



## Linee guida

# TUMORI DELL'ANZIANO (parte generale)

Edizione 2022

In collaborazione con



SOCIETÀ ITALIANA  
DI GERONTOLOGIA  
E GERIATRIA



**SIGOT**

**SIOG**  
INTERNATIONAL SOCIETY  
OF GERIATRIC ONCOLOGY





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 21 settembre 2020**


**Aggiornamento 2 febbraio 2023**

<b>Coordinatore</b>	Silvana Leo	Oncologia Medica - Ospedale Vito Fazzi – Lecce
<b>Segretario</b>	Andrea Luciani	Oncologia Medica - Ospedale Treviglio/Caravaggio- Treviglio (Bg)
<b>Membri del panel di esperti</b>	Cristina Falci	Oncologia Medica 2 - I.O.V. – Padova
	Antonella Brunello	Oncologia Medica 2 - I.O.V. – Padova
	Lucia Fratino	Oncologia Medica CRO Aviano
	Domenico Fusco	Geriatra Oncologica Policlinico Gemelli – Roma
	Isabella Garassino	Oncologia ed Ematologia - Istituto Clinico Humanitas - Rozzano Milano
	Clelia Madeddu	Cattedra e Div. Oncologia Medica - Policlinico Univesitario – Cagliari
	Maria Grazia Rodriquenz	Oncologia- Ospedale casa sollievo della sofferenza- S. Giovanni Rotondo (Fg)
<b>Revisori</b>	Laura Biganzoli	SIOG Coord. Clinico Centro di Senologia Dip. Oncologia Prato - Ist.Toscana Tumori
	Giuseppe Colloca	GioGeR Resp Geriatria Oncologica Policlinico Gemelli – Roma
	Antonio Cherubini	SIGOT UOC Geriatria, Accettazione geriatrica e Centro di ricerca per l'invecchiamento, IRCCS INRCA - Ancona
	Alessio Nencioni	SIGG Clinica Geriatrica Azienda Ospedaliera San Martino - Genova
	Rodolfo Mattioli	Primario emerito. Ospedale Marche Nord- Pesaro
<b>Gruppo metodologico</b>	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – valutazione e sintesi delle evidenze
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – valutazione e sintesi delle evidenze
	Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – valutazione e sintesi delle evidenze
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri – ricerca bibliografica

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla certezza delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la certezza delle prove sia stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione dell'approccio GRADE.

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
<b>B</b> 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	<b>Condizionata a favore</b>

**(1) Certezza dell'evidenza SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE**

Nell'approccio SIGN, la certezza delle prove a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

*Livelli di Evidenza SIGN*

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

La *Certezza Globale delle Prove SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle prove e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la "**fiducia**" nell'intero corpo delle prove valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

*Certezza Globale delle Prove SIGN*

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle prove disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle prove include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle prove include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Prove estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Prove di livello 3 o 4
	Prove estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il metodo di valutazione delle prove secondo SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare l'approccio GRADE che basa la certezza delle prove su 5 principali dimensioni: RISCHIO DI BIAS, INCONSISTENZA, INDIRECTNESS, IMPRECISIONE e PUBLICATION BIAS e che suddivide la valutazione della certezza delle prove in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA. Per raccomandazioni prodotte o aggiornate dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>ALTA</b>	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 dovrebbero essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	<b>Forte a favore</b>

**(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**

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

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
		alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a sfavore</b>	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'”intervento” xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

#### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

## CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

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

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

\* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it); SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network; GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

---

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

Le Linee Guida AIOM Tumori dell’anziano hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni relative: alla valutazione clinica generale del paziente anziano (capitolo 2); all’importanza delle comorbidità (multimorbidity) e polifarmacoterapia (capitolo 3); al ruolo del caregiver (capitolo 4); allo stato nutrizionale e alla cachessia neoplastica (capitolo 5); al risk assessment del paziente candidabile a chemioterapia (capitolo 6), alla farmacologia degli antitumorali e farmacovigilanza (capitoli 7 e 8). La parte specialistica ha affrontato il problema del paziente oncologico anziano nei tumori della prostata (capitolo 11), dell’ovaio e della cervice uterina (capitolo 12). In base al tipo di quesiti clinici e degli studi presenti in letteratura è stato utilizzato ove possibile il metodo GRADE. La popolazione cui questa linea guida si rivolge è quella dei pazienti con più di 70 anni di età con una diagnosi di neoplasia solida. Le raccomandazioni espresse riguardano una metodologia clinica di presa in carico del paziente anziano complesso nella sua globalità

---



---

integrandole con l'esperienza e il giudizio clinico. I capitoli della parte specialistica saranno ampliati e implementati nel futuro in conformità a evidenze scientifiche sempre più consistenti.

## Indice

<b>1. Epidemiologia.....</b>	<b>10</b>
<b>2. Valutare il paziente anziano: Valutazione Geriatrica Multidimensionale in Oncologia.....</b>	<b>18</b>
2.1 Valutare il paziente anziano: i test di screening.....	26
<b>3. Multimorbilità e polifarmacia .....</b>	<b>30</b>
<b>4. Il caregiver.....</b>	<b>38</b>
<b>5. Stato nutrizionale e cachessia nel paziente oncologico anziano.....</b>	<b>40</b>
<b>6. Valutare il paziente anziano: il risk assessment nel paziente sottoposto a chemioterapia.....</b>	<b>49</b>
<b>7. Farmacologia clinica degli antitumorali nel paziente anziano.....</b>	<b>52</b>
<b>8. Farmacovigilanza nel paziente oncologico anziano .....</b>	<b>61</b>
<b>9. Allegato 1 .....</b>	<b>66</b>
<b>10. Schede di valutazione geriatrica.....</b>	<b>71</b>
<b>11. Terapia del carcinoma della prostata nell'anziano .....</b>	<b>84</b>
11.1 Terapia della malattia organo-confinata.....	84
11.2 Terapia della malattia metastatica (M1).....	85
Terapia della malattia ormonosensibile .....	85
Chemioterapia.....	90
Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione .....	91
Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL.....	91
<b>12. Terapia del carcinoma ovarico e della cervice nelle pazienti anziane .....</b>	<b>91</b>
12.1 Terapia del carcinoma ovarico nelle pazienti anziane.....	91
12.2 Terapia del carcinoma della cervice nelle pazienti anziane .....	97
<b>13. Bibliografia.....</b>	<b>101</b>

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

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

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

*Appendice 4: Commenti revisori esterni*

*Appendice 5: Conflitti di Interesse*

## 1. EPIDEMIOLOGIA

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro e infatti l'incidenza dei tumori aumenta in maniera significativa con l'età, seppure con un andamento diverso tra i due sessi (Fig. 1). Le basi biologiche di tale correlazione comprendono l'accumulo progressivo di fattori cancerogeni nell'organismo e la diminuzione delle capacità di difesa e dei meccanismi di riparazione cellulare.

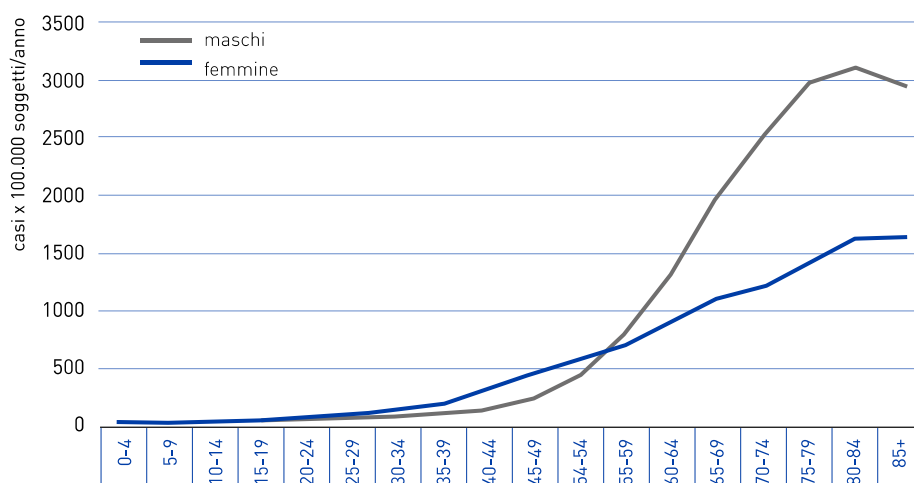


Fig. 1. AIRTUM 2010-2015. Incidenza. Tassi età specifici (x100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute.

La popolazione italiana sta progressivamente invecchiando sia per il progressivo allungamento dell'aspettativa di vita media che per la riduzione del tasso di natalità [1](Fig.2). Nel 2019 l'aspettativa di vita a 65 anni era di 19,4 anni per gli uomini e di 22,4 anni per le donne. A causa dell'eccesso di mortalità per Covid-19, i dati relativi al 2020 hanno attestato invece una riduzione della vita media attesa a 65 anni: - 1,3 anni per gli uomini e -1 anno per le donne, con un arretramento di circa 10 anni dei livelli dell'aspettativa di vita<sup>1</sup>.

L'allungamento della speranza di vita alla nascita ha ispirato anche una ridefinizione dinamica del concetto di anzianità e una distinzione tra «giovani anziani» (vicini alla soglia dei 65 anni) e «grandi anziani» (ultra 80enni). Ad inizio 2022 gli anziani con età superiore a 65 anni erano in Italia 14 milioni 46mila (23,8% della popolazione totale), 3 milioni in più rispetto a venti anni fa. Nel 2042 saranno quasi 19 milioni (34% della popolazione). I grandi anziani (età  $\geq 80$  anni) superano i 4,5 milioni e le proiezioni sui prossimi 20 anni stimano che nel 2042 saranno quasi 2 milioni in più[2].

L'invecchiamento della popolazione ha un impatto significativo sulla incidenza e prevalenza delle patologie cronico-degenerative, tra cui i tumori.



Fig. 2. Piramidi delle età al 1° gennaio 2002, 2022, 2042. Fonte ISTAT: report annuale 2022. Popolazione per sesso, età e stato civile. I dati del 2042 sono stimati.

Per il 2020 l’incidenza di nuove diagnosi di neoplasia nella popolazione italiana di età ≥ 70 anni è stata stimata in circa 189000 casi (Fig.3)[3].

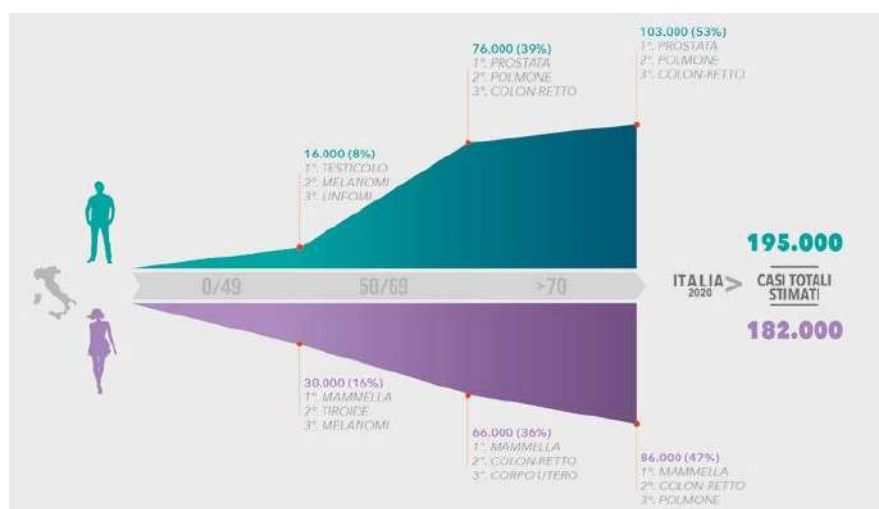


Fig 3. Anno 2020: nuovi casi di neoplasie maligne nella popolazione italiana. Sedi prevalenti nei due sessi.

L’invecchiamento della popolazione fa sentire i suoi effetti anche sugli andamenti nel tempo dell’incidenza dei tumori. Confrontando, infatti, i tassi grezzi (che valutano il numero di casi di tumore per 100.000 abitanti sulla popolazione) e i tassi standardizzati (numero di casi di tumore per 100.000 abitanti su una popolazione standard, cioè nella quale si assuma artificialmente

che abbia mantenuto negli anni la stessa struttura per età che aveva), si osserva il fenomeno riportato nella Fig 4. È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano più elevati di quelli standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta a un consistente incremento nel numero delle diagnosi. Nell'intervallo di tempo considerato in questa analisi si è osservato un aumento del 4% del numero delle nuove diagnosi oncologiche annuali, ma quest'aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione. Considerando, infatti, il tasso standardizzato, si osserva addirittura una diminuzione di incidenza (-5%). Tra le donne si è osservato un incremento dell'8%, di cui il 5% è attribuibile all'invecchiamento della popolazione.

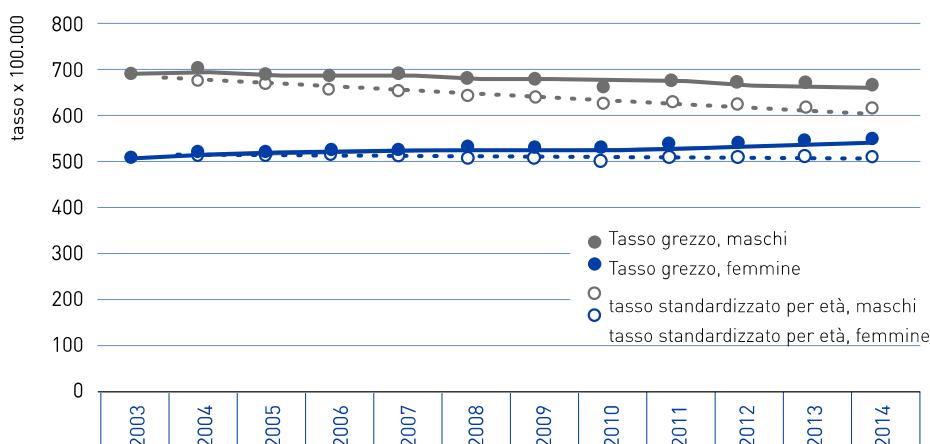


Fig. 4. AIRTUM 2003-2014. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 2014), maschi e femmine.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero corpo 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodig sup 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Tab 1. Cinque tumori più frequenti (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2016.

Nella Tab. 1 sono riportati i primi cinque tumori più frequenti nella popolazione italiana, distinti per sesso e fascia di età, da cui emerge che, oltre ai fattori di rischio specifici per ciascuna neoplasia, anche l'invecchiamento della popolazione influenza lo sviluppo dei tumori, soprattutto di quelli che hanno picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio polmone e stomaco).

Le neoplasie più frequenti nella popolazione anziana includono prostata, polmone, colon-retto, vescica e stomaco nel sesso maschile e mammella, colon-retto, polmone, pancreas e stomaco nel sesso femminile (Tabella 3).

Sede/Tipo di tumore	Maschi età				Femmine età			
	0-49	50-69	70+	Totale	0-49	50-69	70+	Totale
	%	%	%	%	%	%	%	%
VADS**	-4,8	-2,9	0	-1,0	0	0	3,0	+2,1
Esofago	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomaco	-3,5	-4,3	-3,0	-1,9	-4,6	-4,7	-1,5	-1,4
Colon retto	0	-4,1	-2,3	-1,4	0	-3,0	-1,8	-1,2
Fegato	-8,1	-2,6	-2,4	-1,1	0	-2,7	-3,4	-2,0
Colecisti vie biliari	0	0	0	0	0	-5,5	-2,6	-2,8
Pancreas	0	0	2,2	+3,0	0	1,9	2,4	+3,4
Polmone	-3,8	-6,2	-3,3	-1,7	0	2,2	2,8	+3,4
Melanomi	7,3	7,5	9,1	+8,8	7,6	6,0	7,1	+7,1
Mesotelioma	0	-6,1	3,1	0	0	-7,4	0	0
Sarcoma di Kaposi	0	-10,6	-7,4	-6,7	0	0	-7,5	-8,0
Tessuti molli	0	0	2,5	+2,4	0	0	0	0
Mammella					1,6	0,7	0,8	+2,0
Ovaio					0	-1,8	-1,9	0
Utero cervice					0	0	-2,5	0
Utero corpo					2,3	0	0	+1,0
Prostata	3,4	0	-0,4	0				
Testicolo	2,6	0	0	+1,8				
Rene e vie urinarie§	2,5	0	0	+2,9	0	2,0	0	+2,2
Vescica§§	0	-2,2	-1,4	0	0	0	0	+1,7
Sistema nervoso centrale	0	0	0	+1,4	0	0	0	0
Tiroide	0	0	4,4	+4,6	3,5	3,5	0	+3,5
Linfoma di Hodgkin	0	0	0	+1,2	0	0	0	0
Linfoma non Hodgkin	0	0	0	0	0	0	0	+1,7
Mieloma	0	0	-1,4	0	0	0	-1,8	0
Leucemie	0	-4,5	-3,0	-1,9	0	-2,6	-3,4	-2,1
<b>Totale (esclusi tumori cute non melanoma)</b>	<b>0,7</b>	<b>-1,9</b>	<b>-1,4</b>	<b>0</b>	<b>1,6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>+1,3</b>

Tab.2 Variazioni percentuali medie annue (VPMA)\* statisticamente significative dei tassi di incidenza, per sede/tipo di tumore, sesso ed età. AIRTUM 2008-2016

\*VPMA=0 significa che il trend non è statisticamente significativo

\*\*VADS Vie Aero Digestive Superiori, comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS e laringe

§ Comprende colon e retto

§ § Comprende parenchima e pelvi e vie urinarie

L'ultimo rapporto AIRTUM sulle variazioni percentuali medie annue dei tassi di incidenza di tumore, relativo agli anni 2008-2016, ha evidenziato, nelle fasce di età  $\geq 70$  anni, un aumento dei tassi di incidenza in entrambi i sessi di tumore del pancreas, melanomi e tumori dei tessuti molli.

E' stato inoltre rilevato un aumento di incidenza del tumore del polmone nelle donne di età  $\geq 70$  anni (+2,8%), verosimilmente legato all'aumento dell'abitudine al fumo di tabacco verificatosi nelle donne italiane a partire dalla fine degli anni '80. Un aumento dei tassi di incidenza è stato riportato anche per il tumore della tiroide negli uomini (+4.4% per età  $\geq 70$  anni), attribuibile alla diffusione di uno "screening opportunistico".

Circa il 20% del totale delle neoplasie è diagnosticato in pazienti di età  $\geq 80$  anni), quantificabile in circa 2 casi ogni 100 donne e in 3-4 casi ogni 100 uomini ogni anno (tabella 4).

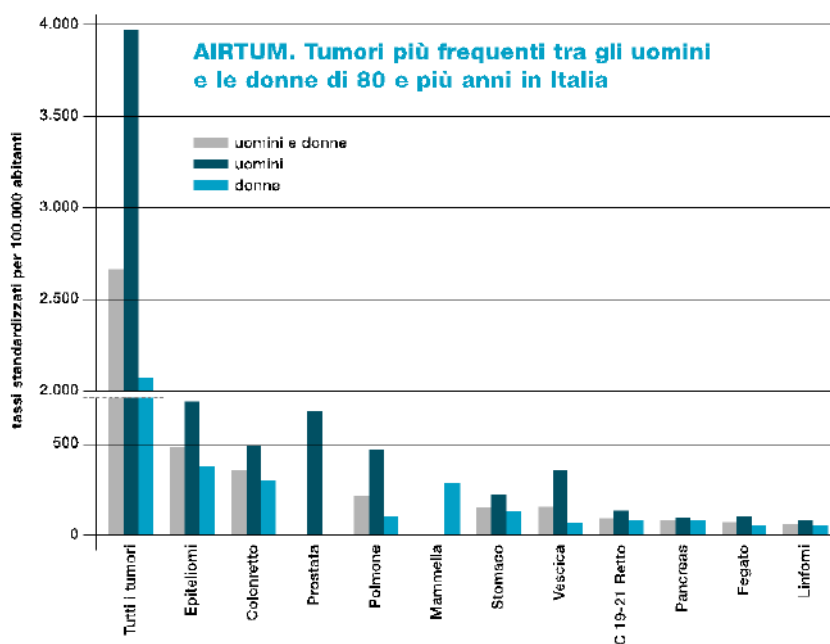


Fig.5. AIRTUM Frequenza dei tumori negli ottantenni

Nella tabella 3 sono rappresentate le principali cause di morte oncologica distinte per sesso e fascia di età. Il carcinoma del polmone è la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età negli uomini, rappresentando il 26% dei casi tra gli ultrasessantenni. Nel sesso femminile, il tumore della mammella è la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età, rappresentando il 16% dei casi in donne di età superiore a 70 anni. Poiché il rischio di morte è influenzato dalla prognosi del tumore, le differenze fra i sessi sono spiegabili dalle differenze nella frequenza dei tumori con prognosi diversa.



Rango	Uomini			Donne		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (14%)	Polmone (30%)	Polmone (26%)	Mammella (29%)	Mammella (22%)	Mammella (15%)
2°	Sistema nervoso centrale (10%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (8%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Ovaio (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

Tab.3. Prime cinque cause di morte per tumore e proporzione sul totale dei decessi per tumore distinte per sesso e fascia d'età.

In gran parte dei tumori maligni la sopravvivenza decresce progressivamente all'aumentare dell'età alla diagnosi. In generale, la sopravvivenza nei pazienti di età superiore a 75 anni ha valori pressoché dimezzati rispetto alle classi di giovane età (15-44 anni). Nei grandi anziani ( $\geq 85$  anni) la sopravvivenza relativa si riduce significativamente anche rispetto a quella dei giovani anziani ( $< 50\%$ ). Nei pazienti anziani le differenze di sopravvivenza di genere tendono a scomparire, eccetto che per gli over85; anche le differenze in termini di sopravvivenza tra diverse sedi tumorali si attenuano. In altre parole, la vecchiaia estrema tende ad eguagliare tutti, in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e approcci diagnostico-terapeutici meno aggressivi, o a causa di assenza di trattamenti. Un ulteriore elemento di riflessione è rappresentato dalla riduzione dell'aspettativa di vita legata alla concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni all'insorgenza di tumori, quali le patologie cardiovascolari. Queste patologie condizionano pesantemente le scelte terapeutiche per la problematica oncologica e il trattamento della condizione cronica coesistente che sempre più spesso rappresenta la causa di decesso. Anche nelle età più avanzate la comparsa di un tumore comporta comunque una riduzione di qualche anno nella speranza di vita nei pazienti che ne sono affetti rispetto a quelle della corrispondente popolazione generale.

