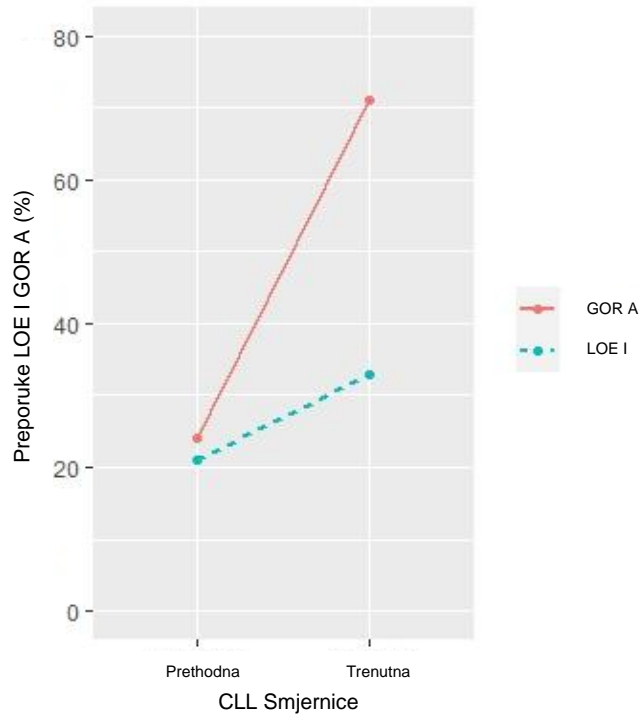


Slika 14. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za karcinom endometrija

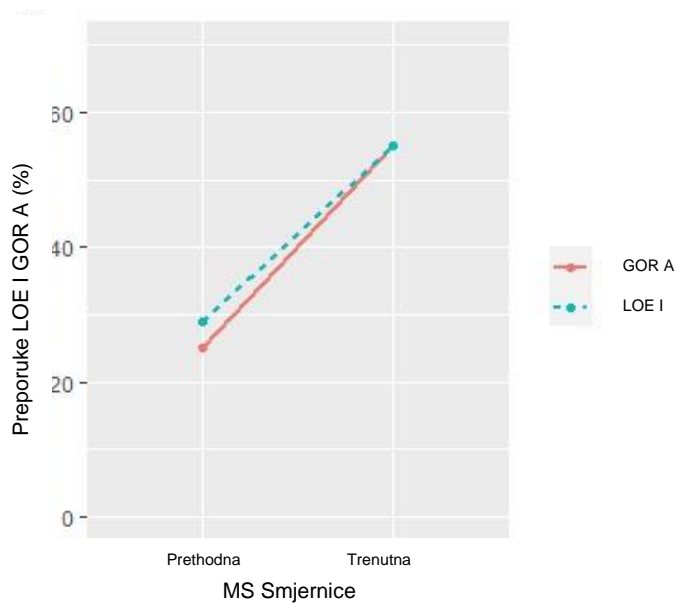


Slika 15. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za karcinom pluća nemalih stanica