L'analisi dei dati di sopravvivenza per area geografica sul territorio italiano evidenzia l'esistenza di un gradiente di sopravvivenza tra il Centro-Nord e il Sud (Fig.6)[4].

Nel Sud Italia si rilevano sopravvivenze peggiori, soprattutto nelle classi di età 55-69 e 70-84 anni. Queste differenze possono essere ricondotte alla qualità delle cure erogate e alla diversa presenza di attività di screening organizzato e di diagnosi precoce “spontanea” (con una possibile sovradiagnosi), ma anche alle caratteristiche della registrazione dell’incidenza (per esempio una maggior difficoltà nel definire con accuratezza la data di incidenza in caso di elevata migrazione sanitaria extraregionale).

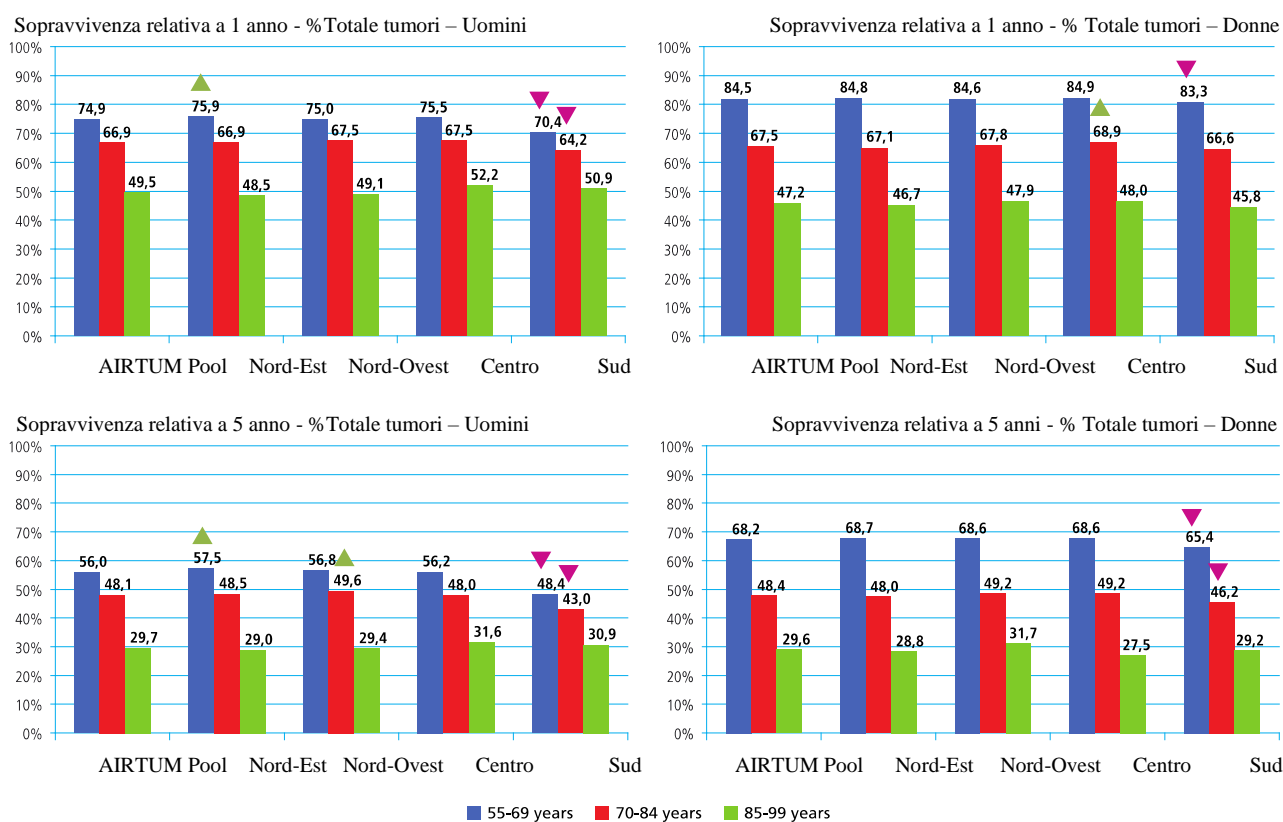
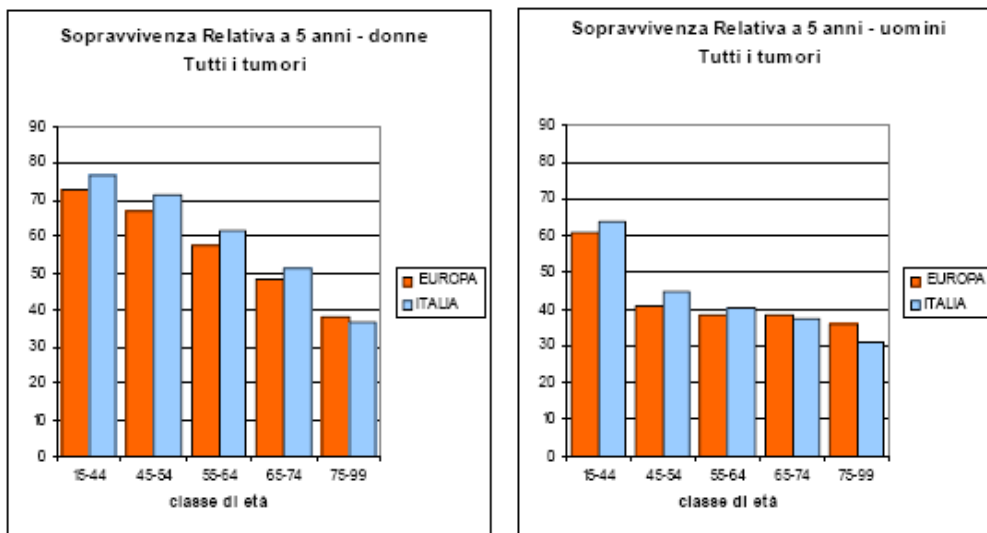


Fig.6. Sopravvivenza relativa a 1 anno e 5 anni dalla diagnosi per tutti i tipi di tumore (esclusi i tumori cutanei non melanoma), stratificata per fascia d’età (55-69, 70-84, 85-99), genere e macroarea geografica.

A differenza di quanto rilevato nelle fasce di età più giovani, per i pazienti anziani italiani ( $\geq 75$  anni) sono registrate sopravvivenze relative a 5 anni inferiori rispetto alla media europea (Tab. 6). Le possibili cause sono molteplici: ritardo diagnostico, minor accesso a terapie più efficaci, minor accesso ai trials.



Tab.4. Sopravvivenza dei pazienti anziani con diagnosi di tumore in Italia rispetto all'Europa

## 2. VALUTARE IL PAZIENTE ANZIANO: VALUTAZIONE GERIATRICA MULTIDIMENSIONALE IN ONCOLOGIA

La VGM è stata definita come una metodologia “con la quale sono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un programma di cura complessivo per commisurare gli interventi a tali necessità...”. Non si tratta di una metodologia esclusivamente diagnostica, ma anche operativa, con la finalità di utilizzare le informazioni raccolte per la stesura di un piano di assistenza individualizzato. La fase iniziale della VGM si avvale di scale e test in grado di raccogliere informazioni su aspetti che possono condizionare lo stato di salute di un soggetto anziano, quali multimorbilità, farmacoterapia, stato cognitivo, stato funzionale, stato psico-affettivo, ruolo sociale, condizioni economiche e dell'ambiente di riferimento (Tabella 16).

In alternativa è possibile impiegare nella valutazione strumenti di seconda e terza generazione, come quelli sviluppati da interRAI, il cui vantaggio è rappresentato dalla omogeneità e validazione in numerosi e diversi setting assistenziali, oltre che dall'essere pensati per rilevare i bisogni di pazienti anziani complessi, al fine di pianificare l'assistenza[5]. Sebbene questi strumenti di seconda e terza generazione siano adottati sempre di

più nella rete dei servizi geriatrici sul territorio anche nel nostro Paese, il loro impiego in ambito oncogeriatrico è ancora limitato.

<b>Parametri</b>	<b>Elementi di valutazione</b>
Stato funzionale	ADL IADL PS SPPB*
Comorbidità	TUP, Sit to stand, velocità del cammino, hand grip CIRS-G Charlson comorbidity index
Condizioni socio economiche	Condizioni di vita Presenza ed adeguatezza del caregiver
Stato cognitivo	MMSE Mini-Cog
Condizioni emotive	GDS
Polifarmacoterapia	Numero e appropriatezza farmaci Rischio interazioni farmacologiche
Stato Nutrizionale	MNA BMI
Sindromi geriatriche	Demenza, delirium, depressione, incontinenza, osteoporosi, cadute
*vedi testo per le definizioni	

Tab. 16: Elementi oggetto della Valutazione Geriatrica Multidimensionale

La VGM prevede la valutazione dei seguenti domini: comorbidità somatica, stato funzionale e livello di autonomia, funzioni cognitive, sintomi depressivi, stato nutrizionale, polifarmacoterapia, sindromi geriatriche (quali delirium, incontinenza, cadute).

La valutazione dei vari domini avviene attraverso il colloquio clinico con il paziente e con i familiari, e l'utilizzo di test e scale validate che permettono la valutazione oggettiva dei problemi clinici età-correlati. L'utilizzo degli strumenti descritti richiede un adeguato training degli operatori[6-11].

Le evidenze della letteratura a sostegno dell'impiego della VGM, allo scopo di prevenire il peggioramento della disabilità, il rischio di morte, le cadute ricorrenti e per programmare il piano di assistenza nei confronti di anziani che vivono in comunità o istituzionalizzati, al momento della dimissione dall'ospedale, sono solide. Freyer G. et al hanno dimostrato prospetticamente in una popolazione di 83 pazienti con tumore dell'ovaio il ruolo della valutazione geriatrica come strumento predittivo di tossicità e sopravvivenza.

Landefeld CS et al hanno randomizzato 651 pazienti a ricevere assistenza da una unità geriatrica con lo scopo di prevenire le disabilità vs la gestione clinica routinaria[12, 13]. La Società Internazionale di Oncologia geriatrica (SIOG) e, recentemente, ASCO, hanno stabilito il ruolo della VGM nella pratica clinica con il recente aggiornamento delle linee guida[14, 15]. L'evidenza della fattibilità della VGM è stata documentata da uno studio su trenta pazienti con più di 65 anni affetti da tumore solido o ematologico a cui veniva somministrato un questionario di valutazione geriatrica che era in grado di identificare problemi clinici età correlati che altrimenti non sarebbero stati diagnosticati[16]. Uno studio prospettico osservazionale di Repetto et al. del 2002 su 363 pazienti affetti da neoplasia solida ed ematologica ha mostrato come le informazioni cliniche della VGM erano complementari e non sovrapponibili a quelle del performance status [17]. Lo studio di Maione et al 2005 in 566 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule ha identificato come significativamente prognostico per la sopravvivenza, la determinazione basale dello stato funzionale (IADL) e la della qualità di vita [18].

Corre et al hanno randomizzato 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule ad un approccio clinico con ausilio della VGM vs una gestione standard. L'allocazione del trattamento basato sulla VGM non aumenta la sopravvivenza ma riduce il rischio di tossicità [19].

L'utilità della VGM in oncologia trova la sua massima espressione nella identificazione e nella gestione di soggetti anziani "fragili" [16, 20-23]. Sono state proposte molte diverse definizioni di fragilità (frailty) in ambito geriatrico. La fragilità può essere concettualizzata come il risultato di un accumulo di deficit, quali malattie, segni e sintomi, disabilità, che concorrono nel rendere il soggetto maggiormente suscettibile al peggioramento dello stato di salute ed all'insorgenza di complicazione, determinando un aumentato rischio di mortalità[24]. Rispetto a questo modello di fragilità, negli ultimi due decenni è andato affermandosi un modello di "fragilità fisica" (physical frailty), ossia una sindrome biologica, caratterizzata da una condizione di estrema vulnerabilità a condizioni stressanti, sia fisiche che psichiche ed ambientali, e come una predisposizione all'insorgenza di eventi avversi, quali ad esempio cadute, disabilità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e morte. Si tratta di una perdita di capacità omeostatica, ossia una ridotta resilienza e capacità adattativa dei sistemi biologici agli stressors ambientali. La fragilità fa parte di un processo

d'invecchiamento rapido, ed è una entità distinta rispetto a disabilità e comorbidità, sebbene sia strettamente interconnessa con queste due entità [25]. L'anziano fragile è ad alto rischio di sviluppare disabilità ed è quindi il candidato ideale per interventi preventivi; ha bisogno di un trattamento riabilitativo intensivo in caso di condizioni mediche acute; è a elevato rischio di sviluppare tossicità, complicanze ed effetti collaterali conseguenti ai trattamenti oncologici. Secondo la definizione proposta da Fried e coll., è possibile individuare dei marcatori (quali debolezza muscolare, rallentamento motorio, fatigue, ridotta attività fisica e perdita di peso involontaria) che permettono la facile identificazione dei soggetti con "fenotipo fragile".

Alcuni semplici test di performance fisica (quali la velocità del cammino o la Short Physical Performance Battery, misurazione della forza di prensione, Timed Up-and-Go Test) possono essere di aiuto nell'individuare soggetti con ridotta riserva funzionale e maggior rischio di complicazioni ed eventi avversi quali disabilità, ospedalizzazione e morte[26-34] [35] [22].

La ridotta performance fisica rilevata in tali test è strettamente connessa con la perdita di massa e funzione muscolare, ossia con la presenza di sarcopenia. La sarcopenia è stata oggetto di notevole interesse in oncologia [36, 37], sebbene i metodi di rilevazione della massa muscolare e la definizione stessa di "sarcopenia" non siano sempre coincidenti tra quanto raccomandato dalle organizzazioni geriatriche [38-40] e gli studi effettuati in campo oncologico. È tuttavia evidente con la presenza di ridotta massa muscolare e ridotta funzione muscolare sia generalmente associata ad outcomes avversi, e meriti pertanto di essere inserita nella valutazione geriatrica multidimensionale dell'anziano affetto da cancro.

Diversi eventi tra cui riduzione della massa magra, una nutrizione inadeguata, un deficit cognitivo, mancanza di supporto sociale, immobilizzazione, patologie acute e trattamenti aggressivi possono essera la causa di un inizio di fragilità [41].

In oncologica geriatrica esiste una prima definizione operativa di fragilità proposta da Balducci et al [42] che consiste nella presenza di uno delle seguenti condizioni:

1. Una sindrome geriatrica e/o
2. Dipendenza in almeno una ADL e/o
3.  $\geq 3$ comorbidità e/o

4. età > 85 anni.

La valutazione dello stato funzionale rappresenta un momento fondamentale per le finalità diagnostiche, terapeutico-riabilitative, assistenziali e sociali. Le scale delle ADL di Katz (per la valutazione dell'autonomia nelle attività basilari del vivere quotidiano) e delle IADL di Lawton e Brody (per la valutazione dell'autonomia nelle attività strumentali del vivere quotidiano) sono tra i più diffusi strumenti sia per la valutazione diretta sia indiretta (vale a dire attraverso l'intervista del familiare) dello stato funzionale.

Il termine sindrome geriatrica indica una condizione clinica caratterizzata da elevato rischio di declino funzionale e con eziopatogenesi spesso multifattoriale. Tipici esempi sono il delirium o stato confusionale acuto, le cadute, e la incontinenza urinaria [41, 43-45]. Un'analisi eseguita sul database del MEDICARE americano ha mostrato come la prevalenza di sindromi geriatriche sia maggiore nei pazienti oncologici anziani rispetto a pazienti non oncologici [46]. La tabella 17 riassume le Sindromi Geriatriche maggiormente riscontrate anche in pazienti oncologici anziani.

SINDROMI GERIATRICHE	DESCRIZIONE CLINICA
Delirium	Il delirio è una sindrome mentale organica transitoria ad insorgenza acuta, caratterizzata da compromissione globale delle funzioni cognitive, ridotto livello di coscienza, anomalie dell'attenzione, aumentata o diminuita attività psicomotoria e ciclo sonno-veglia alterato
Cadute	Cambi non intenzionali e repentini della posizione, con passaggio ad un livello più basso, indipendentemente dalla causa.
Fragilità	Secondo la definizione fenotipica, è fragile chi presenta almeno 3 delle seguenti componenti: debolezza muscolare e rallentamento motorio, stanchezza, scarsa attività fisica e perdita di peso involontaria. La definizione di accumulo di deficit si basa sull'indice di fragilità (FI) calcolato usando 70 deficit riscontrabili all'esame clinico.
Vertigini	Varietà di condizioni che vanno dalla sensazione di stordimento all'instabilità. Sensazione di movimento del corpo rispetto all'ambiente o dell'ambiente rispetto al corpo, con effetti di capogiro. Può causare disturbi della visione, dell'equilibrio, disturbi al sistema vestibolare e gastrointestinale.
Incontinenza urinaria	Incapacità di controllare la minzione e la vescica. La gravità dell'incontinenza urinaria varia da perdite di urina a volte imprevedibili ad episodi di forte urgenza urinaria.
Sincope	Perdita parziale o totale di coscienza con una temporanea interruzione della consapevolezza di sé e del mondo circostante

Tab. 17. Descrizione clinica delle più comuni Sindrome Geriatriche

La definizione operativa proposta da Balducci è sicuramente la più utilizzata in oncologia geriatrica, con successive modifiche ed adattamenti proposti da altri autori. In uno studio prospettico di coorte su 763 pz sono state confrontate 4 definizioni di fragilità per valutare la loro capacità di predire la mortalità a 1 anno e i ricoveri non programmati in un arco di 6 mesi. Analisi di sottogruppo sono state eseguite per pazienti con cancro mammario, del colon retto e della prostata. La performance delle 4 definizioni era sostanzialmente identica sia per le ospedalizzazioni che per la mortalità[47]. L'Intergruppo Italiano Linfomi ha prodotto una definizione operativa di fragilità, che è di facile applicazione ed impiego nella pratica clinica. Questi dati supportano certamente lo screening per fragilità, mediante l'uso di VGM, nei soggetti di 70+ anni candidati a trattamenti aggressivi.

L'uso di indicatori di fragilità (es. stato nutrizionale, mobilità, forza, energia, attività fisica, stato dell'umore e cognitivo) consente di individuare pazienti oncologici funzionalmente dipendenti anche con scores funzionali (ADLs e IADLs) nella norma[24, 48, 49]. Pertanto è consigliabile inserire questi indicatori nella VGM del paziente oncologico. In uno studio di Hurria et al su 49 pazienti che ricevevano chemioterapia adiuvante, lo stato funzionale e la qualità di vita venivano preservati durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo il termine nonostante la tossicità da terapia[50].

Nel Cardiovascular Health Study (CHS) pazienti anziani con 3 o più indicatori di fragilità presentavano un rischio di outcome avversi (cadute, deficit della deambulazione peggioramento ADL, ospedalizzazione e mortalità a 3 anni) elevato[22, 51]. L'uso dei parametri del CHS in oncologia è sempre stato limitato dalla fattibilità nella pratica clinica, tuttavia un recente trial osservazionale di Biganzoli et al ha confrontato, in una coorte di 259 pazienti con neoplasia della mammella e tumori gastrointestinali, l'accuratezza dello screening con la VES-13 e il CHS nella diagnosi di impairments nella VGM. Il CHS ha mostrato un buona sensibilità ma una bassa specificità [52, 53].

È verosimile che la misurazione dello stato funzionale con ADL e IADL sia inadeguata (ceiling effect) e vi è la necessità di individuare marcatori di fragilità che integrino quelli già esistenti e che possano svolgere un ruolo chiave nell'individuazione di persone significativamente a rischio di complicanze in risposta al trattamento aggressivo.



<b>QUESITO 1 GRADE: E' raccomandato l'uso della VGM per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido?</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'uso della VGM dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza.
<b>Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE</b>
<p><b>Descrizione evidenze</b></p> <p>Negli ultimi due anni sono stati pubblicati tre studi randomizzati a supporto del ruolo dell'intervento geriatrico nella gestione del malato oncologico. La loro descrizione viene riportata nel dettaglio al quesito numero 2. In uno studio australiano 140 pazienti anziani con tumore solido e linfoma sono stati randomizzati a ricevere un approccio oncologico standard versus un approccio oncologico con VGM integrata. L'end point primario era una migliore qualità di vita. L'uso della VGM ha portato una migliore qualità di vita e meno ospedalizzazioni rispetto al gruppo di controllo[54]. Un altro trial randomizzato quasi analogo ha confrontato in pazienti anziani con diverse forme tumorali, un approccio geriatric oriented con G8 di screening e VGM completa vs una gestione tradizionale in pazienti anziani. L'end point primario era il tasso di completamento della terapia e tra i due gruppi non c'è stata differenza significativa[55]. La descrizione di tre trial che hanno valutato l'impatto dell'intervento geriatrico nei pazienti anziani affetti da tumore si trova nel quesito 2.</p> <p>Uno studio francese, il ESOGIAGFPC- GECP 08-02, ha randomizzato 494 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule avanzata a ricevere trattamento chemioterapico secondo un approccio oncologico standard oppure un approccio orientato in base alla valutazione geriatrica [19]. I risultati del trial hanno evidenziato un'assenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne il tasso di risposte obiettive, il tasso di controllo di malattia. I pazienti trattati secondo un'orientamento geriatrico tuttavia sviluppavano complessivamente minori tossicità di ogni grado nell'analisi totale della popolazione. Inoltre, il rapporto di pazienti trattati con chemioterapia standard e quelli trattati con sola BSC differiva significativamente tra i due gruppi con riduzione del rischio di under e overtreatment.</p> <p><b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> nonostante le limitate evidenze dirette provenienti da studi clinici randomizzati a supporto dell'utilizzo routinario della VGM nella gestione dei pazienti anziani affetti da tumori solidi, molteplici studi osservazionali hanno evidenziato come la VGM permetta di identificare problemi clinici correlati all'invecchiamento non altrimenti rilevabili con le misure standard. L'esecuzione di una VGM ha la funzione di descrivere in maniera più completa le caratteristiche dell'anziano (in particolare dell'anziano fragile), definire la prognosi, stabilire il rischio di tossicità correlato ai trattamenti oncologici. Inoltre, la VGM è il presupposto imprescindibile per l'attuazione di interventi mirati al recupero funzionale (riabilitazione/preabilitazione) oltre che alla pianificazione di terapie di supporto e palliative. In definitiva, si tratta di un intervento associato a grandi benefici potenziali, rispetto a prssochè nulle possibilità di danno. Il panel ritiene che la limitazione maggiore alla sua implementazione sia al momento la disponibilità di sufficienti risorse (di personale e organizzative) sul territorio nazionale.</p>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> sono necessari ulteriori studi randomizzati per valutare il ruolo di specifici domini della VGM in particolari contesti oncologici.
<p><b>Qualità delle Evidenze</b></p> <p>La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>MOLTO BASSA</b> per i seguenti motivi:</p> <p>Gli autori non forniscono informazioni sufficienti per escludere il rischio di selection bias. Le caratteristiche basali sono bilanciate tra i due gruppi ad eccezione di una maggiore percentuale di pazienti con ADL di 6 nel braccio VGM (89.3% vs 82.1%). Si tratta di uno studio in aperto ma la valutazione della progressione di malattia è stata effettuata da un gruppo di clinici in cieco. Tuttavia, è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias per i restanti outcome soggettivi (asthenia e treatment discontinuation for toxicity). Alto rischio di selectiveout come reporting bias per l'outcome overall survival in quanto gli autori riportano come unico risultato il p-value. I risultati degli outcome di danno sono stati considerati, in generale, imprecisi.</p>
<b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>

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

### **QUESITO 2 GRADE: È raccomandato l'intervento geriatrico nei pazienti anziani affetti da tumore solido?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'intervento geriatrico dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza.

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

#### **Descrizione evidenze**

Sono stati presi in considerazione 4 studi randomizzati. Lo studio di Li et al. ha incluso 613 pazienti dai 65 anni in su affetti da neoplasia e in procinto di iniziare trattamento chemioterapico, dopo aver eseguito la valutazione geriatrica. Di questi, 402 sono stati randomizzati a intervento geriatrico prima di iniziare il trattamento oncologico (GAIN) e 203 sono stati randomizzati SOC. L'integrazione del geriatric assessment-driven intervention (GAIN) ha ridotto le tossicità di grado 3 o maggiore nei pazienti che ricevevano chemioterapia.

Lo studio di Lund et al. ha incluso 142 pazienti affetti da neoplasia, con età maggiore di 70 anni e classificati come vulnerabili alla valutazione geriatrica, candidati a ricevere trattamenti oncologici (sia in setting adiuvante che metastatico), randomizzandone 71 a intervento specifico basato sulla VGM e 71 a SOC. L'intervento geriatrico a confronto con il braccio standard ha incrementato il numero di pazienti anziani vulnerabili che hanno completato la chemioterapia adiuvante. Lo studio di Mohile et al. ha incluso 718 pazienti di età uguale o maggiore a 70 anni, affetti da neoplasia, valutati con VGM e candidati a ricevere trattamenti oncologici. Di questi 362 sono stati randomizzati a ricevere intervento specifico geriatrico sulla base del VGM e 371 a usual care. I pazienti randomizzati a ricevere intervento geriatrico avevano minori tossicità di grado 3 o più, minori cadute e migliore revisione della polifarmacoterapia.

Lo studio di Corre et al. infine, ha incluso 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone in stadio IV, con età uguale o maggiore a 70 anni randomizzandone 243 a trattamento scelto in base alla VGM e 251 al braccio standard. I pazienti che ricevevano un trattamento sulla base dell'esito della VGM avevano una riduzione significativa delle tossicità di ogni grado e meno interruzioni di trattamenti.

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:** la letteratura mostra evidenze dirette provenienti da studi clinici randomizzati a supporto dell'utilizzo routinario dell'intervento geriatrico nella gestione dei pazienti anziani affetti da tumori solidi. Nonostante tuttavia la qualità delle prove sia moderata l'intervento geriatrico, che è l'attuazione pratica della VGM, riveste un ruolo fondamentale per gestire le problematiche età correlate con potrebbero impattare sulla riuscita dei trattamenti oncologici. Si tratta di un intervento associato a grandi benefici clinici, con nulle possibilità di danno. Il panel ritiene che la limitazione maggiore alla sua implementazione sia al momento la disponibilità di sufficienti risorse (di personale e organizzative) sul territorio nazionale.

**Implicazioni per le ricerche future:** è necessario implementare altri studi randomizzati con maggiore omogeneità di interventi per consolidare gli ottimi dati che già abbiamo.

#### **Qualità delle Evidenze**

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

Gli autori non forniscono informazioni sufficienti per escludere il rischio di performace bias. Le caratteristiche basali sono bilanciate tra i due gruppi ad eccezione di una maggiore percentuale di pazienti con ADL di 6 nel braccio VGM (89.3% vs 82.1%). Si tratta di uno studio in aperto ma la valutazione della progressione di malattia è stata effettuata da un gruppo di clinici in cieco. Tuttavia, è stato riscontrato un alto rischio di performance e detection bias per i restanti outcome soggettivi (asthenia e treatment discontinuation for toxicity). I risultati degli outcome di danno sono stati considerati, in generale, imprecisi.

**Qualità globale delle prove: MODERATA**

---

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

## **2.1 Valutare il paziente anziano: i test di screening.**

**QUESITO 3 GRADE: Il test di screening G8 dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la vulnerabilità nei pazienti anziani con cancro?**

**RACCOMANDAZIONE:**

I test di screening dovrebbero essere usati per valutare i pazienti che poi eventualmente richiedono una valutazione geriatrica completa.

Nel paziente anziano con cancro il test di screening G8 dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza per diagnosticare la vulnerabilità

Forza della raccomandazione: **FORTE A FAVORE**

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

Nella pratica clinica oncologica è diffuso l'utilizzo di versioni abbreviate delle scale normalmente in uso, al fine di ridurre i tempi della somministrazione.

In un lavoro di Ingram et al [56] l'assessment geriatrico autosomministrato, sia esso facente parte di una unità di valutazione geriatrica per pazienti ricoverati o ambulatoriali, ha dimostrato in 256 pazienti veterani di essere migliore della gestione clinica non geriatrica per quel che concerne il ritardo nel declino dello stato funzionale e mentale. L'assessment geriatrico non è stato associato a un aumento dei costi.

Roehrig et al. [57] hanno valutato retrospettivamente l'assessment dello stato funzionale con ADLs e IADLs in 327 pazienti. Dei 10 items della scala ADL, 4 identificavano il 95.3% dei pazienti con limitazioni e 2 degli 8 items della scala IADL ne identificano il 97.4%. Pertanto, gli autori consigliano come screening l'uso combinato di questi 6 items delle due scale in quanto si identifica il 98.5% dei pazienti con limitazioni funzionali.

**L'Anziano vulnerabile.** Il concetto di vulnerabilità comprende un'ampia gamma di condizioni che precedono la fragilità; l'anziano vulnerabile è ad alto rischio di patologie ad andamento peggiorativo ed è candidato ideale per interventi preventivi. Rodin e Mohile [58, 59] propongono una forma abbreviata, il Vulnerable Elders-13 Survey che, consente la rilevazione di limitazioni funzionali (Tabella 2). In uno studio pilota condotto su 50 pazienti con diagnosi di cancro della prostata, la metà aveva uno score di VES 13  $\geq$  a 3 con una sensibilità e specificità del 72.7% e dell'85.7% rispettivamente, nei confronti di deficit riscontrati alla VGM.

Luciani et al. Hanno confrontato in uno studio osservazionale prospettico di 419 pazienti con tipologia tumorale mista la VES-13 con gli items della VGM che esploravano le stesse problematiche cliniche (stato funzionale ed età principalmente) evidenziando una sensibilità del 90% e una specificità del 70% [60]. Castagneto et al hanno valutato prospetticamente su un totale di 117 pazienti anziani con tumori solidi l'entità e l'importanza del valore predittivo negativo (NPV) dello screening con la VES 13 nei confronti della cumulative illness rating scale (CIRS), activities of daily living (ADLs), instrumental activities of daily living (IADLs), and short portable mental status questionnaire (SPMSQ). Il valore di NPV era del 74.6% per la CIRS, 90.1% per le IADLs, 93.0% per le ADLs e 100% per il SPMSQ. Gli autori hanno concluso che la VES-13 aveva sufficiente accuratezza per individuare i soggetti "fit" ai quali risparmiare una VGM più complessa ed impegnativa [61].

Il G8 è un breve strumento di screening che è stato confrontato con i test di riferimento in uno studio francese di Bellera et al su una popolazione di 364 pazienti anziani non pretrattati, affetti da diverse forme di tumore solido, che dovevano ricevere un trattamento di chemioterapia di prima linea nell'ambito di uno studio clinico. Il rischio di impairments in base al test di riferimento andava dal 60 al 94%. Il valore di cut-off di 14 era quello con il migliore compromesso tra una buona sensibilità (85%) senza una significativa perdita in specificità (65%) [62]. Kenis et al in 937 pazienti con nuovo evento oncologico che richiedeva una decisione terapeutica, il G8 e il Triage Risk Screening Tool [fTRST] avevano un valore prognostico per il declino funzionale in ADLs e IADLs, e per la sopravvivenza ( $P < .001$ ). Il G8 aveva inoltre, il più alto valore prognostico per la sopravvivenza complessiva (hazard ratio per G8 negativo vs positivo, 0.38; 95% CI, 0.27 to 0.52) [63].

In considerazione della limitata specificità del G8 recentemente sono stati pubblicati studi condotti allo scopo di valutare l'utilità di eventuali integrazioni al test originario. Uno di questi in particolare, mediante una

revisione della letteratura ha confermato la possibilità di identificare più accuratamente una situazione di fragilità con l'integrazione di quattro items dell'IADL[64].

In un altro studio è stata evidenziata la validità di un test G8 modificato nel facilitare la selezione dei pazienti da avviare ad una completa VGM[65].

In particolare, rispetto al tradizionale G8 le innovazioni sono consistite nella definizione della polifarmacoterapia, da intendersi come il ricorso a sei e non a tre o più diversi farmaci al giorno, nella presenza di scompenso cardiaco o coronaropatia e nella considerazione del performance status.

Luciani et al hanno valutato in una coorte di 400 pazienti con tumori solidi il ruolo dello screening con il SOF-3 items index (Study of Osteoporotic factors). Il test ha mostrato una sensibilità e specificità dell'89% e 81% rispettivamente con un'accuratezza dell'86%. Il valore predittivo negativo (NPV) il 75%[66]. Infine, Wedding et al [67], hanno riportato retrospettivamente i dati sulle comorbidità di 536 pazienti ricoverati di cui 231 erano anziani con cancro (ECP), 172 pazienti giovani con cancro (YCP) e 133 pazienti anziani ricoverati per motivi non oncologici (EMP). Le comorbidità maggiori erano quelle vascolari e quelle di grado severo erano nel 76% degli ECP, 51% degli YCP, e 79% degli EMP. Il numero non correlava significativamente con la scelta di un trattamento palliativo. [17, 68, 69].

Nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quali la VES-13 e il G8, (Figura1-2) è quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di una valutazione completa (VGM). Il panel propone una flowchart operativa (FIGURA 1 e FIGURA 2) da poter utilizzare nella pratica clinica per gli oncologi che vogliono utilizzare strumenti di screening geriatrico, tuttavia con preferenza all'utilizzo del G8 per il più alto valore prognostico sulla sopravvivenza.

Sarebbe inoltre auspicabile che la collaborazione con il geriatra fosse raccomandata come opzione preferenziale, laddove ovviamente realizzabile, per le attività che costituiscono il patrimonio professionale dello specialista geriatra, quali la VGM, la medication review, lo screening e gestione dell'anziano fragile

Per formulare la raccomandazione, sono stati presi in considerazione tre studi per un totale di 1780 pazienti valutabili.

Lo studio più corposo in termini di casistica (Soubeyran et al, 2014) ha preso in considerazione, secondo un disegno di coorte multicentrico prospettico, ben 1674 pazienti, di cui sono stati ritenuti eleggibili 1435 casi.

Sono stati considerati eleggibili pazienti ultrasessantenni in attesa di una prima linea o entro il secondo ciclo di trattamento antitumorale in relazione ad un tumore solido o linfoma non Hodgkin.

Obiettivo primario è stato validare, comparativamente alla valutazione geriatrica multidimensionale (CGA), il G8 come strumento di screening per identificare i pazienti con diagnosi di neoplasia di età superiore ai 70 anni meritevoli di geriatric assessment.

Sono stati presi in considerazione come outcomes la sensibilità e la specificità del test che sono risultati rispettivamente del 76.5% e del 64.4%.

Un secondo studio caso-controllo (Smets Ineke HGJ, 2014), sempre prendendo come comparazione la CGA, ha valutato 108 pazienti con cancro e 290 senza patologia oncologica reclutati rispettivamente in ospedale o in altra sede dai medici di famiglia.

Sono stati selezionati pazienti di età  $\geq 70$  anni e l'obiettivo è stato confrontare con la CGA quattro test di screening, compreso il G8, per evidenziare un'eventuale fragilità.

Anche in questo caso gli outcomes presi in considerazione sono stati la sensibilità e la specificità del test.

Per quanto riguarda il G8 si è osservata una sensibilità dell'87% e del 75% rispettivamente per i pazienti con diagnosi di tumore e per i pazienti non portatori di neoplasia, mentre la specificità è stata del 68% per ambedue i gruppi.

Infine, uno studio pubblicato da Hentschel L (2016) è stato condotto su un campione decisamente più ridotto di 84 pazienti di cui 30 sono stati valutati "frail" alla CGA.

Tre strumenti di screening (Vulnerable Elders Survey o VES-13, Predictor of Toxicity o POT e G8) sono stati confrontati con la più esaustiva CGA e sono stati valutati solo la sensibilità ed il valore predittivo negativo (NPV). Per il G8 la sensibilità è stata del 38.3% ed il NPV del 76.3%.

**Implicazioni per le ricerche future:** il test G8 fornisce un utile strumento di screening per valutare lo stato

<p>funzionale del paziente anziano con cancro e rappresenta, allo stato attuale, una metodica valida, ancorché non completamente esaustiva, al fine di selezionare i pazienti ai quali risparmiare la più complessa CGA. Si resta in attesa nel prossimo futuro di conferme in tal senso sulla scorta di eventuali studi randomizzati.</p>
<p><b>Qualità delle Evidenze</b>                  La qualità delle evidenze è stata giudicata MODERATA per i seguenti motivi:                  La qualità degli studi inclusi è stata valutata attraverso la QUADAS-2 checklist: non ci sono abbastanza informazioni per capire se per l'intero campione o solo per una parte di esso sia stata effettuata una verifica con il reference standard alla diagnosi e se i risultati del test di screening siano stati interpretati in cieco. Non è possibile escludere la possibilità di una selezione nell'ambito delle casistiche prese in esame e negli studi non sono incluse informazioni sul numero di pazienti persi al follow-up.</p>
<p><b>Qualità globale delle prove: MODERATA</b></p>
<p><b>COI: il dr. Luciani è autore di una pubblicazione a cui il testo fa riferimento (ref 59)</b></p>

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

FIGURA 1: FLOW CHART OPERATIVA IN CASO DI USO DELLA VES-13

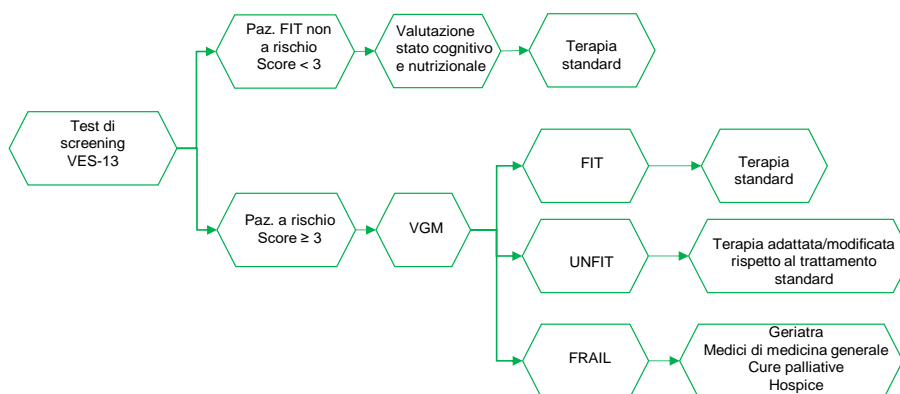
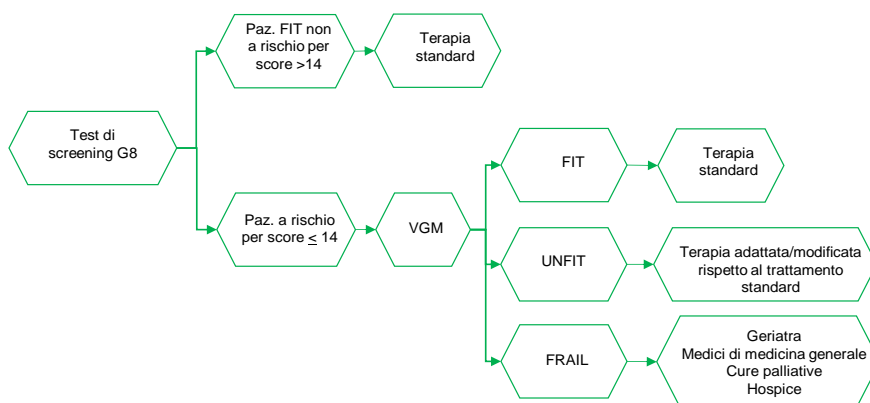


FIGURA 2: FLOW CHART OPERATIVA IN CASO DI USO DEL G8



### 3. MULTIMORBIDITÀ E POLIFARMACIA

La multimorbilità e la conseguente polifarmacia rappresentano la problematica clinica più rilevante nell'approccio al paziente anziano affetto da neoplasia.

La multimorbilità, ovvero la coesistenza di due o più malattie croniche nello stesso individuo, è associata a una mortalità più alta, a un ridotto stato funzionale, a un maggiore numero di accessi ospedalieri e ambulatoriali e ad una peggiore qualità di vita [70-72].

La frequenza della multimorbilità aumenta con l'età. Infatti nelle classi di età 55-64 anni, 65-74 ed oltre i 75 anni il numero medio di comorbilità per paziente è rispettivamente di 2.9, 3.6 e 4.2 [71].

Recentemente è stata introdotta in letteratura una distinzione tra il termine comorbilità e multimorbilità.

Il primo, tradizionalmente utilizzato in oncologia geriatrica, sta ad indicare quelle patologie croniche associate all'età avanzata, di secondaria importanza rispetto alla neoplasia ma che possono interferire con i trattamenti antitumorali e con la prognosi. Il termine multimorbilità, introdotto più recentemente, si riferisce invece ad una situazione in cui sussistono numerose patologie croniche di confrontabile severità che si



sovrappongono alla neoplasia ed analogamente a questa impattano sulla qualità di vita e l'outcome del paziente[73]. Questa terminologia sottende un approccio clinico centrato sul paziente più che sulla singola malattia e riconosce come non sia possibile affrontare le sfide terapeutiche poste dai pazienti anziani se non tenendo conto della loro complessità.

All'interno della comunità scientifica non vi è un consenso sullo strumento di valutazione raccomandato per la valutazione della multimorbidità. Nella pratica clinica, tuttavia, gli strumenti maggiormente utilizzati per l'assessment delle comorbidità sono la CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) e la scala di Charlson.

### **Esiste una documentata correlazione tra cancro e comorbidità?**

Dalla letteratura emerge un quadro poco chiaro sulla correlazione tra cancro, comorbidità, declino funzionale e mortalità, come pure una grande variabilità del metodo di misurazione del declino funzionale e delle comorbidità.

Va considerato come la multimorbidità riconosce tra le proprie cause alcuni processi biologici indicati complessivamente con il termine di “hallmarks of aging”, quali l'instabilità genomica, le modificazioni epigenetiche, l'accorciamento dei telomeri, la perdita di proteostasi, le alterazioni delle comunicazioni intercellulari, la disfunzione mitocondriale, lo stress ossidativo, l'aumento del signalling infiammatorio (“inflammaging”), la senescenza cellulare. Tutti questi processi possono di per sé favorire la tumorigenesi. D'altro canto, altri fattori di rischio riconosciuti per la multimorbidità sono rappresentati dagli stili di vita non salutari (quali fumo, ridotta attività fisica, alimentazione) e dalle condizioni socio-economiche svantaggiate, che sono notoriamente associati ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori. L'impatto della polipatologia sulla mortalità nei pazienti anziani con cancro sembra essere in larga parte mediato dall'impatto funzionale delle comorbidità[74] sebbene non possa essere dimenticato che i trattamenti oncologici possono essi stessi determinare un peggioramento della gravità di alcune comorbidità o essere essi stessi cause dell'insorgenza di nuove patologie[75]. Un ulteriore livello di complessità è rappresentato dalla possibilità che l'impatto della neoplasia sullo stato clinico del paziente venga sottostimato se si



attribuiscono alcuni disturbi esclusivamente alle comorbidità o all'età del paziente[76]. Inoltre, i soggetti con polipatologia non sono solitamente inclusi nei trials clinici. L'evidenza disponibile sembra suggerire che questi pazienti possano avere un rischio aumentato di sviluppare tossicità correlata al trattamento e minore beneficio dalla terapia [71]. Infine, va ricordato che il problema della multimorbidità è correlato alla polifarmacia; infatti pazienti con più morbosità concomitanti assumono verosimilmente più farmaci contemporaneamente[77], con il maggior rischio di interazioni farmacologiche ed effetti collaterali[78]. La multimorbidità e la fragilità sono entrambi predittivi di outcome avversi, in particolare di mortalità[79]. Sebbene le due condizioni siano entrambe frequenti in soggetti anziani, si tratta di due concetti distinti. Un recente lavoro ha documentato come la fragilità sembri essere maggiormente predittiva in termini di sopravvivenza rispetto alla multimorbidità. In particolare, l'effetto della fragilità appariva più riproducibile in coorti di pazienti con diversi tipi di tumore[80].

### **In che modo la multimorbidità influenza il trattamento oncologico e come standardizzarne la valutazione?**

La multimorbidità nel paziente anziano influenza la scelta terapeutica poiché determina complessità del quadro clinico del paziente. Da qui ne deriva l'importanza di un approccio multidisciplinare oncogeriatrico che possa tener conto del paziente nella sua complessità e si possa avvalere di strumenti oggettivi di valutazione delle multipatologie. Secondo le linee guida NCCN 2015 le comorbidità influiscono nella decisione terapeutica in 5 modi: 1) la comorbidità può modificare l'andamento della neoplasia; 2) il trattamento antineoplastico può interagire con la comorbidità impattando sullo stato funzionale del paziente o un peggioramento della comorbidità stessa; 3) il trattamento antineoplastico può essere troppo rischioso a causa del tipo e della gravità della comorbidità; 4) la comorbidità può influire sull'aspettativa di vita del paziente, indipendentemente dal cancro; 5) la comorbidità può influire sull'outcome del trattamento antineoplastico [NCCN guidelines 2015] ). Da qui ne deriva l'importanza di un approccio multidisciplinare oncogeriatrico che possa tener conto del paziente nella sua complessità e si possa avvalere di strumenti oggettivi di valutazione delle multipatologie.