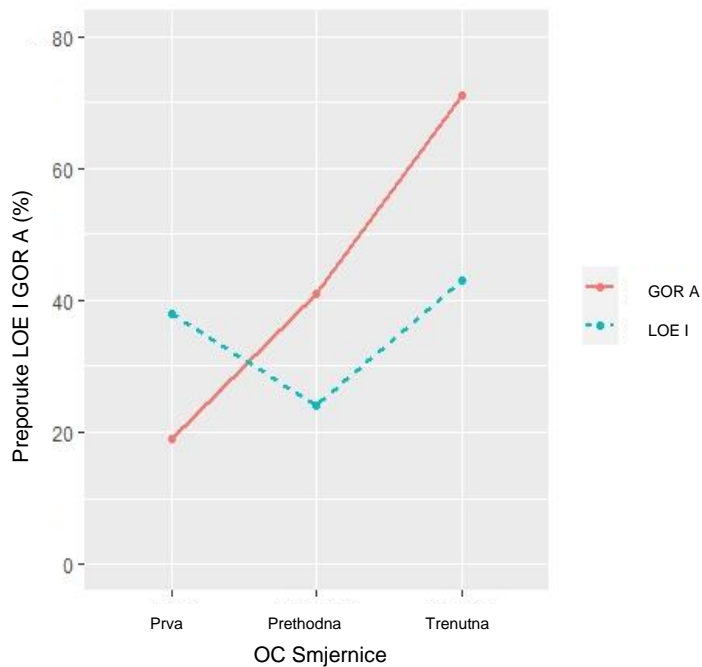
S druge strane, CLL je pokazao porast u LOE I (21% vs. 33%, $p = 0.436$) i GOR A (24% vs. 71%, $p = 0.001$) (slika 16). Osim toga značajno velik porast LOE I i GOR A nalaze se u smjernicama za liječenje mijelodisplastičnih sindroma, LOE I s 29% na 55%, a GOR A s 25% na 55% (slika 17). Kod raka jednjaka nakon pada LOE I između prve i prethodne smjernice (38% vs. 24%) dolazi do njegovog porasta između prethodne i trenutne smjernice s 24% na 43% LOE I, a GOR A s 41% na 71% (slika 18). Slično je kod multiplog mijeloma, došlo je do pada LOE I između prve i prethodne smjernice (33% vs. 21%) da bi kasnije rastao (21% vs. 53%) uz konstantni rast GOR A (33% vs. 54% vs. 56%) (slika 19).



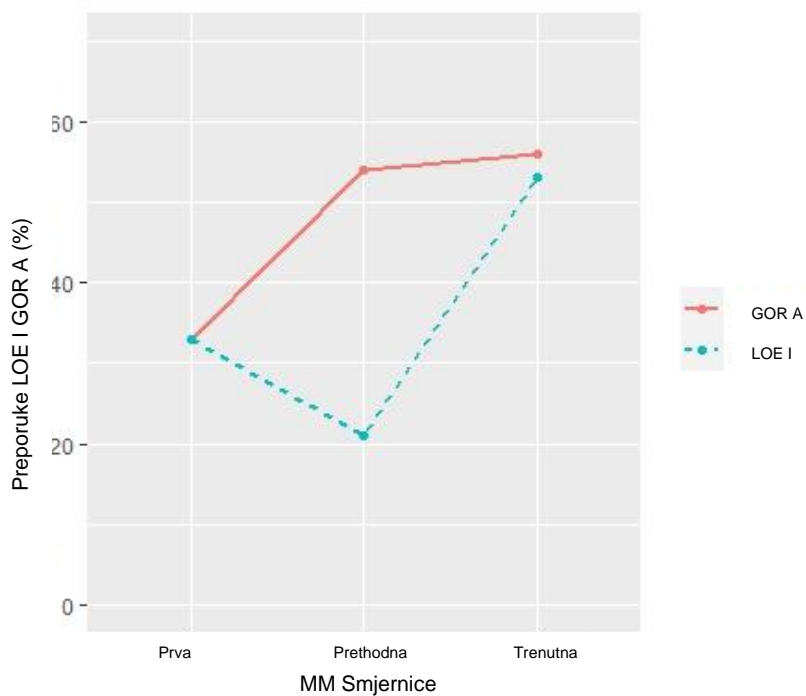
Slika 16. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prehodnim i trenutnim smjernicama za kroničnu limfocitnu leukemiju



Slika 17. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prehodnim i trenutnim smjernicama za mijelodisplastične sindrome