La valutazione geriatrica multidimensionale consente la selezione di pazienti suscettibili di trattamenti più aggressivi. Pazienti anziani fit possono essere considerati per terapie aggressive con controllo di malattia e beneficio in OS simile ai pazienti più giovani. Però, per alcuni tipi di tumore, i pazienti anziani possono manifestare una percentuale più alta di tossicità e quindi richiedere un monitoraggio più stretto[71]. Uno studio recentemente pubblicato ha coinvolto 44.000 pazienti ultrasessantacinquenni, con diagnosi di carcinoma prostatico ad alto grado in stadio cT1-2 tra il 1991 ed il 2007 ed identificati tramite il “Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare database”. Attraverso un’analisi di regressione dei rischi competitivi è stato calcolato il beneficio in termini di riduzione della mortalità da cancro a 5 e 10 anni ottenuti con trattamenti attivi (chirurgia, radioterapia o brachiterapia) verso la sola osservazione. Ne è risultato che per i pazienti con Charlson score  $\leq 2$  un approccio terapeutico aggressivo ha prodotto una riduzione assoluta del rischio di morte per cancro a 5 anni compresa tra il 7.9% e l’11.3%, mentre nei pazienti con Charlson score 3+ il beneficio scendeva al 2.5%. Tali risultati mettono in discussione la regola in base alla quale pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni dovrebbero essere candidati alla sola osservazione, regola che probabilmente rimane valida solo per i casi di carcinoma prostatico di grado basso o intermedio[81].

Attualmente non esiste un approccio standard per la misurazione della multimorbilità[70]. Secondo le raccomandazioni dell’EORTC vi è indicazione a una valutazione basale dello stato globale di salute e dello stato funzionale con i seguenti strumenti: scala G8, scala IADL, indice di Charlson (CCI) (Charlson) e la situazione sociale[82]. L’American Geriatrics Society ha proposto un approccio alla multimorbilità che esula dalle raccomandazioni delle linee guida tradizionali, ma propone un metodo di approccio al paziente con polipatologia, che può applicarsi anche al paziente anziano oncologico[83].

Per quanto concerne l’efficacia dei trattamenti, la principale “attenzione” dell’oncologia geriatrica è rivolta a identificare la terapia più efficace con un rischio accettabile di tossicità. Sebbene il controllo di malattia rimanga l’obiettivo principale, deve essere tenuta in considerazione la variabilità dello stato di salute e dell’autonomia dei pazienti anziani. Il paziente può quindi ricevere un trattamento meno aggressivo per il timore da parte del clinico di una maggiore suscettibilità del paziente ad avere effetti collaterali, oppure

---

ricevere una terapia più aggressiva secondo i protocolli standard con aumentato rischio di tossicità. Inoltre, l'impatto della neoplasia sullo stato clinico del paziente, può essere sottostimato se si attribuiscono alcuni disturbi esclusivamente alle comorbidità o all'età del paziente[76].

Questa categoria di pazienti non è solitamente inclusa nei trials clinici. Infatti, pochi studi valutano l'outcome dei trattamenti aggressivi in pazienti anziani con comorbidità. L'evidenza disponibile sembra suggerire che questi pazienti possano avere un rischio aumentato di sviluppare tossicità correlata al trattamento e minore beneficio dalla terapia[71].

Infine, va ricordato che il problema della multimorbidità è correlato alla polifarmacia; infatti pazienti con più morbosità concomitanti assumono verosimilmente più farmaci contemporaneamente[70, 77], con il maggior rischio di interazioni farmacologiche ed effetti collaterali[78].

**QUESITO 4 GRADE: Nei pazienti anziani con cancro, una revisione della polifarmacoterapia dovrebbe essere utilizzata?**

**RACCOMANDAZIONE:** Una revisione della polifarmacoterapia dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione nella gestione del paziente anziano con cancro

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Descrizione evidenze**

Le evidenze derivano da una revisione sistematica [Rankin A et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD008165] che ha incluso 32 studi clinici, di cui 18 studi randomizzati, 10 studi con randomizzazione cluster, due studi non randomizzati e due studi con controllo prima-dopo.

In relazione agli outcomes considerati (riduzione del numero di farmaci; numero di farmaci potenzialmente inappropriati; ospedalizzazioni; mortalità; eventi avversi), non è stato possibile identificare l'impatto della revisione della polifarmacoterapia sulla riduzione del numero di farmaci e sugli eventi avversi. Non è stato possibile altresì effettuare una metanalisi circa l'impatto sulle ospedalizzazioni nei 20 studi randomizzati che riportavano il dato, in relazione a differenze nei metodi per misurare le ospedalizzazioni e l'espressione dei risultati.

Per quanto riguarda il numero di farmaci potenzialmente inappropriati, l'evidenza ricavata da 7 studi randomizzati che includono 1832 pazienti mostra nessun rilievo di farmaci potenzialmente inappropriati in assenza di revisione della polifarmacoterapia, mentre si è osservata un rischio più basso di farmaci potenzialmente inappropriati in presenza di revisione della polifarmacoterapia.

Non sono emerse invece differenze per quanto riguarda la mortalità, evidenza risultante da 3 studi randomizzati che hanno incluso in totale 2029 pazienti.

Uno studio pubblicato nel 2017 ha valutato attraverso VGM 290 anziani affetti da neoplasia prima dell'inizio delle terapie oncologiche. La polifarmacia, definita come l'assunzione quotidiana di almeno 5 farmaci, è risultata associata in modo indipendente al rischio di disabilità, ovvero di dipendenza in ADL e/o IADL, con una OR=2.32 (95%-CI: 1.01-5.41, p=0.04) [84].

Il paziente anziano oncologico, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, è particolarmente esposto al rischio d'insorgenza di reazioni avverse da interazioni farmaco/farmaco soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici (polifarmacoterapia), a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. I malati di cancro spesso ricevono chemioterapie combinate, trattamenti di supporto per gli effetti collaterali dei farmaci. Il 50% dei pazienti anziani affetti da tumore prende almeno 5 farmaci al giorno.

Inoltre, gli anziani hanno una maggiore possibilità di commettere errori nell'assunzione di farmaci e tendono spesso a sottovalutare segni e sintomi attribuendoli più all'età o alla malattia che alla terapia. Per le condizioni cliniche in cui si trovano, i pazienti anziani possono non essere in grado di riferire effetti indesiderati. È pertanto fondamentale che prima di prescrivere qualsiasi farmaco, l'oncologo esegua un'accurata anamnesi farmacologica, riportando in maniera completa i principi attivi assunti continuativamente dal paziente e la relativa posologia. Dovranno quindi essere eliminate eventuali duplicazioni e ricercate e corrette situazioni di alto rischio di interazione farmacologica, facendo riferimento a tabelle riassuntive (appendice 1).

Sono stati descritti vari criteri per definire l'uso di farmaci da evitare nella popolazione anziana, in particolare per studiare gli elementi più predittivi di un aumentato rischio. I più noti sono:

I Criteri di Mark Beers e collaboratori del 1991 [85] aggiornati nel 1997 [86] e da Fick nel 2003 [87] con dati aggiuntivi e nuovi farmaci in relazione ai dati della letteratura sull'utilizzo in pazienti anziani

I Canadian Criteria del 1997 formulati dal National Consensus Panel focalizzati sull'inappropriatezza dell'uso di alcuni farmaci dell'anziano e per pianificare interventi atti a diminuire le malattie iatrogene in questo segmento di popolazione [88]

La French Consensus Panel List del 2007 frutto di una revisione dei principali fattori da prendere in considerazione nella farmacoterapia del paziente anziano con indicazioni generali e raccomandazioni specifiche per classi di farmaci considerate più a rischio [89].

La seconda versione dei criteri STOP/START per la valutazione delle prescrizioni inappropriate o eccessive

nei pazienti anziani[90]

Come sottolineato di recente in una comunicazione AIFA[91] la American Geriatric Society (AGS) ha recentemente aggiornato i criteri di Beers. Un gruppo di 13 esperti nominato dall'AGS ha esaminato più di 6.700 studi clinici sugli oltre 20.000 articoli pubblicati dopo l'ultimo aggiornamento del 2012 e ha identificato più di 40 farmaci o classi di farmaci potenzialmente problematici, suddivisi in cinque liste. Due elenchi, che costituiscono un aggiornamento dei precedenti, forniscono il dettaglio dei farmaci potenzialmente inappropriati per la maggior parte degli adulti anziani o per soggetti con specifiche patologie; un elenco aggiuntivo comprende i principi attivi che devono essere utilizzati con molta cautela. Ad esempio, gli inibitori di pompa protonica in quanto potenzialmente associati ad un aumentato rischio di perdita di massa ossea, fratture e infezioni batteriche gravi e gli antipsicotici che dovrebbero essere evitati per i problemi comportamentali, a meno che non si sia ottenuta una modifica dei comportamenti o che l'anziano rappresenti una minaccia fisica per sé o per gli altri.

Due novità dei Beers Criteria 2015 sono un elenco specifico di combinazioni di farmaci che possono portare a interazioni pericolose e una sintesi separata con una serie di farmaci che dovrebbero essere evitati o dosati in modo diverso in persone con alterata funzionalità renale. Il gruppo di esperti ha presentato anche la prima lista che suggerisce farmaci alternativi e opzioni di trattamento non farmacologiche.

L'ASG ha ribadito che i farmaci potenzialmente inappropriati meritano una vigilanza speciale, ma non devono essere intesi come universalmente inammissibili in tutti i casi o per tutte le persone; inoltre, i criteri di Beers sono semplicemente uno strumento che serve ad orientare il regime farmacologico globale di una persona; non dovrebbero mai da soli dettare protocolli di prescrizione, né servire da giustificazione per limitare la copertura sanitaria.

Come nelle revisioni precedenti, la maggior parte dei criteri del 2015 è basata su evidenze di qualità moderata, ma è noto che gli anziani sono spesso esclusi dagli studi clinici randomizzati che producono evidenze di alta qualità. Un altro limite dei Criteri di Beers è che non sono validati e hanno validità solo a livello nazionale.

Una revisione dei Criteri di Beers, che nella maggior parte degli studi risultano modificati, condotta da Aparasu et al[92] mette in evidenza che circa un paziente su quattro (23,5%) e uno su sette (14%) ha ricevuto un farmaco inappropriato come definito nella lista dei venti farmaci di Beers, tra questi troviamo benzodiazepine a lunga emivita, il propofolone, il dipiridamolo, l'amipriptilina che risultano tra i più frequentemente prescritti.

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

A fronte dell'assenza di un diretto vantaggio nel bilancio beneficio/danno, e in assenza di differenze nei major outcomes considerati, pur con evidenza di qualità complessivamente molto bassa per indirectness, inconsistenza, imprecisione e rischio di bias, la revisione della polifarmacoterapia ha dimostrato di consentire l'individuazione di farmaci potenzialmente inappropriati. Inoltre, la revisione della polifarmacoterapia consente di operare una riconciliazione terapeutica, fattore che è stato associato a miglioramento di numerosi outcomes (polifarmacoterapia inappropriata può aumentare il rischio di cadute e fratture, condurre a decadimento cognitivo, può ridurre la qualità di vita, aumenta il rischio di potenziali interazioni farmacologiche con rischio di eventi avversi). \*

Pertanto, pur a fronte di una qualità globale delle evidenze molto bassa, legata principalmente all'eterogeneità degli studi considerati e della popolazione in studio, stante il ruolo indiretto della revisione delle polifarmacoterapia nella prevenzione di una serie di outcomes avversi che a loro volta influenzano la prognosi del paziente anziano, il panel si esprime con raccomandazione forte a favore

**Implicazioni per le ricerche future:** sono necessari futuri studi per valutare il reale impatto della revisione della polifarmacoterapia nella gestione clinica del paziente anziano affetto da cancro.

#### **Qualità delle Evidenze**

La qualità globale delle evidenze a supporto è stata valutata come **molto bassa**.

Pur trattandosi di revisione sistematica di studi randomizzati, infatti, vi è elevata inconsistenza nei risultati per

alcuni studi; altri studi possiedono limitazioni molto serie del disegno, con bias di selezione, rischio di performance bias, rischio di detection bias, rischio di attrition bias, rischio di reporting bias selettivo reporting; il numero dei farmaci potenzialmente inappropriati viene rilevato utilizzando diversi criteri in diversi studi; il metodo di rilievo delle ospedalizzazioni ed espressione dei risultati è diverso in diversi studi[93-100].

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

**In assenza di adeguata evidenza scientifica, quali accorgimenti devono essere osservati nel somministrare trattamenti oncologici a pazienti anziani?**

A fronte di non univoche linee guida e in considerazione della scarsità dei dati della letteratura è raccomandabile estrema prudenza nell'uso dei dosaggi standard nell'anziano specificatamente per farmaci con caratteristiche di seguito riportate:

- Farmaci ad alta estrazione epatica
- Farmaci ad elevato legame proteico
- Farmaci eliminati prevalentemente inalterati dal rene o i metaboliti eliminati dal rene siano ancora attivi
- Farmaci con basso indice terapeutico.

Su queste basi è quindi possibile stabilire un razionale per l'approccio alla terapia nell'anziano, così sintetizzabile:

- prescrivere il minor numero di farmaci possibile, preferendo quelli a caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche più studiate;
- utilizzare, se possibile, farmaci a breve emivita;
- iniziare con dosi basse di farmaco per poi aumentare progressivamente la posologia in rapporto alla risposta clinica; in genere occorre utilizzare dosi inferiori a quelle normalmente adottate per il giovane-adulto;
- monitorare regolarmente la risposta clinica e rivederla periodicamente;
- istruire il paziente sui potenziali effetti collaterali indotti dalla terapia e sulle altre problematiche terapeutiche maggiori nell'anziano, in modo da ottimizzarne l'aderenza.

Recentemente, Alkan et al hanno condotto uno studio osservazionale che ha coinvolto 445 pazienti oncologici di età superiore ai 65 anni finalizzato ad identificare la prevalenza di interazioni farmacologiche severe e di prescrizioni potenzialmente inappropriate, secondo i criteri di Beers.

Interazioni farmacologiche severe erano presenti nel 35,1% dei pazienti, con una prevalenza significativamente più elevata nei pazienti ricoverati rispetto a quelli ambulatoriali (47.2 % vs 28.3 %,  $p < 0.001$ ). Prescrizioni potenzialmente inappropriate sono state riscontrate nel 26.6 % dei pazienti, anche in questo caso con una prevalenza marcatamente più alta tra i pazienti ricoverati (48.4 % vs 14.2 %,  $p < 0.001$ ).

#### 4. IL CAREGIVER

L'aumento dell'attesa di vita dei pazienti ha portato ad un aumento delle disabilità e malattie croniche cui il paziente e la sua famiglia devono far fronte. Il cancro modifica l'architettura familiare soprattutto i ruoli dei singoli elementi e del caregiver, che è colui/lei che si prende cura del malato in prima persona ed è una figura integrata nella cura del paziente oncologico con dei compiti professionali ed etici importanti. I caregivers sono dei collaboratori importanti per il medico identificabili come un ampliamento del team oncologico, e che provvedono al 70-80% delle cure. Il caregiver è coinvolto in molti aspetti della cura attraverso le diverse fasi della malattia oncologica, quali la somministrazione dei farmaci, la gestione dei sintomi, l'assistenza nutrizionale e dei pasti, la supervisione dei trattamenti, il supporto emotivo, la gestione di commissioni e dei conti familiari, la coordinazione delle cure, il controllo di strumenti elettronici, la comunicazione con l'equipe medico-infermieristica.

Come descritto nel Capitolo “Assistenza psicosociale dei malattia oncologici” delle Linee Guida AIOM[101], uno dei punti più importanti della terapia di supporto in oncologia è il fornire informazioni ai pazienti e ai loro familiari/caregiver, in tutte le fasi della malattia. Un'informazione adeguata contribuisce a ridurre l'incertezza, a rafforzare nel paziente il senso di controllo, e aiuta il malato a prendere decisioni e relazioni tra caregiver e figure mediche hanno importanti implicazioni etiche e sociali[102].

La comunicazione tra caregiver e medici può essere spontanea e completa nella migliore delle ipotesi o parziale e incompleta per l'erronea convinzione da parte dei familiari di poter così proteggere il paziente.

Infatti una difficoltà risiede nelle preferenze informative del paziente e nella fase del percorso di cura.

Un punto di partenza per definire il programma di cura del paziente anziano potrebbe essere la valutazione dei bisogni del paziente; il Geriatric Assessment (GA) è talvolta indicato per definire le necessità del paziente stesso. Successivamente, un team interprofessionale può sviluppare un piano di cura basato sul GA, personalizzato sul paziente, e modificabile nel tempo in base ai cambiamenti delle esigenze del paziente. Un punto di partenza per definire il programma di cura del paziente anziano potrebbe essere la valutazione dei bisogni del paziente; il Geriatric Assessment (GA) è talvolta indicato per definire le necessità del paziente stesso. Successivamente, un team interprofessionale può sviluppare un piano di cura basato sul GA, personalizzato sul paziente, e modificabile nel tempo in base ai cambiamenti delle esigenze del paziente. Va fatto un distinguo tra il caregiver del paziente giovane e quello dell'anziano.

In confronto ai giovani adulti, i survivors anziani hanno problematiche specifiche come la polifarmacia e le comorbidità[103]

Circa il 25% dei caregivers di pazienti anziani ha un'età uguale o superiore a 65 anni, e il 5% ha più di 80 anni. Di quest'ultimo gruppo, il 34% è impegnato per circa 35 ore alla settimana nella gestione della cura del paziente, paragonabile a un lavoro a tempo pieno; inoltre i 2/3 dei caregivers anziani hanno loro stessi condizioni di salute o disabilità significative [104].

L'attività assistenziale del caregiver ha un forte impatto sulla qualità di vita del caregiver stesso, per quanto concerne la sua salute fisica, emotiva/psicologica, spirituale e sociale. La sua attività assistenziale aumenta inoltre proporzionalmente con la sua età e con essa la loro mortalità, che è significativamente maggiore rispetto ai coetanei che non hanno necessità di assistere i propri cari [105-107]. Considerando lo stress e il carico che vivono, i caregivers di pazienti anziani richiedono servizi di supporto sanitario, psicosociale, comunitario e di sollievo per prevenire conseguenze negative correlate al proprio ruolo di caregivers. Tuttavia, vi sono spesso barriere nell'ottenere questi servizi, come ad esempio, la mancanza di trasporti per accedere agli interventi, la non disponibilità di un secondo caregiver in caso di assenza[108].



Il paziente anziano è solitamente molto motivato a rimanere a domicilio nonostante la malattia e le disabilità. Inoltre, i familiari sentono la pressione di dovere provvedere alla cura del paziente a causa della scarsità dei servizi offerti dalla comunità e all'impegno economico, a tal punto che più membri della famiglia condividono il ruolo di caregiver. I familiari sono spesso coinvolti in decisioni stressanti durante il percorso di cura del paziente, incluse decisioni in merito all'invio in hospice o altri programmi di cura palliativi anche inerenti alla questione di fine vita [109].

Vi sono carichi significativi associati alla cura dei propri cari ammalati di cancro. Tuttavia la qualità di vita del caregiver è spesso trascurata. Con l'aumentare del numero di pazienti anziani con cancro, è importante valutare se l'età del paziente e la sua qualità di vita sono correlate con la qualità di vita del caregiver. In uno studio, Shahi V. ha osservato che, nonostante il paziente anziano affetto da cancro abbia un stato funzionale peggiore, i caregivers di pazienti anziani con tumore avanzato hanno una migliore qualità di vita e minori disturbi dell'umore rispetto ai caregivers di pazienti giovani; inoltre quando i pazienti hanno una buona qualità di vita, anche i caregivers hanno una buona qualità di vita [110]. La qualità di vita dei caregivers si modifica lungo il percorso della malattia, essendo più bassa quando i pazienti raggiungono la fase avanzata di palliazione. All'inizio della fase terminale di malattia, infatti, la depressione e il carico emotivo sono maggiori che in altre fasi di malattia. Quando sono i figli a fungere da caregiver essi devono bilanciare la cura dei genitori anziani, le richieste lavorative e i bisogni della propria famiglia. Conflitti familiari e sconforto dovuto alla sensazione di non riuscire a dare il meglio sono frequenti (situazione nota come "sindrome di Enea")[111-113]. Interventi di supporto ed educazione del caregiver hanno dimostrato migliorare la loro qualità di vita e il carico emotivo[114-116].

## **5. STATO NUTRIZIONALE E CACHESSIA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO**

La perdita di peso involontaria nel paziente anziano è un evento comune e riveste un ruolo importante nel condizionare la suscettibilità alle infezioni, la qualità di vita e la sopravvivenza[117]. Infatti, indipendentemente dal tumore, nel paziente anziano lo stato nutrizionale può essere compromesso a causa di molteplici fattori[118]. Lo stato cognitivo alterato, le alterazioni dello stato di coscienza, disordini

psichiatriche maggiori, possono determinare una modificazione nella qualità e nella quantità dell'apporto alimentare. Uno studio prospettico condotto su 643 pazienti anziani affetti da tumori di diverse sedi ha dimostrato come la presenza di sindrome geriatrica (ossia deficit cognitivo, depressione e cadute) sia un fattore di rischio per lo sviluppo di malnutrizione indipendentemente dalla sede del tumore e dallo stadio metastatico di malattia[45]. Nell'anziano le seguenti condizioni possono influenzare negativamente l'introito alimentare e l'assorbimento intestinale: gastrite atrofica, rallentamento dello svuotamento gastrico (con precoce senso di ripienezza postprandiale), atrofia e fibrosi del pancreas con difficoltà nei processi digestivi, alterazioni dell'alvo intestinale (disfunzioni motorie del colon). Inoltre nel paziente anziano lo sviluppo di anoressia, determinato da alterazioni del gusto e dell'olfatto, dalla depressione o da altri disordini neurologici, dalle sopracitate problematiche gastrointestinali o dalla tossicità dei trattamenti sistemici, è un'altra causa che compromette lo stato nutrizionale.

Inoltre, nel paziente anziano inoltre si osserva una perdita peculiare di massa muscolare legata all'età che prende il nome di "sarcopenia"[119], tipicamente associata ad un declino dell'attività fisica, funzionale e prestazionale del paziente. Infatti, con l'invecchiamento si verificano delle sostanziali modificazioni della composizione corporea: vi è una diminuzione della massa magra, un aumento della massa grassa, una diminuzione dell'acqua corporea, perdita della massa muscolare, di azoto, calcio e di contenuto minerale osseo. La sarcopenia può essere definita come un valore di massa muscolare inferiore di due deviazioni standard del valore corrispondente dell'adulto sano[120].

Possono essere riconosciute alcune principali cause della sarcopenia nell'anziano:

- L'inattività fisica e lo stile di vita sedentario;
- I ridotti livelli di ormoni o la diminuita risposta ad essi (ormone della crescita, androgeni, IGF-1, Deidroepiandrosterone solfato, Estrogeni, Vitamina D);
- Diminuzione della sintesi di proteine;
- Processi neurodegenerativi;
- Diminuita capacità funzionale;
- Diminuzione del metabolismo basale.

Dal punto di vista fisiopatologico vi è un'alterazione a livello delle fibre muscolari di tipo II (tipo anaerobio) compatibile con un processo di denervazione e reinnervazione secondario a un processo neuropatico cronico[119].

Nel paziente neoplastico anziano la condizione di sarcopenia legata all'età è ulteriormente aggravata dalle modificazioni metaboliche indotte dal tumore di per sé e dalle tossicità associate ai trattamenti[117]. In particolare, lo stato infiammatorio cronico associato al tumore, e caratterizzato dalla produzione di citochine proinfiammatorie, induce una serie di modificazioni del metabolismo energetico e dei singoli nutrienti (proteine, lipidi e glucidi) che portano allo sviluppo della cosiddetta cachessia neoplastica[121].

La cachessia neoplastica è definita come la perdita di peso maggiore o uguale al 5% nell'arco degli ultimi 6 mesi. In caso di sarcopenia è sufficiente una perdita di peso superiore al 2% del peso corporeo per fare diagnosi di cachessia[122]. Tale perdita di peso si associa ad una serie di segni e sintomi quali riduzione della massa muscolare con ridotta capacità funzionale, anoressia, fatigue, anemia, immunodepressione che configurano il complesso quadro della sindrome da anoressia/cachessia neoplastica[123]. Inoltre gli effetti collaterali dei trattamenti antineoplastici quali nausea, vomito, mucositi, diarrea, stipsi, possono essere implicati nella patogenesi della malnutrizione del paziente oncologico anziano. Bisogna inoltre sottolineare l'emergente evidenza di sarcopenia quale effetto collaterale dei farmaci a target molecolare, quali gli inibitori di tirosin chinasi (sunitinib, sorafenib, etc..). Tali agenti in virtù del loro meccanismo d'azione che impatta sulle vie di sintesi muscolare (AKT/mTOR, AMPK) sono associati ad una specifica condizione di perdita di massa muscolare[124].

La perdita di peso corporeo e di associata massa muscolare a causa della sarcopenia e/o della cachessia crea quindi una complessa sindrome metabolica che compromette fortemente la qualità di vita del paziente e impatta sull'efficacia e tollerabilità della specifica terapia antineoplastica[125]. Tale condizione è oggi riconosciuta come una delle cause di fragilità nel paziente anziano e concorre fortemente alla disabilità[126]. Infatti, secondo alcuni autori la presenza di almeno due delle seguenti caratteristiche nutrizionali/metaboliche/funzionali definisce una condizione di "fragilità" nel paziente anziano: perdita del

10% del peso corporeo negli ultimi 12 mesi, ridotto introito calorico, difficoltà nell'iniziare un movimento, lentezza nell'eseguire un movimento, perdita della forza di prensione, astenia[127].

Lo stato nutrizionale condiziona fortemente la prognosi del paziente oncologico anziano e la risposta ai trattamenti antineoplastici. In questo ambito, una meta-analisi sistematica della letteratura pubblicata recentemente[128] ha dimostrato come lo stato nutrizionale condizioni una peggiore prognosi in pazienti anziani sottoposti a trattamento chemioterapico. Allo stesso modo uno studio prospettico condotto su 143 pazienti affetti da carcinoma del colon retto con età superiore a 70 anni e sottoposti a chemioterapia adiuvante o chemioterapia palliativa, ha dimostrato che la condizione di malnutrizione era significativamente associata con un aumentato rischio di mortalità in pazienti sottoposti a chemioterapia ad intento palliativo[129]. Un'altro studio recente condotto su una popolazione di pazienti anziani affetti da carcinoma del colon retto in trattamento attivo o in remissione di malattia, oltre a confermare la correlazione tra malnutrizione e mortalità, ha dimostrato che almeno il 35.2% dei pazienti necessitava di un qualche intervento nutrizionale ed il 4.4% lo richiedeva con urgenza[130]. Inoltre, lo stato nutrizionale ed il rischio di malnutrizione nel paziente anziano neoplastico sono inoltre fattori indipendenti predittivi di comparsa di depressione durante il trattamento antineoplastico[131].

### **Definizione di malnutrizione nel paziente oncologico anziano**

Secondo le linee guida internazionali ESPEN [132] la presenza di o una perdita di peso involontaria >5% in sei mesi o >10% in un arco di tempo superiore ai 6 mesi o una significativamente ridotta massa corporea (BMI <20 kg/m<sup>2</sup>) o muscolare rappresenta un segno di malnutrizione e richiede la valutazione delle cause sottostanti. Più recentemente un consensus internazionalmente ha stabilito per la diagnosi di malnutrizione la presenza della combinazione di almeno un criterio cosiddetto fenotipico (ossia perdita di peso involontaria, basso MI, o ridotta massa muscolare) e un criterio eziologico (ossia ridotto introito nutrizionale/malassorbimento o coesistente severa patologia infiammatoria, quale di fatto è il cancro)[133]. Le persone anziane sono ritenute a rischio di malnutrizione se l'introito nutrizionale orale è marcatamente

ridotto (meno del 50% delle necessità per più di 3 giorni) o se fattori di rischio che possono ridurre sia l'introito dietetico che aumentare il fabbisogno energetico (quali il cancro) sono presenti.

### **Valutazione dello stato nutrizionale**

La valutazione dello stato nutrizionale nel paziente anziano oncologico deve tenere conto di diversi fattori:

1. Lo stato nutrizionale prima della malattia;
2. Istotipo e sede di neoplasia;
3. Tossicità dei trattamenti locali e sistemici

La valutazione dello stato nutrizionale deve includere i seguenti parametri: - perdita di peso, BMI, valutazione della composizione corporea, introito nutrizionale con la dieta, dosaggio dei parametri di laboratorio quali albumina e proteina C-reattiva e strumenti multidimensionali di valutazione. Alcuni di questi strumenti di screening dello stato nutrizionale, quali il “Malnutrition universal screening tool” (MUST), il “Short nutritional assessment questionnaire (SNAQ) ed il “Nutritional Risk Score” (NRS) non sono stati validati nella popolazione anziana.

Viceversa, il Mini Nutritional Assessment (MNA), anche nella sua versione ridotta (MNS-short form), ha dimostrato di essere uno strumento valido nel definire lo stato nutrizionale nel paziente anziano ed il suo impatto in termini pronostici in studi di coorte prospettici[134].

Uno studio di coorte prospettico su 131 pazienti di età superiore ai 60 anni ospedalizzati ha valutato la capacità del “Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)” di correlare con la prognosi in confronto con il MNA.

In questo studio l'indice GNRI ha dimostrato un maggiore valore prognostico nella descrizione e classificazione dello stato nutrizionale e delle complicanze associate allo stato nutrizionale oltreché una maggiore semplicità di utilizzo rispetto al MNA[135].

Considerata la complessa patogenesi della malnutrizione nel paziente oncologico anziano, la valutazione dello stato nutrizionale deve essere inclusa nell'ambito della VGM[136]. La valutazione delle modificazioni dello stato nutrizionale (in particolare, perdita di peso e riduzione dell'introito di cibo) è stata inserita anche in un test di screening di definizione del rischio geriatrico (G8) il cui valore predittivo di declino funzionale

nonché il ruolo prognostico è stato recentemente dimostrato in uno studio prospettico randomizzato condotto su 937 pazienti anziani (età superiore a 70 anni) con tumori di differenti sedi [63].

Per quanto riguarda invece la valutazione della composizione corporea e la definizione dello stato di sarcopenia e cachessia, attualmente uno dei metodi più validi è rappresentato dalla misurazione della massa muscolare tramite esame TC condotto a livello della 2° e 3° vertebra lombare, con il vantaggio che tale parametro può essere raccolto al momento della rivalutazione strumentale di routine eseguita dal paziente oncologico per la stadiazione e rivalutazione dello stato di malattia [137].

#### **Quesito 5: È indicato un trattamento della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano?**

Dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 9 records sono stati recuperati in full-text e inclusi. I supplementi nutrizionali orali sono prodotti ad alto contenuto energetico e proteico sviluppati per aumentare l'introito dietetico orale quando questo è insufficiente per soddisfare le richieste nutrizionali giornaliere. In una post hoc analisi di un trial randomizzato dove venivano arruolati 341 pazienti anziani con tumore solido o linfoma che ricevevano chemioterapia a rischio di malnutrizione, l'intervento dietetico non ha migliorato gli outcomes principali e cioè la fatigue e lo stato funzionale vs una gestione tradizionale[138].

Almeno due metanalisi della letteratura dimostrano che in pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili l'uso di supplementi nutrizionali per os possa migliorare l'introito energetico, proteico e di micronutrienti e il peso corporeo e in alcuni casi la mortalità. Tali evidenze derivano da alcuni studi di fase III randomizzati condotti specificatamente su una vasta popolazione di pazienti anziani e da metanalisi della letteratura [139-142] (**Livello di evidenza 1+**). In alcune metanalisi includenti pazienti anziani soprattutto ospedalizzati è stata evidenziata anche una riduzione della mortalità nei pazienti, in particolare in quelli malnutriti, che assumevano supplementi nutrizionali orali rispetto a coloro che non li assumevano [143]. Dal punto di vista della supplementazione proteica e aminoacidica, la "International Cachexia Society" e le linee guida ESPEN raccomandano per le persone anziane una ingestione giornaliera di 1-1,5 grammi di proteine/kg [144, 145]. Bisogna a questo proposito sottolineare che gli aminoacidi essenziali costituiscono lo stimolo primario per la sintesi proteica e, insieme all'esercizio fisico, sono capaci

di aumentare la quantità netta di sintesi proteica muscolare anche nel paziente anziano[146]. In uno studio a lungo termine in una popolazione di pazienti anziani sarcopenici la somministrazione di 8 grammi/die di aminoacidi essenziali per 18 mesi ha aumentato la massa muscolare, ridotto i livelli di infiammazione e migliorato la sensibilità insulinica[147]. Naturalmente, la dose di aminoacidi somministrata deve tenere in considerazione le policomorbidità del paziente oncologico anziano e la funzionalità renale.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
<b>D</b>	Nei pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili, l'utilizzo di supplementi nutrizionali per os è raccomandato al fine di migliorare l'introito energetico/proteico e lo stato nutrizionale [128-131]	<b>Forte a favore</b>
<b>A</b>	I supplementi nutrizionali orali (proteico/calorici a base di aminoacidi e/o vitamine) dovrebbero essere usati nei pazienti anziani oncologici in caso di malnutrizione [130, 132, 135, 136, 138]	<b>Forte a favore</b>

Viceversa, non vi sono attualmente studi clinici randomizzati controllati diretti sulla popolazione anziana che dimostrino l'efficacia del supporto nutrizionale enterale e parenterale sull'aumento della massa magra, sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	La nutrizione entrale e la nutrizione parenterale dovrebbero essere prese in considerazione solo nei casi che non hanno una breve aspettativa di vita e la cui cachessia è secondaria a cause di ostruzione od ostacolo nel tratto digestivo.	<b>Condizionata a favore</b>

\*Opinione espressa dal panel

**Quesito 6: È indicato un trattamento farmacologico della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano?**

Dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Il primo è uno studio di fase II multicentrico randomizzato a due bracci che ha incluso 38 pazienti con cancro del polmone avanzato e che valutava l'impatto sulla cachessia della somministrazione di beta idrossi

butirrato. Nessun beneficio è stato dimostrato nel braccio interventistico vs quello standard[148]. Il secondo è un trial di fase III che ha confrontato nei pazienti con cancro avanzato e anoressia (NRS score  $\leq 4$ ) il megesterolo acetato vs desametasone vs placebo. A una settimana (end point primario) nessuna differenza statisticamente significativa si è verificata in termini di risposte e di miglioramento della qualità della vita[149]

Per quanto riguarda la terapia farmacologica della cachessia, attualmente sono molto poche le esperienze specificatamente condotte nella popolazione anziana.

Una metanalisi pubblicata nel 2013 ha valutato che almeno 23 studi hanno testato l'efficacia del megestrolo acetato in pazienti oncologici con tumori di differenti sedi (tumori del polmone, pancreas e tratto gastroenterico, testa-collo, tumori ginecologici e altri). Gli studi hanno dimostrato che l'utilizzo del progestinico nella popolazione oncologica generale induce un aumento significativo del peso corporeo (tre studi), dell'appetito (quattro studi), e miglioramento della qualità della vita (due studi inclusi)[150]. Uno studio randomizzato, doppio-cieco, versus placebo, condotto specificatamente su una popolazione di pazienti anziani con cachessia da differenti cause, incluso il cancro, non ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di aumento di peso, appetito e qualità di vita nei pazienti trattati con megestrolo acetato rispetto a quelli trattati con placebo [151, 152] (**Livello di evidenza 1++**).

E' da sottolineare che è stata documentata la possibilità di aumento di mortalità, in virtù in particolare dell'aumento rischio tromboembolico, in pazienti geriatrici ospedalizzati e/o allettati con perdita di peso associata a patologia neoplastica in trattamento con megestrolo acetato [42].

Stessa cautela deve essere utilizzata per i cortisonici che si sono dimostrati efficaci nell'indurre aumento di peso, appetito e miglioramento del senso di benessere, ma che, se somministrati per lunghi periodi, potrebbero comportare una maggiore incidenza di effetti indesiderati nella popolazione di anziani "fragili"[153].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	I progestinici di sintesi potrebbero essere usati nel trattamento della cachessia geriatrica, valutando per ogni	<b>Condizionata a favore</b>



singolo caso il rapporto rischio/beneficio [137-139, 148]
---

Altri studi hanno valutato l'uso di altri farmaci quali grelina e agenti anabolizzanti[154]. In particolare un analogo della grelina, l'anamorelin, in due studi randomizzati in doppio cieco che hanno arruolato una popolazione totale di quasi mille pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato, ha determinato un aumento della massa magra rispetto al sa, non è stata registrata una differenza significativa tra i bracci di trattamento per quanto riguarda l'altro endpoint primario dello studio, ossia la variazione di forza muscolare misurata con il dinamometro[155]. Il vantaggio in termini di peso corporeo e di miglioramento dei sintomi di anoressia e cachessia è stato significativamente favorevole per il braccio con anamorelin anche nella popolazione specifica dei pazienti anziani (età >65 anni)[156].

Inoltre, Garcia e coll. hanno pubblicato i risultati di un'analisi integrata di due studi di fase 2 randomizzati versus placebo, in doppio cieco dimostrando un beneficio in termini di miglioramento di massa magra nei pazienti trattati con anamorelin rispetto al placebo[157].

Per quanto riguarda invece l'uso di agenti anabolizzanti, Dobs e coll. hanno condotto uno studio randomizzato, doppio cieco versus placebo in una popolazione di 159 pazienti neoplastici con cachessia, dimostrando un aumento significativo della massa magra nel braccio con enobosarm, un modulatore selettivo del recettore per gli androgeni. Il trattamento sperimentale è stato inoltre ben tollerato[158].

Alcuni studi pur dimostrando un aumento significativo della massa magra, in alcuni casi hanno riportato anche un' aumentata incidenza di effetti collaterali nei pazienti anziani. Al fine di ridurre le tossicità nella terapia farmacologica del paziente anziano devono essere tenuti in considerazione: l'eventuale presenza di comorbidità, le insufficienze di organi o apparati, il performance status e la prognosi, la polifarmacoterapia ovvero la presenza di medicinali simultanei che possono aumentare il rischio di interazioni fra farmaci e di conseguenti reazioni indesiderate (tossicità, mancanza di efficacia)[154].

Inoltre, nel paziente anziano così come nell'adulto le linee guida sottolineano come una volta che si instaura il processo cachettico severo (cachessia refrattaria) ogni intervento di tipo nutrizionale e farmacologico non sembra modificare in maniera significativa lo stato del paziente e la sua sopravvivenza. La possibilità di

intervenire precocemente modificando eventuali deficit nutrizionali o rallentando il processo di sarcopenia potrebbe essere in grado di modificare la storia naturale della cachessia nel paziente anziano.

**Limiti:** L'analisi sistematica della letteratura non ha identificato al momento trials clinici randomizzati di qualità elevata (ma solo studi di bassa qualità e con alto rischio di bias) sull'efficacia dell'esercizio clinico in associazione al supporto nutrizionale in pazienti anziani oncologici malnutriti o a rischio di malnutrizione[159, 160].

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante il basso livello delle evidenze (Livello di evidenza 1-) nelle persone anziane oncologiche con malnutrizione o a rischio di malnutrizione dovrebbe essere raccomandato lo svolgimento di attività fisica in aggiunta al supporto nutrizionale, dal momento che il muscolo è ancora capace di rispondere allo stimolo anabolico, specialmente in associazione a supplementazione adeguata, e pertanto l'esercizio può aiutare a contrastare il declino della funzione e forza muscolare. Naturalmente, l'attività fisica deve essere personalizzata e prima di intraprenderla devono essere valutate eventuali controindicazioni[161]

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
*	Nei pazienti anziani malnutriti o a rischio di malnutrizione o fragili, l'esercizio fisico in associazione ad un'adeguata supplementazione nutrizionale potrebbe migliorare la massa muscolare e la capacità funzionale	<b>Condizionata a favore</b>

\*Opinione espressa dal panel

## 6. VALUTARE IL PAZIENTE ANZIANO: IL RISK ASSESSMENT NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A CHEMIOTERAPIA

**Quesito 7:** *La valutazione geriatrica è raccomandabile per predire la tossicità da chemioterapia nel paziente anziano?*

Dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 6 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Gli obiettivi principali del trattamento oncologico nel paziente fragile/vulnerabile sono il controllo dei sintomi, la risposta o stabilità alla terapia con tossicità minime/accettabili, il miglioramento o il mantenimento della qualità di vita. I pazienti, definibili "fit" secondo i criteri della VGM, possono tollerare

una terapia standard anche con finalità di guarigione (dipendente ovviamente dal tipo e stadio di neoplasia); pazienti cosiddetti fragili sono candidati alla sola terapia palliativa o a schemi di trattamento adeguatamente ridimensionati allo scopo di ridurre il rischio di sviluppare tossicità. Tutti i pazienti definiti non fit e non fragili, spesso definiti “vulnerabili”, richiedono un trattamento personalizzato, con schemi di terapia che prevedono farmaci con profilo di tossicità migliore e dosaggio spesso adeguato alle condizioni generali del paziente (Tabella 18 e Tabella19).

Alcuni studi hanno valutato la capacità di alcuni elementi clinico-laboratoristici di orientare il percorso terapeutico stratificando il paziente per classi di rischio. Due studi americani hanno individuato due score di rischio per i pazienti anziani sottoposti a chemioterapia.

Nel primo studio sono stati valutati 500 pazienti con 65 anni e più affetti da diversi tipi di tumori e trattati con diversi regimi chemioterapici. È stato sviluppato uno schema di stratificazione del rischio per la tossicità di grado 3-5 da chemioterapia. Sono stati identificati 7 fattori di rischio indipendenti (età > 73 aa, tipo di cancro, dose standard, polichemioterapia, cadute negli ultimi sei mesi, disabilità alle IADL e diminuzione dell'attività sociale). In base a questi fattori la scala, che va da 1 a 7, predice il rischio di grave tossicità correlata alla chemioterapia dal 23% al 100% [162].

Nel secondo studio in 562 pazienti con diverse forme tumorali, è stato valutato il rischio individuale di grave tossicità da chemioterapia (tossicità ematologiche di grado 4 o tossicità non-ematologica di grado 3-4 secondo il Common Toxicity Criteria v. 3.0.). Sono state analizzate numerose variabili cliniche (età, sesso, BMI, pressione diastolica, stadio del cancro, comorbidità (CIRS-G), polifarmacoterapia, emocromo, test epatici, LDH, clearance della creatinina, albumina, stato di salute auto-valutata, ECOG PS, IADL, GDS, MMSE, valutazione nutrizionale (MNA), invasione del midollo, chemioterapia precedente, e la risposta del tumore). La tossicità attesa da chemioterapia (chemotox) è stata corretta utilizzando il MAX2 score [163]; è stato quindi determinato l'indice di rischio, il CRASH score. Usando il CRASH score, LDH, pressione diastolica, e chemotox risultavano le migliori variabili predittive di tossicità ematologica severa. ECOG-PS, Mini-Mental Status, Mini Nutritional Assessment and chemotox si sono dimostrate le migliori variabili

predittive di tossicità non ematologica severa. Il CRASH score identifica 4 categorie (0-3, 4-6, 7-9, >9) di pazienti con rischio variabile di tossicità da 61% al 100% [164].

Uno studio multicentrico francese ha arruolato 348 pazienti affetti da diverse forme tumorali, chemo-naive che sono stati sottoposti ad una valutazione geriatrica abbreviata prima di ricevere una prima linea di chemioterapia. L'end point principale dello studio era la ricerca di fattori predittivi della mortalità precoce (<6 mesi). La malattia avanzata (odds ratio [OR], 3.9; 95% CI, [1.58 to 9.73]), un basso MNA score (OR 2.77; 95% CI, [1.24 – 6.18]), sesso maschile (OR, 2.40; 95% CI, [1.2 – 4.82]), e un lungo GUG (get up and go test) (OR, 2.55; 95% CI, [1.32 – 4.94] erano fattori associati a maggiore rischio di mortalità precoce [165] (**Livello di evidenza 2+**).