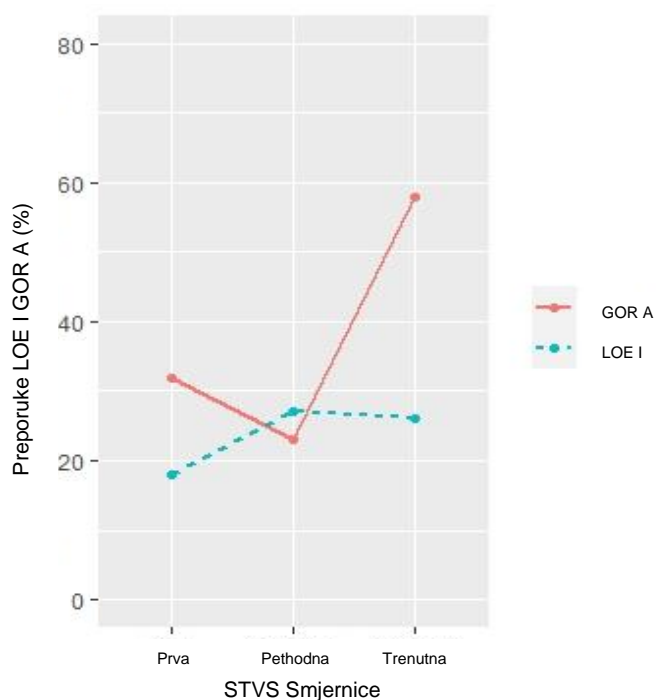


Slika 18. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prvim, prethodnim i trenutnim smjernicama za rak jednjaka



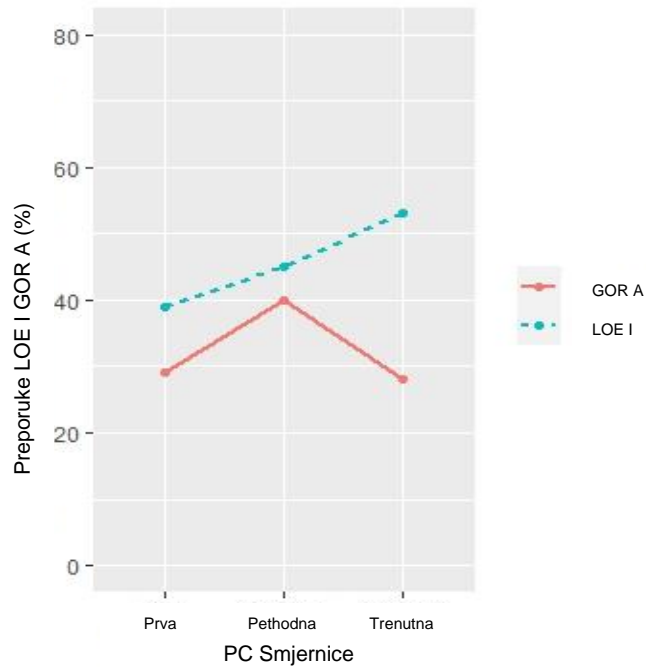
Slika 19. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prvim, prethodnim i trenutnim smjernicama za multipli mijelom

U mekotkivnim i visceralnim sarkomima, LOE I preporuke su se povećale (18% vs. 27%), ali GOR A se smanjio (32% vs. 23%) u prvim i prethodnim verzijama, dok je suprotan učinak pronađen između prethodnih i trenutnih CPG (27% vs. 26% za LOE I, $p = 1\%$ i 23% vs. 58% za GOR A, $p = 0.017$) (slika 20).



Slika 20. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za mekotkivne i visceralne sarkome

U raku prostate, zabilježen je porast LOE I preporuka (39%, 45% i 53% za prve, prethodne i trenutne CPG verzije, $p = 0.589$, redom), ali s nižim udjelom GOR A u prvoj (29%) i trenutnoj verziji (28%) u usporedbi s prethodnim CPG verzijama (40%) ($p = 0.299$) (slika 21).



Slika 21. Udio preporuka klasificiranih kao razina dokaza I i stupanj preporuke A u prethodnim i trenutnim smjernicama za prostate

5. RASPRAVA

Ova istraživanje predstavlja prvu analizu kvalitete dokaza i stupnjeva preporuka u kliničkim smjernicama Europskog društva za medicinsku onkologiju (engl. *The European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines, ESMO CPG*). Analiza pokazuje značajno povećanje broja preporuka od 885 u prethodnoj verziji do 1823 u aktualnoj verziji, što ukazuje na rast od 106% u razdoblju od 2012. do 2022. godine. Slično povećanje broja preporuka, za 77%, uočeno je i u smjernicama NCCN u razdoblju od 2010. do 2019. godine (14).

Kada se usporede trenutne ESMO CPG sa njihovim prethodnim verzijama, zabilježeno je smanjenje od 10% ($p < 0.001$) u udjelu preporuka temeljenih na randomiziranim kliničkim ispitivanjima (RCT) razina I–II. Ovi rezultati sugeriraju da napori tijekom proteklih desetljeća u pojednostavljenju i olakšavanju kliničkih ispitivanja još nisu doveli do poboljšanja kvalitete dokaza podržanih RCT-ima. S druge strane, zabilježen je porast od 5% u dokazima razine V, koji uključuju studije bez kontrolne skupine, izvješća o slučajevima i stručna mišljenja, između prethodnih i trenutnih ESMO CPG-a. Ovo je zabrinjavajuće jer takvi dokazi često imaju nižu kvalitetu i mogu biti skloni sukobima interesa.