Una pooled analysis di quattro studi, tre osservazionali e un randomizzato in doppio cieco, ha mostrato come i pazienti anziani affetti da diversi tipi di tumori solidi, valutati dalla VES-13 avevano un rischio di 2.39 (1.59–3.60) volte aumentato di sviluppare tossicità ematologica di grado 3/4 ( $p < 0.0001$ ) e di 1.70 (1.06–2.71) ( $p 0.027$ ) volte di avere tossicità non ematologica di grado 3/4 se il loro score basale era superiore a 3 [166].

Un recente studio francese, il ESOGIAGFPC- GECF 08-02, ha randomizzato 494 pazienti anziani affetti da neoplasia del polmone non a piccole cellule avanzata a ricevere trattamento chemioterapico secondo un approccio oncologico standard oppure un approccio orientato in base alla valutazione geriatrica [19]. I risultati del trial hanno evidenziato un'assenza di differenze significative tra i due gruppi per quanto concerne il tasso di risposte obiettive, il tasso di controllo di malattia. I pazienti trattati secondo un'orientamento geriatrico tuttavia sviluppavano complessivamente minori tossicità di ogni grado. Inoltre, il rapporto di pazienti trattati con chemioterapia standard e quelli trattati con sola BSC differivano significativamente tra i due gruppi con riduzione del rischio di under e overtreatment.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
C	La valutazione geriatrica dovrebbe essere usata con cautela nei pazienti anziani per predire la tossicità da	<b>Condizionata a favore</b>

chemioterapia [19, 149-153]		
Stadi	Descrizione	Trattamento
Primo	Non limitazioni nelle normali attività. Non significative comorbidità.	Terapia standard con adeguata terapia di supporto
Intermedio (Vulnerabile)	Punteggio 3 o maggiore al VES-13 Punteggio 14 o minore al G8 Dipendente in due o più IADL Comorbidità di grado moderato	Terapia come primo stadio dopo riabilitazione. Altrimenti, precauzionalmente iniziare con terapia a dosaggio ridotto Adeguato Caregiver.
Secondario (Fragile)	Definito da una o più caratteristiche seguenti: - ADL dipendente - Una o più Sindromi Geriatriche Altra definizione – almeno tre delle seguenti: - Perdita di peso corporeo 100/o nell'ultimo anno - Astenia - Movimenti lenti - Difficoltà a iniziare i movimenti	Condizione irreversibile. La sola finalità del trattamento è il controllo dei sintomi e il mantenere un adeguato stato funzionale. Terapia palliativa che può comprendere l'uso di una chemioterapia a basso dosaggio con terapia di supporto.
Breve spettanza di vita	Aspettativa di vita inferiore ai 3 mesi. Assenza di riserve funzionali.	Solo terapia palliativa.

Tab. 18: Valutazione Geriatrica Multidimensionale e strategie di trattamento

Aspettativa di vita	Il tumore compromette la sopravvivenza e la QoL.		- Palliazione - Osservazione
	Il tumore non compromette sopravvivenza e la QoL.	Pz Frail	- Palliazione
		Riabilitazione	- Riduzione di dose - Caregiver
		Pz Vulnerabile	
		No riabilitazione	- Terapia standard
	Pz Fit	- Terapia standard	

Tab.19: Algoritmo di trattamento del paziente anziano con tumore

## 7. FARMACOLOGIA CLINICA DEGLI ANTITUMORALI NEL PAZIENTE ANZIANO

L'uso razionale di un farmaco prevede la conoscenza di alcune informazioni fondamentali in numerosi ambiti:

- Le dosi tollerate e la via di somministrazione più appropriata
- I rischi di tossicità ed il relativo decorso clinico
- Le vie principali di eliminazione e le regole di un eventuale aggiustamento di dose in caso di disfunzione di organi escretori
- le principali interazioni tra farmaci della stessa classe o di classi diverse.

Il ridotto rapporto tra la dose efficace e la dose tossica (indice terapeutico) che caratterizza i farmaci antineoplastici, e le modificazioni età correlate dei sistemi d'organo, rendono cruciale conoscere il comportamento cinetico, ovvero i meccanismi di assorbimento del farmaco, il legame alle proteine, la distribuzione, la degradazione metabolica (in metaboliti attivi o inattivi) e l'escrezione che determinano il livello effettivo nei liquidi organici e nei tessuti, tabella 20 [167].

PARAMETRI	MODIFICAZIONI	MECCANISMI FISIOPATOLOGICI
Assorbimento gastrointestinale	Diminuito	Diminuita superficie mucosa Diminuita circolazione splancnica Diminuita motilità gastrica Diminuita secrezione enzimatica
Volume di distribuzione (VD)	Aumentato per farmaci liposolubili Diminuito per farmaci idrosolubili	Diminuito contenuto idrico Aumentato contenuto adiposo Ridotta circolazione di proteine plasmatiche Ridotta concentrazione emoglobinica
Metabolismo epatico	Diminuita attivazione e disattivazione di farmaci (fase I)	Ridotta concentrazione di enzimi correlati al sistema citocromo P450 Interazione farmacologica Diminuita circolazione epatica
Escrezione renale	Diminuita	Riduzione del filtrato glomerulare

**Tabella 20:** Variazione dei parametri farmacocinetici nel paziente oncologico anziano.

Nella Tabella 21 sono passati in rassegna alcuni farmaci antitumorali la cui farmacologia clinica è largamente condizionata nel paziente oncologico anziano in relazione alle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche della senescenza [168-188].

FARMACO	MODIFICAZIONI FARMACOCINETICHE LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO	CONSEGUENZE CLINICHE	REF
<b>Paclitaxel</b>	Diminuzione della clearance del paclitaxel sia libero che totale ed aumento dell'AUC.	Aumento della tossicità $G \geq 3$ . Maggiore rischio di neutropenia a parità di dose.	Lichtman et al[189]Smorenburg et al[185]
<b>Docetaxel</b>	Diminuzione della clearance del 7% oltre i 70 anni).	Maggiore rischio di neutropenia a parità di dose.	Bruno et al[170] Minami et al[183]
<b>Vinorelbina</b>	Diminuzione della clearance	Maggiore rischio di tossicità	Gauvin et al[174]

FARMACO	MODIFICAZIONI FARMACOCINETICHE LEGATE ALL'INVECCHIAMENTO	CONSEGUENZE CLINICHE	REF
	dell'vinorelbina con conseguente aumento della AUC.	ematologica.	
<b>Capecitabina</b>	A causa della riduzione della massa magra le formule di Cockcroft-Gault può sovrastimare la clearance della creatinina, che dunque dovrebbe essere corretta per età o misurata sulle urine delle 24 ore.	Rischio di sovradosaggio se la dose non viene adattata alla corretta clearance della creatinina.	[128]
<b>Metotrexate</b>	Clearance della quota libera e totale del methotrexate inversamente proporzionale all'età.	Maggiore rischio di tossicità.	Bressolle et al[169]
<b>Oxaliplatino</b>	La clearance è correlata con la velocità di filtrazione glomerulare.	Nessun rischio se viene monitorata la funzionalità renale.	Dees[172], Graham et al[175]
<b>Etoposide</b>	Aumento della quota libera per calo delle proteine plasmatiche, riduzione della clearance renale.	Valutare le proteine totali e correggere la clearance della creatinina per età o misurarla sulle urine delle 24 ore Considerare un maggiore rischio di tossicità ematologica a parità di dose rispetto ai giovani.	Toffoli[188], Miller[182], Ando et al[168]
<b>Doxorubicina</b>	Lieve diminuzione della total body clearance. Modesta correlazione tra età e volume di distribuzione.	Diminuzione età-correlata della conta dei neutrofili al nadir.	Li et al[179] Dees et al[172]

Tab.21 – Studi di farmacocinetica degli antitumorali e schedule di trattamento nel paziente oncologico anziano. (IV somministrazione endovenosa, IM somministrazione intramuscolare, PK farmacocinetica, C max concentrazione massima plasmatica)

Se da un lato appare necessario trattare i pazienti anziani con tutti i farmaci a disposizione, è altrettanto importante ridurre gli effetti collaterali delle terapie avvalendosi di linee guida per l'adattamento della dose anche se talvolta gli effetti tossici di un farmaco sono di valutazione clinica dubbia o anche simili alla malattia stessa. tabella 22 [190-196].

<b>Ematologia</b>	Aumentata tossicità midollare secondaria a ridotta cellularità midollare Diminuita risposta ai fattori di crescita di crescita midollare
<b>Gastroenterica</b>	Aumentato rischio di mucosità Diminuita tolleranza agli effetti della disidratazione e malnutrizione
<b>Cardiovascolare</b>	Aumentato rischio (3x) di cardiopatia da antracicline
<b>Sistema Nervoso Centrale</b>	Rischio in generale: fisiologico impoverimento di cellule neuronali Rischio in particolare: pregresse lesioni aterosclerotiche/degenerative

<b>Sistema Nervoso Periferico</b>	Tossicità degli alcaloidi (in particolare: vincristina) e del cisplatino Patologie concomitanti
<b>Respiratoria</b>	Rischio di polmonite interstiziale con fibrosi polmonare da methotrexate e bleomicina

Tab.22 – La tossicità da farmaci antitumorali nel paziente anziano

Vi sono almeno tre principi a cui attenersi nell'adattamento della dose del farmaco antitumorale in presenza o per prevenire eventuali tossicità, ovvero:

1. il monitoraggio plasmatico del farmaco e/o dei suoi metaboliti attivi;
2. l'adattamento della dose in relazione alla funzionalità degli apparati emuntori;
3. la riduzione della dose in relazione al grado di tossicità sviluppata in corso di trattamento e/o riciclo, obiettivabile sia clinicamente che con parametri di laboratorio, Tabelle, 23- 25 [197, 198].

Funzionalità epatica	Trombotest(%)	AST (U/l)	Albuminemia(g/l)	Bilirubina(mg/dl)	Dose farmaco(%)
Buona	> 40	< 51	> 34	< 1.2	100
Discreta	25% - 39	51 – 200	28 – 34	1.2 – 3.0	50-75
Scarsa	< 25	> 200	> 28	> 3.0	25-50

Tab. 23 – Criteri di valutazione della funzionalità epatica e dosi consigliate nel trattamento conAntraciline

L'adattamento della dose in relazione alla **funzionalità degli apparati emuntori** è essenziale per compensare il declino della funzione di escrezione associata all'età e per minimizzare gli effetti tossici dei farmaci antitumorali.

Farmaci antitumorali a **prevalente escrezione renale** possono risultare particolarmente tossici in caso di riduzione del filtrato glomerulare, condizione relativamente comune nell'anziano. Eventuali modificazioni delle dosi, anche iniziali, del farmaco antitumorale devono essere correlate al filtrato glomerulare del soggetto secondo apposite formule (es Cockcroft-Gault per la stima della clearance della creatinina o la formula di Kintzel-Dorr); le dosi successive, tuttavia, vanno modulate in relazione all'andamento della funzionalità renale e l'eventuale comparsa di complicanze.

Le dosi di farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare o inattivazione epatica dovrebbero essere adeguatamente adattate ai parametri di funzionalità epatica (Tab 25). Prendendo come esempio una classe



omogenea di antitumorali prevalentemente eliminati per via epatica quali le antracicline, in presenza di alterazioni della funzionalità epatica le dosi potranno essere ridotte fino al 25% della dose standard.

Per antitumorali quali le epipodofillotossine e la Mitomicina C che mostrano una escrezione mista epatica e renale la riduzione del filtrato glomerulare non altera, se non vi è ostruzione biliare, l'escrezione per un meccanismo di tipo compensatorio.

Per ultimo, un criterio legato all'osservazione corrente in corso di trattamento chemioterapico, non solo nell'anziano, è lo **sviluppo di tossicità obiettivabili** sia clinicamente che con parametri di laboratorio. I sintomi e le tossicità, definiti dalla scala OMS e da vari gruppi cooperativi quali l'ECOG e lo SWOG, con vari gradi da G1 a G4, rappresentano un utile strumento per determinare l'entità degli effetti collaterali e, di conseguenza, la strategia clinica.

Nel caso di neuropatie indotte da antitumorali, è preferibile attuare una prevenzione alla comparsa delle prime manifestazioni cliniche (para-ipoestesia) consistente nell'adattamento della dose o nella sospensione temporanea o permanente e, in alcuni casi, nella sostituzione di un analogo meno tossico (carboplatino anziché cisplatino, docetaxel anziché paclitaxel).

Antitumorale	Cr Cl (mL/min)	Riduzione di dose
Daunorubicina[199]	Creatinina > 265 µmol/L	50%
Epirubicina[200]	Sono necessarie dosi iniziali più basse a giudizio clinico se creatinina sierica è > 440µmol/L	
Idarubicina[201, 202]	≥ 50	100%
	10-50	75%
	< 10	50%
Ciclofosfamide[203]	≥10	100%
	<10	75%
Citarabina[204, 205]	>60	100%
	46-60	60%
	31-45	50%
	<30	Sospendere
Gemcitabina[206]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
6-Mercaptopurina[207]	50-80	<u>Intervalli di dose (h)</u> 24-36
	10-50	48

Antitumorale	Cr Cl (mL/min)	Riduzione di dose
Mitomicina C[208, 209]	≥10	100%
	<10	75%
Procarbazina[210]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
6- Tioguanina[211, 212]	Non sono riportati criteri di riduzione di dose, utile comunque cautela in caso di insufficienza renale	
Capecitabina[213-215]	50-80	100%
	30-50	75%
	<30	Sospendere
Acido Zoledronico[216]	>60	4,0 mg
	50-60	3,5 mg
	40-49	3,3 mg
	30-39	3,0 mg

Tab. 24 – Adattamento della dose (in %) di alcuni farmaci antitumorali escreti per via renale in caso di insufficienza renale

	% di farmaco escreto nelle urine	% di farmaco escreto nella bile	Fosfatasi alcalina	AST/ALT	Bilirubina (µmol/L)	Dose		
<b>Doxorubicina[217]</b>	< 10 (3-10)	40-50		2-3 x ULN	-	75%		
				> 3 x ULN	20-51	50%		
				-	51-85	25%		
				-	> 85	Omettere		
<b>Doxorubicina liposomiale pegilata[218]</b>	5,5%					Carcinoma ovaricoo mammario	Sarcoma di Kaposi	
						<21	100%	100%
						21-51	75%	50%
						>51	50%	25%
<b>Epirubicina[200]</b>	<10 (9-10% entro le 48 h; 20-27% entro 4 giorni)	40		2-4 x ULN	21-51	50%		
				>4 x ULN	> 51	25%		
				Controindicato nell'insufficienza epatica severa				
<b>Daunorubicina[199]</b>	14-25	40		-	26-51	75%		
				-	52-85	50%		
				-	>85	Non raccomandato		
<b>Idarubicina[201]</b>	<10	17		AST 60 – 180 IU/L or	40-86	50%		
				-	>86	Omettere		
<b>Mitoxantrone[219, 220]</b>	<10 (6-11)	25		Controindicato nell'insufficienza epatica severa				
<b>Paclitaxel[221]</b>	14	71		<10 x ULN and	≤1,25 x ULN	175 mg/m <sup>2</sup>		
				<10 x ULN and	1,26-2 x ULN	135 mg/m <sup>2</sup>		
				<10 x ULN and	2,01-5 x ULN	90 mg/m <sup>2</sup>		
				≥10 x ULN or	>5 x ULN	Non raccomandato		
<b>Abraxane®[222, 223]</b>	4	20		<10 x ULN and	≤1,25 x ULN	260 mg/m <sup>2</sup> (100%)		
				<10 x ULN and	1,26-2 x ULN	ridurre a 200 mg/m <sup>2</sup>		
				<10 x ULN and	2,01-5 x ULN	ridurre a 130 mg/m <sup>2</sup>		
				>10 x ULN or	>5 x ULN	Non raccomandato		
<b>Docetaxel[224, 225] (3weeks)</b>	5-6	80		<2,5 x ULN and	< 1,5 x ULN	100 mg/m <sup>2</sup>		
				2,5-6 x ULN and	1,5-3,5 x ULN	75 mg/m <sup>2</sup>		
				>6 x ULN e	>3,5 x ULN or	>ULN	omettere	
<b>Vincristina[226]</b>	10-20	80			<25	100%		
					26-50	50%		

					>50	25%
Antitumorale	% di farmaco escreto nelle urine	% di farmaco escreto nella bile	Fosfatasi alcalina	AST/ALT	Bilirubina (µmol/L)	Dose
Vinblastina[227]	<1	95			25-50	50%
					>50	25%
Vinorelbina[228]	18	46			<35	100%
					36-50	50%
					>50	25%
Clorambucile[229]	<1	/	Dovrebbe essere considerata una riduzione di dose nell'insufficienza epatica			
Ciclofosfamida[230]	5-25	31-66	Non è richiesto un aggiustamento di dose sulla base della funzionalità epatica			
Citarabina[205, 231, 232]	11	/	Ridurre la dose del 50% in caso di bilirubinemia totale >34 µmol/L ed aumentare la dose ai cicli successivi se ben tollerata			
5-Fluorouracile[233-237]	<10	/		AST >180 U/L OR	>85 micromol/L	Omettere
Gemcitabina[206]	92-98	/			> 27 micromol/L	Partire con dose di 800 mg/m <sup>2</sup>
6-Mercaptopurina[238]	7-40	/	Dovrebbe essere considerata una riduzione di dose nell'insufficienza epatica			
Procarbazina[234, 239-241]	25-70	Minima		AST/GGT >5ULN OR	>25 µmol/L	Omettere fino a normalizzazione della funzionalità epatica
				ALT or AST 1.6-6 ULN	>85 micromol/	
6-Tioguanina[211, 212]	54 (5h) 75 (24h)	Non riportato	Pur in mancanza di linee guida specifiche, dovrebbe essere considerata una riduzione di dose in caso di insufficienza epatica			

Tab.25- Farmaci antitumorali a prevalente escrezione biliare ea prevalente inattivazione epatica ed extraepatica (<20% del farmaco escreto nelle urine e <20% di farmaco escreto nelle urine come metabolita attivo).

Uso degli antitumorali nel paziente anziano: scelta del farmaco, della dose e farmacovigilanza

La conoscenza sulla farmacologia antitumorale è molto limitata dopo l'età di 75 anni e praticamente inesistente dopo gli 80 anni [242, 243]. Anche se le evidenze disponibili sono limitate vi sono una serie di indicazioni per la pratica clinica condivise dalla comunità scientifica che riportiamo di seguito:

#### Indicazioni per la pratica clinica:

1. Il ricorso a modificazioni della dose sulla base solo dell'età non appare giustificato.

2. Nel soggetto anziano in buone condizioni generali viene raccomandata la terapia standard [17, 69].
3. La riduzione di dose nei soggetti anziani deve seguire valutazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche, Tabelle 23-24-25.
4. Considerare la riduzione dell'assorbimento gastrico, specie dopo gli 85 anni quando si usano trattamenti orali quali, le fluoropirimidine, l'idarubicina, la vinorelbina.
5. Considerare la concentrazione emoglobinica. Molti farmaci, tra cui le antracicline, i taxani, le epipodofilotossine e gli alcaloidi sono strettamente legati alle emazie, una diminuita concentrazione emoglobinica può associarsi ad un incremento della concentrazione plasmatica del farmaco e ad aumentata tossicità, effetto che può essere corretto trattando l'anemia.
6. Correggere eventuali deficit idroelettrolitici e/o carenze nutrizionali [117].
7. Valutare sempre la funzionalità di organi ed apparati (specie fegato e rene) e considerare la via di eliminazione del farmaco utilizzato ed in particolare se l'eliminazione è renale completa/prevalente o parziale (in questo caso la via biliare può supplire), Tabelle 23, 24, 25 [244, 245].

Il paziente anziano oncologico, oltre a costituire una popolazione frequentemente esclusa dalle sperimentazioni cliniche, è particolarmente esposto al rischio di insorgenza di reazioni avverse da interazioni farmaco-farmaco soprattutto a causa dei pluritrattamenti farmacologici (polifarmacoterapia), a fronte di una ridotta funzionalità di organi e apparati. Un'utile consultazione per il clinico sono i criteri di Beers recentemente aggiornati, ovvero una lista di farmaci che il paziente anziano deve evitare o ricevere con specifiche precauzioni in relazione a specifiche sindromi o malattie. Il 50% dei pazienti anziani affetti da tumore prende almeno 5 farmaci al giorno [189].

Nightingale et al hanno pubblicato i risultati di uno studio retrospettivo finalizzato ad indagare l'entità del problema "polifarmacoterapia" in una coorte di 234 pazienti oncologici anziani, con età mediana 79.9 anni. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a valutazione geriatrica multidimensionale, che includeva un'intervista del paziente da parte di un farmacista, e sono stati raccolti i dati relativi ai farmaci a prescrizione medica, i prodotti di autoprescrizione, preparati erboristici ed omeopatici. Ne è risultato che il 51% della popolazione

in studio assumeva continuativamente farmaci potenzialmente inappropriati. La polifarmacia ed il carico di patologie associate erano significativamente correlate alla frequenza di prescrizioni potenzialmente pericolose[246].

In considerazione della scarsità dei dati della letteratura sulla cinetica dei farmaci antitumorali nel paziente oncologico anziano, è raccomandabile estrema prudenza nell'uso dei dosaggi standard normalmente riferiti ai soggetti non anziani specificamente per farmaci con caratteristiche di seguito riportate:

1. Farmaci ad alta estrazione epatica;
2. Farmaci ad elevato legame proteico;
3. Farmaci eliminati prevalentemente inalterati dal rene o i cui metaboliti eliminati dal rene siano ancora attivi;
4. Farmaci con basso indice terapeutico.

Occorre peraltro ricordare che un adattamento non giustificato della dose di antitumorale ha importanti ricadute di tipo clinico. Infatti, come nell'adulto, anche nell'anziano l'efficacia di un trattamento chemioterapico è legata ad un dosaggio adeguato dei farmaci impiegati: spesso si decide di erogare dosi subottimali di chemioterapia con una ripercussione negativa sull'attività antineoplastica, anche se tutto questo si traduce in una diminuzione degli effetti collaterali [247-249].

## **8. FARMACOVIGILANZA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO ANZIANO**

Le reazioni avverse da farmaci in pazienti ultrasessantacinquenni in ambito oncologico sono aumentate in misura maggiore rispetto ad altre classi di farmaci nell'ultimo decennio, passando da poco più di un centinaio di segnalazioni nel 2001 a raggiungere quasi le 3000 segnalazioni nel 2011. Il Decreto Legislativo 8/4/2003 n.95 ha introdotto importanti modificazioni alla precedente legge (44/97) sulla farmacovigilanza. Con il nuovo decreto l'obbligatorietà della segnalazione di ogni sospetta reazione avversa viene mantenuta non per tutti gli eventi ma solo per reazioni avverse gravi o inattese o per farmaci da sottoporre a monitoraggio attivo su indicazioni del Ministero della Salute. Il monitoraggio delle reazioni avverse da farmaci, ovvero la Farmacovigilanza è una parte molto importante della Farmacologia Clinica, ancor di più in ambito pediatrico e geriatrico.

Nel corso del 2018, nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), sono state registrate 54.454 segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci che corrispondono ad un tasso di segnalazione di oltre 800 segnalazioni circa per milione di abitanti. Questo valore rappresenta un ottimo risultato poiché è stato ampiamente superato il Gold Standard richiesto dall'OMS per un buon sistema di farmacovigilanza fissato a 300 segnalazioni all'anno per milione di abitanti che è da considerarsi il buon frutto degli sforzi compiuti in un passato recente caratterizzato dalla introduzione della D.Lgs. 95/2003. Delle 35.503 segnalazioni registrate nel 2016, quelle relative ai farmaci antineoplastici (classe ATC L) sono pari a 9.145, di cui 4.833 per la fascia d'età superiore a 65 anni.

In genere, le segnalazioni sopra i 65 anni sono più numerose rispetto ad altre fasce d'età per il trattamento di alcune patologie caratteristiche dell'invecchiamento. In ambito oncologico (ATC: L) si osserva che il 50% delle segnalazioni si registra nei pazienti con età superiore a 65 anni rispetto ai 45% di segnalazioni nell'intervallo tra i 18 e 64 anni, mentre le segnalazioni sotto i 17 anni rappresentano il 5%. Questa distribuzione evidenzia che l'uso degli antitumorali, a differenza della distribuzione anagrafica, incide maggiormente sulla fascia superiore della popolazione. Questo aumento è la risultante di un insieme di valutazioni non solo legate ad una diagnosi corretta, ma in particolare alla conoscenza completa delle modificazioni anche fisiologiche di organi e apparati che possono influenzare in modo consistente la farmacoterapia e sono importanti nel definire schemi e dosaggi in specie per farmaci il cui range terapeutico è ristretto. I farmaci dovrebbero essere sempre considerati come una potenziale causa di danno iatrogeno specie nell'anziano. La popolazione anziana, infatti, risulta quella più esposta all'insorgenza di reazioni avverse e a interazioni tra farmaci. I soggetti con età superiore a 65 anni hanno un rischio di sviluppare patologie iatrogene quasi doppio rispetto ai soggetti più giovani; infatti, circa un terzo dei ricoveri ospedalieri dovuti ai farmaci avvengono proprio in questo segmento di età, dovuto anche all'utilizzo contemporaneo di più farmaci che può portare alla comparsa di tossicità importante negli anziani. In Tabella 26, sono riportate le reazioni avverse segnalate nel 2018 per principio attivo di farmaci antineoplastici (classe ATC: L) in pazienti con età superiore a 65 anni e con un numero di segnalazioni superiore a 25.

Tabelle 26-27: Reazioni avverse Anno 2016. Reazioni avverse a farmaci antineoplastici (Classe L) in

pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2016, fonte AIFA.

SEGNALAZIONI	N.
SEGNALAZIONI ADR (segnalazione in Italia)	57454
SEGNALAZIONI ADR (Farmaci ONCO-EMATOLOGICI)	12784
SEGNALAZIONI ADR (Farmaci ONCO-EMATOLOGICI Paz $\geq$ 65 anni)	5421

Tabella 27

RIPARTIZIONI per tipologia di farmaco (paz $\Rightarrow$ 65 anni con segnalazioni di ADR da oncoematologici)	PRESENZA in N. schede
BIOLOGICI (ANTIC. MONOCLONALI)	2420
TERAPIA ENDOCRINA	295
IMMUNoterapici	335
CHEMIOTERAPICI, antimetaboliti, alcaloidi, ecc.	2471

Tabella 28: Tipologia di Reazioni avverse più frequenti a Farmaci antineoplastici (Classe L) in pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2015, fonte AIFA.

REAZIONE AVVERSA SEGNALATA	N.
Diarrea	286
Neutropenia	282
Progressione di malattia	255
Eritema della cute, arrossamento	237
Dolore	221
Astenia	220
Piastrinopeina	146
Anemia	131
Vomito	130
Vomito	130
Dispnea	116
Edema	114
Mucosite	84
Leucopenia	76



REAZIONE AVVERSA SEGNALATA	N.
Parestesia	69
Polmonite	62
Versamento pleurico	49
Trombocitopenia	46
Cefalea	40
Tosse	40
Ipertensione arteriosa	40
Transaminasi alterate	39
Allergia	33
Affaticamento	30
Pancitopenia	30
Trombosi	30
Emorragia	30
Stomatite	29
Artralgia	28
Mancata risposta terapeutica	28
Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare	25
Insufficienza respiratoria	20
Broncospasmo	16
Alopecia	14

Tabella 28: Reazioni avverse per principio attivo, farmaci antineoplastici (Classe L) in pazienti con età superiore a 65 anni, segnalazioni 2016, fonte AIFA.

PRINCIPIO ATTIVO CHEMIOTERAPICI	SEGNALAZIONI
Paclitaxel	419
Oxaliplatino	375
Gemcitabina	135
Carboplatino	185
Capecitabina	143
Pirfenidone	131
Irinotecan	85
Cisplatino	117
Pemetrexed	33
Temozolamide	73
Ciclofosfamida	106
Dasatinib	83
Fluorouracile	312
Docetaxel	108

Doxorubicina Liposomiale pegilata	39
Metotrexate	20
Epotosisde	44
Vincristina	18
<b>PRINCIPIO ATTIVO      BIOLOGICI</b>	
Bevacizumab	256
Ibrutinib	207
Rituximab	152
Ruoxolitiniib	151
Palpociclib	120
Cetuximab	113
Nintedanib	100
Panitumumab	99
Imatinib	81
Trastuzumab	70
Sunitinib	69
Everolimus	61
Trametenib	58
Cabozantinib	51
Afatinib	44
Pazopanib	43
Sorafenib	42
Pertuzumab	36
Venetoclax	35
Erlotinib	24
<b>Nivolumab</b>	<b>229</b>
<b>Pembrolizumab</b>	<b>101</b>
<b>PRINCIPIO ATTIVO      ORMONI</b>	
Letrozolo	73
Anastrozolo	36
Enzalutamide	35
Fulfestran	24
Abiraterone	17

Una considerazione riguarda l'analisi comparativa delle segnalazioni che risultano molto rappresentate per farmaci a bersaglio biomolecolare che, come è noto, hanno avuto un significativo aumento nel loro utilizzo. Infatti, l'introduzione di nuove molecole con azione mirata su differenti bersagli espressi dal tumore, utilizzati da soli o in combinazione con terapie tradizionali, con minore tossicità ha costituito uno dei settori

più fiorenti di ricerca in oncologia clinica negli ultimi anni. Sembrava che si fosse realizzato un insieme di nuove terapie combinate precisamente mirate, meno tossiche e più efficaci, e invece i dati di farmacovigilanza ci evidenziano che la tossicità delle nuove terapie oncologiche è un aspetto statisticamente significativo delle segnalazioni, tale da influenzare negativamente la qualità della vita del paziente oncologico. D'altra parte, la farmacovigilanza rappresenta un momento fondamentale e continuo di conoscenza di un farmaco, in relazione sia all'efficacia che agli effetti collaterali dello stesso. Questo è particolarmente vero per le somministrazioni prolungate che nel paziente anziano trovano largo impiego in relazione alla cronicità di alcune patologie.

In particolare accanto alle tossicità usuali, Tabella 28, alla cui gestione il medico era preparato, compaiono quelle a livello della cute e del tessuto sottocutaneo, risultate le più numerose, in particolare da farmaci neoplastici a target molecolare: erlotinib, sorafenib, cetuximab, anche di recente introduzione quali il panitumumab che compare in 89 segnalazioni.

Il rapporto beneficio/danno di un trattamento non è una caratteristica predefinita ma può variare per lo stesso trattamento secondo vari fattori. Solitamente occorre tempo per acquisire tutte le informazioni necessarie a definire sia il beneficio che il danno di un trattamento. La definizione del rapporto beneficio/danno di un trattamento è un processo permanente che richiede la collaborazione fattiva di tutti i soggetti interessati. Il numero di soggetti che svilupperanno problemi su base iatrogena è destinato a crescere in modo consistente sia sul piano clinico che dei costi. Ogni prodotto "sicuro" comporta rischi ragionevoli, considerato il beneficio atteso e le alternative disponibili. La gestione di queste nuove tossicità richiede una conoscenza clinica e un impegno che sarà sempre più gravoso in futuro[167].

## 9. ALLEGATO 1

CAPECITABINA [128, 250]		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
Fenitoina	Aumenta I livelli plasmatici di fenitoina, con rischio di effetti collaterali maggiori.	Monitorare I livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.

<b>CARBOPLATINO [129]</b>		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante.	Monitorare più frequentemente l'INR e adattare la dose di Warfarin.
Fenitoina	Riduce l'assorbimento/aumenta il metabolismo.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina per adeguamento della posologia.
<b>CICLOFOSFAMIDE [61, 135, 251]</b>		
Amiodarone	Aumentato rischio di fibrosi polmonare, probabilmente per effetto additivo.	Evitare l'associazione se possibile, altrimenti monitorare attentamente il paziente.
Idroclorotiazide	Aumenta l'effetto mielosoppressivo della ciclofosfamide con meccanismo ignoto.	Evitare l'associazione, se possibile, favorendo altre categorie di diuretici.
Succinylcholine	Ciclofosfamide inibisce la colinesterasi plasmatica, per cui riduce il metabolismo della succinilcolina e ne prolunga l'effetto di blocco neuromuscolare.	Ridurre i dosaggi di succinilcolina, adattandoli ai livelli plasmatici di colinesterasi.
Succo di pompelmo	L'attivazione della ciclofosfamide è ridotta o rallentata a causa dell'inibizione del CYP3A4.	Evitare il succo di pompelmo nelle 48 ore precedenti ed il giorno della somministrazione di ciclofosfamide.
<b>CISPLATINO [252]</b>		
Aminoglicosidi, diuretici dell'ansa (furosemide)	Rischio aumentato di ototossicità da cisplatino.	Evitare l'associazione per periodi prolungati.
Aminoglicosidi e farmaci nefrotossici	Rischio di aumentata nefrotossicità da cisplatino.	Evitare l'associazione per periodi prolungati.
Fenitoina	Riduce i livelli plasmatici di Fenitoina con rischio di crisi epilettiche non controllate.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.
<b>DOCETAXEL [225]</b>		
Ketoconazolo e Ritonavir	Il ketoconazolo inibisce il CYP3A4 e riduce la clearance di docetaxel del 49%. Di conseguenza i livelli plasmatici di docetaxel risultano raddoppiati.	Evitare l'associazione. Se ciò non è possibile ridurre la dose di docetaxel del 50%.
<b>DOXORUBICINA [253]</b>		

Barbiturici (Fenobarbital)	Aumentano il metabolismo della doxorubicina attraverso l'induzione di CYP3A4.	Monitorare attentamente la terapia.
Ciclosporina	Metabolismo della doxorubicina ridotto dalla ciclosporina tramite competizione per il CYP3A4 e inibizione della glicoproteina-P.	Considerare riduzione di dose della doxorubicina.
Stavudina	La doxorubicina inibisce la fosforilazione e quindi l'attivazione della stavudina.	Evitare l'uso concomitante.
Streptozocina	Aumenta l'emivita della doxorubicina.	Cautela nell'associazione per il rischio di maggiore tossicità da doxorubicina.
<b>ERLOTINIB [113]</b>		
Carbamazepina, e fenitoina	Riducono le concentrazioni di Erlotinib, riducendone potenzialmente l'attività.	Evitare l'uso concomitante.
Ciprofloxacina	Aumenta le concentrazioni plasmatiche di Erlotinib, aumentandone potenzialmente gli effetti collaterali.	Monitorare gli effetti collaterali di Erlotinib, adattando la dose se necessario.
Antiacidi, inibitori di pompa	Riducono la solubilità di erlotinib e quindi i suoi livelli plasmatici e l'attività.	Evitare l'associazione se possibile. Nel caso degli antiacidi allontanare le assunzioni di molte ore. Per la ranitidina a duplice assunzione giornaliera, assumere erlotinib almeno due ore prima e 10 ore dopo l'assunzione di ranitidina.
Succo di pompelmo e Ketoconazolo	Inibiscono il metabolismo di erlotinib mediato da CYP3A4 e, di conseguenza, ne aumentano l'attività.	Evitare l'associazione, eventualmente ridurre la dose di erlotinib in base alla tossicità.
<b>ETOPOSIDE[78]</b>		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>EVEROLIMUS[254]</b>		
Verapamil, Ketoconazolo, succo di pompelmo	Inibiscono CYP3A4 e quindi aumentano i livelli plasmatici e l'attività di Everolimus.	Se non è possibile evitare l'associazione, ridurre la dose di everolimus a 5 mg/die.
<b>FLUOROURACILE[85]</b>		
Phenytoin	Aumenta i livelli plasmatici di fenitoina, con rischio di effetti collaterali maggiori.	Monitorare i livelli plasmatici di fenitoina e considerare la sostituzione con un altro antiepilettico.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di

		Warfarin.
<b>GEFITINIB[88]</b>		
Carbamazepina, e fenitoina	Riducono la concentrazione plasmatica di gefitinib, riducendone potenzialmente l'attività.	Evitare l'uso concomitante.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>GEMCITABINA[86]</b>		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>IMATINIB[87, 89]</b>		
Hypericum perforatum	Riduce le concentrazioni seriche di Imatinib e quindi l'attività antitumorale.	Sconsigliarne l'assunzione durante la chemioterapia.
<b>IRINOTECAN[92]</b>		
Anticonvulsanti (fenobarbital, fenitoina)	Inducono il citocromo p450 e con vari meccanismi aumentano la clearance dell'irinotecan.	Evitare l'associazione. Se non è possibile sostituirli può essere necessario aumentare la dose di irinotecan sulla base della tossicità.
Hypericum perforatum	Inibisce il CYP3A4 e riduce le concentrazioni seriche di Imatinib e quindi l'attività antitumorale.	Sconsigliarne l'assunzione durante la chemioterapia
<b>MERCAPTOPURINA[255]</b>		
Allopurinolo	Aumenta i livelli plasmatici di mercaptopurina, aumentandone la tossicità ematologica ed epatica.	Ridurre la dose di mercaptopurina del 25-33%.
<b>METOTREXATE[140]</b>		
FANS	Riducono la clearance del Metotrexate, possono aumentare la tossicità.	Evitare l'associazione.
Sulfometoxazolo-Trimetoprim	Riducono la clearance del Metotrexate, possono aumentarne la tossicità.	Evitare l'associazione.
<b>OXALIPLATINO[141]</b>		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin con meccanismo non noto.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>PACLITAXEL[151]</b>		
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>SUNITINIB[256]</b>		
Carbamazepina,	Riducono le concentrazioni di Erlotinib,	Evitare l'uso concomitante

Fenitoina	riducendone potenzialmente l'attività.	(necessario altrimenti aumentare la dose di Sunitinib, monitorando gli effetti collaterali).
<b>TAMOXIFENE[257, 258]</b>		
Paroxetina ed altri inibitori reuptake serotonina	Inibiscono CYP2D6 riducendo l'attivazione del tamoxifene e quindi la sua attività antitumorale.	Evitare l'associazione.
Warfarin	Aumenta l'effetto anticoagulante di Warfarin.	Monitorare più frequentemente l'INR ed adattare la dose di Warfarin.
<b>VEMURAFENIB[259]</b>		
Succo di pompelmo	Può aumentare I livelli plasmatici di vemurafenib inibendone il metabolismo nella parete intestinale da parte di CYP3A4.	Evitare il consumo di succo di pompelmo durante il trattamento con vemurafenib.
Destrometorfano	L'AUC del destrometorfano aumenta del 47% a causa dell'inibizione di CYP2D6 da parte di vemurafenib.	Monitorare il paziente per rischio di tossicità da destrometorfano.
Midazolam	L'AUC di midazolam diminuisce del 39% a causa dell'inibizione di CYP3A4 da parte di vemurafenib.	Monitorare per il rischio di ridotta efficacia di vemurafenib.
Warfarin	I livelli plasmatici di warfarin possono diminuire del 20% a causa dell'inibizione di CYP2C9 da parte di vemurafenib.	Controllare più frequentemente l'INR ed adeguare la posologia di warfarin.
<b>VINCRISTINA[232]</b>		
Carbamazepina	La carbamazepina reduce I livelli plasmatici e quindi l'attività della vincristina perché ne induce il metabolismo mediato dal CYP3A4.	Evitare l'associazione.
Ciclosporina, Eritromicina, Fluconazolo, Isoniazide, Itraconazolo, ketoconazolo	Aumentata la neurotossicità di vincristina.	Evitare l'associazione, se questa è inevitabile monitorare adeguatamente la tossicità da vincristina.
Verapamile	Vincristina e verapamile competono per il legame alle proteine plasmatiche.	Monitorare la tossicità da vincristina in caso di assunzione continuativa di verapamile.

## 10. SCHEDE DI VALUTAZIONE GERIATRICA

<b>ADL- Scala di autonomia nelle attività quotidiane</b>	
<b>LAVARSI</b>	
È autonomo	1
Riceve assistenza solo nella pulizia di una parte del corpo (es schiena, gambe)	1
Riceve assistenza in due o più parti del corpo	0
<b>VESTIRSI</b>	
Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza	1
Può indossare gli indumenti e vestirsi senza alcuna assistenza eccetto per l'allacciatura delle scarpe o poche altre operazioni difficili	1
Riceve assistenza per vestirsi o rimane parzialmente svestito	0
<b>ALIMENTARSI:</b>	
senza assistenza	1
senza assistenza (tranne un aiuto nel tagliare la carne o nell'imburare il pane)	1
riceve assistenza per alimentarsi	0
<b>SPOSTARSI:</b>	
<b>entra ed esce dal letto, si alza dalla sedia e si siede senza assistenza (fa uso del bastone o di altro supporto)</b>	1
riceve assistenza per entrare o uscire dal letto, o sedersi o alzarsi dalla sedia	0
è allettato/a	0
<b>USO DEI SERVIZI IGIENICI:</b>	
raggiunge la toilette, ne fa uso conveniente, si sistema i vestiti ed esce senza alcuna assistenza (usa il bastone come supporto, fa uso della padella o del pappagallo di notte)	1
Riceve assistenza per andare alla toilette, per ripulirsi, per vestirsi, per l'utilizzo del vaso da notte	0
Non è in grado di andare alla toilette per l'evacuazione di feci e urine	0
<b>CONTINENZA:</b>	
è in grado di controllare autonomamente la vescica e l'intestino (senza incidenti occasionali)	1
è saltuariamente incontinente	0
è incontinente, usa il catetere, è necessaria una supervisione	0

Katz S et al. Gerontologist 1970; 10: 20-30.



<b>IADL- Scala di autonomia nelle attività strumentali della vita quotidiana</b>	<b>Pre evento (o tre mesi fa)</b>
<b>USARE IL TELEFONO</b> Usa il telefono di propria iniziativa, alza la cornetta e compone il numero Compone solo alcuni numeri ben conosciuti Risponde al telefono ma non è capace di comporre il numero Non è assolutamente capace di usare il telefono	<b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>FARE ACQUISTI</b> Fa tutte le proprie spese senza aiuto Fa piccoli acquisti senza aiuto Ha bisogno di essere accompagnato/a quando deve acquistare qualcosa È completamente incapace di fare acquisti	<b>1</b> <b>0</b> <b>0</b> <b>0</b>
<b>CUCINARE</b> Organizza, prepara e serve i propri pasti in modo adeguato e senza aiuto Prepara pasti adeguati se gli sono forniti gli ingredienti Scalda e serve pasti preparati oppure prepara cibi senza mantenere una dieta adeguata Ha bisogno di qualcuno che prepari i pasti	<b>1</b> <b>0</b> <b>0</b> <b>0</b>
<b>FARE IL BUCATO</b> Fa tutto il bucato da solo Lava piccole cose (calze, fazzoletti etc) Tutta la biancheria deve essere lavata da altri	<b>1</b> <b>1</b> <b>0</b>
<b>SPOSTAMENTI</b> Si sposta da solo sui mezzi pubblici o usa l'auto Per sostarsi usa il taxi ma non i mezzi pubblici Usa i mezzi pubblici se assistito/a o accompagnato da qualcuno/a Può spostarsi soltanto in taxi o auto con l'aiuto di qualcuno Non si sposta con alcun tipo di mezzo di trasporto	<b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>0</b> <b>0</b>
<b>ASSUMERE FARMACI</b> Prende le medicine che gli/le sono state prescritte in dosi e tempi giusti Prende le medicine se sono state preparate in anticipo e in dosi separate Non è in grado di prendere le medicine da solo	<b>1</b> <b>0</b> <b>0</b>
<b>CURA DELLA CASA</b> Governa la casa da solo/a o con assistenza occasionale (es lavori pesanti) È in grado di compiere i lavori domestici non pesanti (es lavare piatti, fare il letto) È in grado di compiere i lavori domestici non pesanti ma non riesce a tenere pulita la casa in modo adeguato Ha bisogno di aiuto in ogni operazione di governo della casa È completamente disinteressato/a al governo della casa	<b>1</b> <b>1</b> <b>1</b> <b>0</b> <b>0</b>
<b>MANEGGIARE DENARO</b> Si occupa delle proprie finanze in maniera autonoma, è capace di tenere i conti, firma assegni, va in banca riscuotere la pensione È in grado di fare piccoli acquisti ma ha bisogno di aiuto per le operazioni più complesse (es operazioni bancarie) È incapace di maneggiare il denaro	<b>1</b> <b>1</b> <b>0</b>

Lawton MP et al. Gerontologist 1969; 9: 179-186.

## Mini Mental State Examination (MMSE)

### ORIENTAMENTO

Chiedere la data, poi, interrogare il paziente rispetto alle domande a cui non viene data risposta (es “che stagione è?”):

- Giorno del mese
- Mese
- Anno
- Giorno della settimana
- Stagione

In che “regione”, “provincia”, “città”, “ospedale” e a quale “piano” siamo?

- Regione
- Provincia
- Città
- Ospedale
- Piano

### REGISTRAZIONE

Nominare 3 parole casa, pane, gatto -al ritmo di una per secondo-, poi chiedere al pz di ripeterli

- Casa
- Pane
- Gatto

*Contare i tentativi (non più di sei) e registrarli*

....