Općenito, udio preporuka najviše razine dokaza (LOE I) pokazao je blagi pad u trenutnim verzijama u usporedbi s prethodnima (32% naspram 30%, $p = 0.331$). Dodatno, značajan broj (49%) trenutnih preporuka nije imao podršku podataka iz RCT-a (razina III–V). Valja napomenuti da dokazi dobiveni iz ne-RCT studija mogu pružiti korisne informacije kliničarima; no, samo RCT-ovi omogućuju prave usporedbe među različitim intervencijskim grupama. Približno jedna trećina (30%) trenutnih preporuka ESMO CPG-a podržana je s LOE I, što je kontrastno s NCCN smjernicama (kategorija 1, 7%) (15). Međutim, potpune usporedbe između ESMO LOE I i NCCN kategorija dokaza i konsenzusa možda nisu primjerene jer se definicije tih kategorija razlikuju; definicija NCCN za kategoriju 1 je mnogo stroža, često zahtijeva višestruka randomizirana klinička ispitivanja ili meta-analize, za razliku od ESMO razine dokaza I.

Također, primijećene su značajne varijacije među sijelima i vrstama preporuka kada se razmatra broj preporuka povezanih s LOE I i GOR A preporukama. Posebno visok udio preporuka odnosi se na farmakoterapiju (44%), što se može objasniti strogim regulatornim zahtjevima Europske agencije za lijekove (EMA) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA). Financiranje dostupno

od farmaceutskih tvrtki za provođenje ovakvih ispitivanja također može doprinijeti ovom visokom udjelu.

Nasuprot tome, primijećen je relativno nizak postotak LOE I u preporukama vezanim za kirurške postupke (16%), što je iznenađujuće s obzirom da je kirurgija vrlo često jedina terapijska opcija koja nudi izlječivije bolesnika. Provođenje randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCT) u kirurgiji susreće se s nizom izazova, uključujući neprecizne definicije intervencija i ishoda, neadekvatne kontrolne skupine, probleme s randomizacijom i regrutacijom te rijetke ili urgentne slučajeve (16).

Slično, kao što je uočeno tijekom analize smjernica Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN), udio preporuka povezanih s praćenjem (razina I, 10%) također se temeljio na nižem udjelu visokokvalitetnih dokaza u usporedbi s drugim vrstama preporuka (9). Zabilježen je porast loše kvalitete dokaza (razina V) u trenutnim smjernicama u odnosu na prethodne za akutnu mijeloidnu leukemiju (AML, 14%, $p=0.013$), koštani sarkom (13%, $p=0.284$), karcinom pluća nemalih stanica (NSCLC, 15%, $p=0.011$), nazofaringealni karcinom (15%, $p=0.319$) i metastatski rak dojke (13%, $p=0.37$) (tablica 4). Međutim, zabilježen je značajan porast u multiplom mijelomu (32%, $p=0.024$), mijelodisplastičnom sindromu (26%, $p=0.153$), melanomu (31%, $p=0.123$) i raku bubrežnih stanica (29%, $p=0.003$) u preporukama s LOE I, dok su metastatski kolorektalni rak (-27%, $p=0.027$), AML (-32%, $p=0.008$) i endometrijalni rak (-26%, $p=0.2$) pokazali smanjenje u udjelu preporuka s LOE I u trenutnim u odnosu na prethodne smjernice. Stoga bi buduća istraživanja trebala biti usmjerena na smanjenje udjela dokaza niže kvalitete u malignim oboljenjima, slično onome što je postignuto u lokaliziranom raku debelog crijeva gdje je udio dokaza niske kvalitete (razina IV i V) smanjen za 38% (tablica 4).

Došlo je do porasta preporuka s najvećom sigurnošću za određenom intervencijom (ocjena A +1%, $p=0.645$), dok preporuke s najnižom sigurnošću (ocjena C +2%, $p=0.131$) nisu značajno porasle u trenutnoj u odnosu na prethodnu verziju (tablica 5). Podaci o udjelu preporuka GOR A temeljenih na višim razinama dokaza poput randomiziranih ispitivanja (LOE I–II) pokazuju pad (71% naspram 63%, $p=0.009$), dok je udio GOR A temeljen na nižim razinama dokaza (LOE III–V) porastao (29% naspram 37%, $p=0.01$) između prethodne i trenutne verzije. Zanimljivo je da promjene iz prve u prethodnu i trenutnu verziju pokazuju da dok se postotak LOE I smanjuje,

povjerenje u točnost preporuka raste (GOR A), kako je prikazano na slici 6. Ova promjena posebno je uočena u smjernicama za malostanični rak pluća (slika 9) i metastatski kolorektalni rak (slika 10) između prethodnih i trenutnih verzija. U usporedbi s prethodnim ESMO CPG, zabilježen je značajan porast udjela nesigurnih preporuka (ocjena C) u smjernicama za folikularni limfom (12%, $p=0.37$) i metastatski rak dojke (12%, $p=0.434$), dok je značajan pad nesigurnih preporuka (ocjena C) zabilježen u mijelodisplastičnom sindromu (-24%, $p=0.093$), SCLC (-22%, $p=0.133$) i sarkomima mekih tkiva i visceralnom sarkomu (-39%, $p=0.001$) (tablica 5).

Zanimljivo je da su zabilježena značajna neslaganja u smjernicama za karcinom pluća malih stanica (slika 9), metastatski kolorektalni rak (slika 10), maligni pleuralni mezoteliom (slika 11), hepatocelularni karcinom (slika 12), akutnu mijeloidnu leukemiju (slika 13), rak endometrija (slika 14), kroničnu limfocitnu leukemiju (slika 15), sarkome mekih tkiva i visceralne sarkome (slika 20) i rak prostate (slika 21). Ta neslaganja manifestirala su se u obliku neočekivanih promjena u udjelu LOE I i GOR A kroz različite verzije smjernica. Jedan mogući razlog mogla bi biti značajna poboljšanja u pojedinim područjima raka, što je dovelo do toga da su prethodne preporuke CPG postale zastarjele te nisu uključene u trenutnu verziju. Međutim, te preporuke nisu zamijenjene istom kvalitetom dokaza, a iznenađujuće, stupnjevi preporuka nisu bili u skladu s promjenom u kvaliteti dokaza. Željeni porast LOE I praćen povećanjem GOR A nalazimo u primjerima kronične limfocitne leukemije (slika 16) te mijelodisplastičnih sindroma (slika 17). U slučaju karcinoma jednjaka nakon pada LOE I između prvih i prethodnih smjernica, dolazi do njegovog porasta između prethodnih i trenutnih uz konstantan rast GOR A od prvih do trenutnih smjernica (slika 18). Slična situacija nađena je kod multiplog mijeloma, uz nešto manji porast GOR A između prethodnih i trenutnih smjernica nego što je bio između prvih i prethodnih (slika 19). Naknadni porast u LOE A može ukazivati na novija, bolje dizajnirana istraživanja koja pružaju snažnije dokaze koji podupiru efikasnost i sigurnost intervencija za navedena sjela.

Ograničenja ove analize uključuju nedostatak neovisne procjene svih klasifikacija uključenih. Međutim, ESMO CPG predstavljaju vrhunske smjernice u vezi s liječenjem malignih bolesti u Europi i, kao takve, pretpostavljamo da su sve klasifikacije ispravno provedene. Osim toga, procijenili smo samo opće preporuke unutar različitih područja raka i vrsta raka, a ne one koje su posebno povezane sa svakim kliničkim stanjem povezanim s određenim vrstama raka. Jedno od ograničenja je da rezultati studije mogu biti pod utjecajem vremenskog odlaganja između izdavanja

različitih verzija smjernica. Ovo je posebno evidentno kada se uspoređuju postavke raka s niskom i visokom incidencijom. Da bi se ojačala snaga dokaza koji podupiru CPG i povećala njihova pouzdanost za kliničare u praksi, buduća onkološka istraživanja trebala bi dati prednost dobro osmišljenim randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Unatoč ovim ograničenjima, prezentirana analiza pokazuje da još uvijek postoji puno prostora za provođenje visokokvalitetnih istraživanja koja bi mogla dodatno poboljšati ESMO CPG. Potrebno je više dobro osmišljenih RCT-a kako bi se poboljšali klinički ishodi u različitim vrstama raka, osobito uzimajući u obzir globalni porast učestalosti raka diljem svijeta.

6. ZAKLJUČCI

1. Jedna trećina trenutnih preporuka ESMO CPG podržana je najvišom razinom dokaza (LOE I), što ukazuje na visok stupanj povjerenja u kliničke odluke temeljene na ovim smjernicama.
2. Iako je ukupna razina dokaza LOE I blago smanjena u trenutnim smjernicama u usporedbi s prethodnima, zabilježen je rast preporuka temeljenih na nižim razinama dokaza (LOE III–V).
3. Postoje značajne razlike u razinama dokaza i stupnjevima preporuka među različitim vrstama raka, pri čemu su neki tipovi raka, poput mijelodisplastičnih sindroma i raka dojke, imali najvišu proporciju preporuka s LOE I.
4. Terapeutska područja poput farmakoterapije i dijagnostičkih postupaka pokazala su visoke stope preporuka s GOR A, što ukazuje na snažne dokaze koji podržavaju njihovu učinkovitost.
5. Promatrane su i značajne promjene u preporukama kroz vrijeme, s trendom povećanja sigurnosti preporuka, što se odražava kroz povećanje GOR A, unatoč smanjenju LOE I u nekim područjima.
6. Postoji zabrinutost zbog povećanja preporuka temeljenih na dokazima niže kvalitete, što može biti izloženo sukobima interesa i smanjiti pouzdanost smjernica.
7. Analiza je pokazala potrebu za više dobro dizajniranih randomiziranih kliničkih ispitivanja kako bi se povećala razina dokaza (LOE I) i GOR A, što bi u konačnici dovelo do poboljšanja ishoda za pacijente oboljele od raka.
8. Smjernice moraju biti prilagodljive i redovito ažurirane kako bi mogle učinkovito odgovoriti na brze promjene u terapijskim mogućnostima, osobito u onkologiji gdje se terapije neprestano razvijaju.
9. S obzirom na razlike u smjernicama po različitim karcinomima i terapijskim pristupima, važno je usredotočiti se na specifične potrebe svake vrste raka.

10. Buduća istraživanja i razvoj smjernica trebaju se fokusirati na smanjenje preporuka temeljenih na slabim dokazima, posebno u kontekstu malignih bolesti, kako bi se osiguralo da kliničke smjernice pružaju najpouzdanije i najučinkovitije preporuke za liječenje.

7. LITERATURA

1. Field MJ, Lohr KN. Guidelines for clinical practice: From development to use. Washington, DC: National Academy Press; 1992.
2. Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, editors. Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. 3rd ed. Chicago: AMA Press; 2015.
4. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC, Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019;321(11):1069.
5. Tejada S, Campogiani L, Ferreira-Coimbra J, Blot S, Rello J. Levels of evidence supporting clinical practice guidelines on invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(5):903-913.
6. Tunis SR. Reflections on science, judgment, and value in evidence-based decision making: A conversation with David Eddy. *Health Affairs*. 2007;26(suppl 2):W500-W515.
7. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71-72.
8. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group; 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
9. Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):186-191.

10. IDSA: Infectious diseases society of America [Internet]. Available from: https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/+0/date_na_dt/desc/
Accessed on 18/01/2024.
11. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2001;33(2):139-144.
12. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. 2020.
13. Orphanet Database [Internet]. Available from: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> Accessed on 11/04/2023.
14. Desai AP, Go RS, Poonacha TK. Category of evidence and consensus underlying national comprehensive cancer network guidelines: Is there evidence of progress? *Int J Cancer.* 2021;148(2):429-436.
15. Fanaroff AC, Steffel J, Alexander JH, Lip GYH, Califf RM, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation: Redefining ‘real-world data’ within the broader data universe. *Eur Heart J.* 2018;39(32):2932-2941.
16. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: Problems and possible solutions. *BMJ.* 2002;324(7351):1448-1451.