### ATTENZIONE E CALCOLO

Fare eseguire la prova a) e la prova b) ed assegnare il punteggio migliore ottenuto

a) Chiedere al pz di **SOTTRARRE 7 DA 100 PER 5 VOLTE**

- 93
- 86
- 79
- 72
- 65

b) Fargli pronunciare lettera per lettera “CARNE” AL CONTRARIO

- E
- N
- R
- A
- C

---

### MEMORIA DI RIEVOCAZIONE

- Casa
- Pane
- Gatto

### LINGUAGGIO

- a) Chiedere di IDENTIFICARE UN OROLOGIO E UNA MATITA
  - Matita
  - Orologio
- b) Far RIPETERE la frase “TIGRE CONTRO TIGRE”
  - Frase
- c) Chiedere di eseguire un comando a tre livelli:
  - Prenda il foglio con la mano destra
  - Lo pieghi a metà
  - Lo butti per terra
- d) Mostrare al pz un foglio con su scritto “CHIUDA GLI OCCHI” e chiedergli di fare ciò che legge
  - Chiusura occhi
- e) Far SCRIVERE UNA FRASE che contenga un soggetto e un verbo e che sia comprensibile
  - Frase

### PRASSIA DI COSTRUZIONE

Far copiare un DISEGNO con due poligoni intersecati

*(I punto se sono conservati tutti i lati e gli angoli e se i lati intersecanti formano un quadrilatero)*

- Disegno

### PUNTEGGIO TOTALE

Grezzo / 30 Corretto /30

---

---

## **MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT**

Cognome:		Nome:		
Sesso:	Età:	Peso, kg:	Altezza, cm:	Data:

Risponda alla prima parte del questionario indicando, per ogni domanda, il punteggio appropriato. Sommi il punteggio della valutazione di screening e, se il risultato è uguale o inferiore a 11, completi il questionario per ottenere una valutazione dello stato nutrizionale.

Screening	
<b>A Presenta una perdita dell' appetito? Ha mangiato meno negli ultimi 3 mesi? (perdita d'appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione o deglutizione)</b> 0 = grave riduzione dell'assunzione di cibo 1 = moderata riduzione dell'assunzione di cibo 2 = nessuna riduzione dell'assunzione di cibo	<input type="checkbox"/>
<b>B Perdita di peso recente (&lt;3 mesi)</b> 0 = perdita di peso > 3 kg 1 = non sa 2 = perdita di peso tra 1 e 3 kg 3 = nessuna perdita di peso	<input type="checkbox"/>
<b>C Motricità</b> 0 = dal letto alla poltrona 1 = autonomo a domicilio 2 = esce di casa	<input type="checkbox"/>
<b>D Nell' arco degli ultimi 3 mesi: malattie acute o stress psicologici?</b> 0 = sì    2 = no	<input type="checkbox"/>
<b>E Problemi neuropsicologici</b> 0 = demenza o depressione grave 1 = demenza moderata 2 = nessun problema psicologico	<input type="checkbox"/>
<b>F Indice di massa corporea (IMC) = peso in kg / (altezza in m)<sup>2</sup></b> 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23	<input type="checkbox"/>
<b>Valutazione di screening</b> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
(totale parziale max. 14 punti)	
12-14 punti:                      stato nutrizionale normale 8-11 punti:                        a rischio di malnutrizione 0-7 punti:                         malnutrito	
Per una valutazione più approfondita, continuare con le domande G-R	
Valutazione globale	

<b>J Quanti pasti completi prende al giorno?</b> 0 = 1 pasto 1 = 2 pasti 2 = 3 pasti	<input type="checkbox"/>
<b>K Consuma?</b>	
• Almeno una volta al giorno dei prodotti lattiero-caseari?	sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
• Una o due volte la settimana uova o legumi?	sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
• Oni giorno della carne, del pesce o del pollame?	sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>
0.0 = se 0 o 1 sì 0.5 = se 2 sì 1.0 = se 3 sì	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>L Consuma almeno due volte al giorno frutta o verdura?</b> 0 = no    1 = sì	<input type="checkbox"/>
<b>M Quanti bicchieri beve al giorno? (acqua, succhi, caffè, té, latte...)</b> 0.0 = meno di 3 bicchieri 0.5 = da 3 a 5 bicchieri 1.0 = più di 5 bicchieri	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>N Come si nutre?</b> 0 = necessita di assistenza 1 = autonomamente con difficoltà 2 = autonomamente senza difficoltà	<input type="checkbox"/>
<b>O Il paziente si considera ben nutrito? (ha dei problemi nutrizionali)</b> 0 = malnutrizione grave 1 = malnutrizione moderata o non sa 2 = nessun problema nutrizionale	<input type="checkbox"/>
<b>P Il paziente considera il suo stato di salute migliore o peggiore di altre persone della sua età?</b> 0.0 = meno buono 0.5 = non sa 1.0 = uguale 2.0 = migliore	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Q Circonferenza brachiale (CB, cm)</b> 0.0 = CB < 21 0.5 = CB ≤ 21 CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>R Circonferenza del polpaccio (CP in cm)</b> 0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>

Valutazione globale (max. 16 punti)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Screening	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Valutazione totale (max. 30 punti)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Valutazione dello stato nutrizionale	
24-30 da 24 a 30 punti	<input type="checkbox"/>
17-23.5 da 17 a 23,5 punti	<input type="checkbox"/>
meno 17 punti	<input type="checkbox"/>
stato nutrizionale normale rischio di malnutrizione cattivo stato nutrizionale	

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nut Health Aging 2006; 10: 456-465.  
 Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Geront 2001; 56A: M366-371.  
 Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.  
 © Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners  
 © Nestlé, 1994, Revision 2008. N67200 12/99 10M  
 Per maggiori informazioni : [www.mna-olderly.com](http://www.mna-olderly.com)

**Vulnerable Elders Survey (VES – 13)**  
(Un punteggio totale  $\geq 3$  individua il paziente vulnerabile)

**1. Età**

(1 punto per età compresa tra i 75-84 anni; 3 punti per età >85 anni)

**2. In generale, confrontandoti con i tuoi coetanei, come definiresti la tua salute:**

Scadente (1 punto)

Discreta (1 punto)

Buona

Molto buona

Eccellente

(1 punto per le risposte scadente e discreta)

**3. Quanta difficoltà hai, mediamente, nelle attività fisiche?**

	Nessuna	Poca	Qualche	Molte	Incapace
a. Chinarsi, piegarsi, inginocchiarsi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sollevare o trasportare oggetti di circa 5 Kg?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Alzare o estendere le braccia al di sopra delle spalle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Scrivere maneggiare o afferrare piccoli oggetti?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Camminare per 300-400 metri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Lavori di casa pesanti, come passare lo straccio o pulire i vetri?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(1 punto per ogni risposta 3 a-f, massimo 2 punti)

**4. Per problemi di salute e/o condizioni fisiche, hai difficoltà nel:**

a. Fare spesa per piccole cose (come medicinali o prodotti per l'igiene personale)?

Sì? Ti aiutano a fare la spesa?

sì\*  no

No

sì\*  no

Non lo fai? È per problemi di salute?

sì\*  no

b. Maneggiare i soldi (come fare i conti o pagare le bollette)?

Sì? Ti aiutano nel maneggiare il denaro?

sì\*  no

No

sì\*  no

Non lo fai? È per problemi di salute?

sì\*  no

c. Camminare nella stanza? Anche con l'uso di un bastone o di un tutore

Sì? Ti aiutano nel camminare?

sì\*  no

No

sì\*  no

Non lo fai? È per problemi di salute?

sì\*  no

d. Lavori casalinghi leggeri? (come lavare i piatti mettere in ordine o spolverare)

Sì? Ti aiutano nei piccoli lavori domestici

sì\*  no

No

sì\*  no

Non lo fai? È per problemi di salute?

sì\*  no

e. Fare il bagno o la doccia?

Sì? Ti aiutano per fare il bagno o la doccia?

sì\*  no

No

sì\*  no

Non lo fai? È per problemi di salute?

sì\*  no

<b>G8 Screening tool</b>			
Un punteggio totale $\leq 14$ individua il paziente vulnerabile			
	<b>Items</b>	<b>Possible answers</b>	<b>Score</b>
<b>A</b>	L'apporto alimentare è diminuito negli ultimi tre mesi?	<b>0:</b> perdita di appetito grave <b>1:</b> perdita di appetito moderata <b>2:</b> nessuna perdita di appetito	.....
<b>B</b>	Perdita di peso negli ultimi 3 mesi?	<b>0:</b> perdita di peso superiore a 3 Kg <b>1:</b> non lo sa <b>2:</b> perdita di peso tra 1 e 3 kg <b>3:</b> nessuna perdita di peso	.....
<b>C</b>	Mobilità	<b>0:</b> costretto a letto o su una sedia <b>1:</b> capace ad alzarsi dal letto/sedia ma non di uscire <b>2:</b> capace di uscire	.....
<b>E</b>	Problemi neuropsicologici	<b>0:</b> demenza o depressione grave <b>1:</b> demenza lieve <b>2:</b> nessun problema psicologico	.....
<b>F</b>	Body Mass Index (weight in kg/height in m <sup>2</sup> )	<b>0:</b> BMI BMI < 19 <b>1:</b> BMI 19 $\geq$ BMI < 21 <b>2:</b> BMI 21 $\geq$ BMI < 23 <b>3:</b> BMI BMI $\geq$ 23	.....
<b>H</b>	Prende più di tre medicine al giorno?	<b>0:</b> si <b>1:</b> no	.....
<b>P</b>	In generale, in confronto ad altre persone della Sua età, come considera il suo stato di salute?	<b>0:</b> cattivo <b>0,5:</b> non lo sa <b>1:</b> discreto <b>2:</b> buono	.....
	Età	<b>0:</b> >85 <b>1:</b> 80-85 <b>2:</b> <80	.....
	<b>Punteggio totale (0-17)</b>		.....

## SAOP 2 Questionario di Screening

Nome: \_\_\_\_\_ UR# \_\_\_\_\_ Et : \_\_\_\_\_ Diagnosi: \_\_\_\_\_ Medico \_\_\_\_\_

1. Vive con qualcuno che la pu  assistere se ha bisogno di aiuto? S  No
2. Si sente triste per la maggior parte del tempo? S  No
3. Ha perso interesse nelle sue abituali attivit  o interessi (hobby, cibo, sesso, passare del tempo con gli amici/famiglia)? S  N
4. In una scala da 1 a 10, giudichi la sua attuale qualit  di vita (10 significa la migliore, 1   la peggiore)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

peggiore

miglior

5. In una scala da 1 a 10, giudichi il suo attuale stato di salute (10 significa eccellente, 1   scadente)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

[ *scadente* ] [ *discreto* ] [ *Buono* ] [ *Eccellente* ] 6.

Attivit  della Vita Giornaliera:

È in grado di vestirsi da solo?	S�	S� ma con aiuto	No
È in grado di mangiare da solo?	S�	S� ma con aiuto	No
Usa un bastone, un walker, o una sedia a rotelle?	S�	S� occasionalmente	No
Ha bisogno di aiuto ad alzarsi dal letto/sedia?	S�	S� occasionalmente	No
Ha incontinenza/perde le urine?	S�	Occasionalmente	No
Ha bisogno di aiuto nel fare la doccia o il bagno?	S�	Occasionalmente	No
È inciampata o caduta nell'ultimo anno?	S�		No
È in grado di guidare?	S�	Non ho mai guidato	No
È in grado di cucinare da solo?	S�	S� ma con aiuto	No
È in grado di uscire a fare acquisti?	S�	Si ma con aiuto	No
È in grado di occuparsi delle proprie finanze?	S�	Si ma con aiuto	No
È in grado di usare il telefono?	S�	Si ma con aiuto	No
Si ricorda di prendere le sue medicine?	S�	S� ma con aiuto	No

7. Ha perso 3 Kg o pi  negli ultimi 6 mesi non intenzionalmente? S  No
8. Il suo appetito   diminuito negli ultimi 3 mesi? S  No
9. C'  stato un cambiamento nel tipo di cibi che mangia? S  No
10.   sempre in grado di provvedere al pagamento dei suoi farmaci? S  No
11. Riesce a riposare (dormire) in maniera adeguata? S  No



---

**Fermarsi qui per favore. Grazie!**

\*\*\*Le nominerò 3 parole (casa, pane, gatto) e le chiederò di ripetermele adesso e dopo qualche minuto per testare il suo livello di memoria.

12. Pronunci la parola “carne” al contrario lettera per lettera. e-n-r-a-c..... 5  
punti=\_\_\_\_\_
13. Che giorno è oggi/la data di oggi? Mese. \_\_\_Data \_\_\_Anno. \_\_\_, Giorno \_\_. 4  
punti=\_\_\_\_\_
14. Mi può ripetere le tre parole che le ho nominato prima? 1[ ] 2[ ] 3[ ]... 3  
punti=\_\_\_\_\_ Totale=\_\_\_\_\_
15. Quantemedicine, erbe o vitamine sta prendendo? \_\_\_\_\_ Nessuno [ ]
- 

Informazioni aggiuntive:

ECOG PS: \_\_\_\_\_ Peso solito= \_\_\_\_\_ Peso attuale= \_\_\_\_\_

Nutrizione: BMI \_\_\_\_\_ MNAs \_\_\_\_\_ Riferimento: No Sì

SW: GDS \_\_\_\_\_ MMSE \_\_\_\_\_ Riferimento: No Sì



**CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE FOR GERIATRICS (CIRS-G)**

Miller, Paradis, and Reynolds 1991

PATIENT \_\_\_\_\_ AGE \_\_\_\_\_

RATER \_\_\_\_\_ DATE \_\_\_\_\_

**Instructions:** Please refer to the CIRS-G manual. Write brief descriptions of the medical problem(s) that justified the endorsed score on the line following each item. (Use reverse side for more writing space).

- 1- RATING \_\_\_\_\_ 0- No problem 1- Current mild problem or past significant problem
- 2- Moderate disability or morbidity/requires “first line” therapy
- 3- Severe/ constant significant disability/ “uncontrollable” chronic problems
- 4- Extremely severe/ immediate treatment required/ end organ failure/ severe impairment in function

SCORE

HEART.....\_\_\_\_\_

VASCULAR.....\_\_\_\_\_

HEMATOPOIETIC.....\_\_\_\_\_

RESPIRATORY.....\_\_\_\_\_

EYES, EARS, NOSE, THROAT AND LARYNX.....\_\_\_\_\_

UPPER GI.....\_\_\_\_\_

LOWER GI.....\_\_\_\_\_

LIVER.....\_\_\_\_\_

RENAL.....\_\_\_\_\_

GENITOURINARY.....\_\_\_\_\_

MUSCLOSKELETAL/INTEGUMENT.....\_\_\_\_\_

NEUROLOGICAL.....\_\_\_\_\_

ENDOCRINE/METABOLIC AND BREAST.....\_\_\_\_\_

PSYCHIATRIC ILLNESS.....\_\_\_\_\_

TOTAL NUMBER OF CATEGORIES ENDORSED.....\_\_\_\_\_

TOTAL SCORE.....\_\_\_\_\_

Severity index: (total score/total number of categories endorsed).....\_\_\_\_\_

Number of categories at level 3 severity.....\_\_\_\_\_

Number of categories at level 4 severity.....\_\_\_\_\_

## SPPB ( SHORT PHYSICAL PERFORMANCE BATTERY )

Test per valutare la funzionalità degli arti inferiori.

3 sezioni diverse:

### 1. valutazione dell'equilibrio in 3 prove :

- il mantenimento della posizione a piedi uniti per 10"
- il mantenimento della posizione di semi-tandem per 10" ( alluce di lato al calcagno )
- il mantenimento della posizione tandem sempre per 10" (alluce dietro al tallone)

il punteggio varia da un minimo di 0 se il paziente non riesce a mantenere la posizione a piedi uniti per almeno 10" a un massimo di 4 se riesce a compiere tutte e tre le prove

### 2. valutazione del cammino ( gait ) su 4 metri lineari

il punteggio della sezione varia sulla base del tempo occorrente per la prova da 0 se incapace, a 4 se riesce ad assolvere il compito in meno di 4,1"

### 3. valutazione della capacità di eseguire, per 5 volte consecutive, il sit to stand da una sedia senza utilizzare gli arti superiori che per la prova devono essere incrociati davanti al petto

il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2".

Il punteggio totale della scala ha quindi un range da 0 a 12

Punteggio	0	1	2	3	4
<b>Equilibrio</b> Prova	Piedi paralleli	Semitandem 0 – 9"	Tandem 0-2"	Tandem 3" – 9"	Tandem 10"
<b>Cammino m 4</b> Tempo	Incapace	>7,5"	7,4" - 5,4"	5,3" - 4,1"	<4,1"
<b>SIT to STAND</b> Tempo	Incapace	<16,6"	16,6" - 13,7"	13,6" - 11,2"	<11,2"

**Punteggio totale SPPB X / 12**

**CRASH (Chemotherapy Risk Age Scale for High Risk Patients) Scoring Analysis**

Chemotherapy risk (see table)		
<b>Hematologic risk factors</b>		
Diastolic blood pressure (greater than 72 = 1)		
IADL (less than 26 = 1)		
LDH (greater than 459 = 2)*		
<b>Non-hematologic risk factors</b>		
ECOG PS (1-2 = 1; 3-4 = 2)		
MMS (less than 30 = 2)		
MNA (less than 28 = 2)		
<b>Heme score (incl. chemo risk)</b>		
<b>Non-heme score (incl. chemo risk)</b>		
<b>Combined score (count chemo risk only once)</b>		

**Individual risk**

Sample	CRASH score (points / % with severe toxicity)			Risk Category
	Heme subscore	Non-Heme subscore	Combined score	
Derivation (n=347)	0-1: 7% 2-3: 23% 4-5: 54% Greater than 5: 100%	0-2: 33% 3-4: 46% 5-6: 67% Greater than 6: 93%	0-3: 50% 4-6: 58% 7-9: 77% Greater than 9: 79%	Low Int-Low Int-High High
Validation	0-1: 12% 2-3: 35% 4-5: 45% Greater than 5: 50%	0-2: 42% 3-4: 59% 5-6: 66% Greater than 6: 100%	0-3: 61% 4-6: 72% 7-9: 77% Greater than 9: 100%	

Ref: Extermann et al., ASCO 2010

**Warning:** This score is for use by oncologists familiar with chemotherapy administration. It is aimed at supporting clinical decision making and should in no way supersede it. It is to be used in addition to drug-specific dose adaptations. Further individual or treatment plan characteristics might lead the oncologist to depart from these risk estimates.

\* Moffitt ULN = 618

\_\_\_\_\_  
Physician's Signature

\_\_\_\_\_  
Time

\_\_\_\_\_  
Date

\_\_\_\_\_  
Printed Name

\_\_\_\_\_  
Pager Number

## Linee guida TUMORI DELL'ANZIANO (Parte specialistica)

### 11. TERAPIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA NELL'ANZIANO

#### Introduzione

Il trattamento del tumore della prostata nell'anziano (> 70aa) dovrebbe prevedere la valutazione da parte del clinico del “risk - assessment “in grado di fornire un programma terapeutico in base alle informazioni ricavate dalla:

Valutazione della presenza del numero, tipo e severità di patologie croniche (comorbidità /multimorbidità) in particolare obesità, diabete, osteoporosi, patologie cardiovascolari

1. Valutazione della speranza di vita
2. Valutazione dello stato nutrizionale

In generale per i pazienti considerabili “Fit” le raccomandazioni terapeutiche ricalcano quelle fornite per i pazienti adulti. Per i pazienti non fit (vulnerabili o fragili) si dovrà pianificare un percorso terapeutico adattato e personalizzato in base allo stadio della malattia, profilo di tossicità dei trattamenti disponibili (per gli strumenti di screening e di valutazione vedi Tumori dell'Anziano Parte Generale)

#### 11.1 Terapia della malattia organo-confinata

##### *11.1.1 Trattamenti locali con fini di radicalità*

La prostatectomia radicale è consigliabile a pazienti fit con speranza di vita > 10 aa. (Si veda Linea Guida AIOM “Carcinoma della prostata”)

La radioterapia è consigliabile a pazienti fit e vulnerabili con speranza di vita > 10 aa. (Si veda Linea Guida AIOM “Carcinoma della prostata”)

##### *11.1.2 Terapia di deprivazione androgenica:*

Nei pazienti con malattia ad alto rischio secondo i criteri di D'Amico e considerati fragili per trattamenti curativi si può prendere in considerazione la terapia di deprivazione androgenica che ha dimostrato assicurare un seppur modesto vantaggio in sopravvivenza globale, anche se non in mortalità cancro

specifica né in sopravvivenza libera da sintomi[260]. Va posta tuttavia attenzione al rischio di sviluppare una sindrome metabolica e osteoporosi.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione, le evidenze disponibili mostrano che il trattamento intermittente non è inferiore al trattamento continuativo e di questo si deve tener conto se la finalità è la qualità di vita del paziente[261].

## 11.2 Terapia della malattia metastatica (M1)

### 11.2.1 Terapia della malattia ormonosensibile

**QUESITO 8 GRADE:** *Nel paziente anziano ( $\geq 70$  anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?*

**RACCOMANDAZIONE:** Nel paziente anziano ( $\geq 70$  anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: FORTE A FAVORE**

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

Un'analisi post hoc dello studio Chaarted ha mostrato per i pazienti anziani che ricevevano chemioterapia + terapia ormonale un beneficio in termini di OS e PFS analogo a quello dei pazienti più giovani. Le tossicità erano maggiori nella popolazione anziana anche se più gestibili[262]

Il trattamento con LH RH agonisti o antagonisti è il trattamento di elezione del carcinoma della prostata avanzato ormono sensibile (HSPC) anche nell'anziano. La sospensione dell'antiandrogeno alla recidiva biochimica è una procedura di seconda linea standard ma non vi è evidenza di beneficio in sopravvivenza.

In fase di ormono resistenza (CRPC) non vi sono evidenze nell'anziano a favore di un trattamento continuativo con LH RH. In caso di alto rischio di osteoporosi, è consigliabile una valutazione della massa ossea sia basale che in corso di trattamento e la prescrizione di un supplemento di calcio e vitamina D o difosfonati. Per quanto riguarda l'indicazione di associare docetaxel all'ormonoterapia in caso di malattia rapidamente progressiva o diffusamente metastatica, fino al 2014, l'ADT rappresentava il trattamento di base esclusivo in questa fase della malattia. Recentemente, tre studi [263-265] ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di ADT con o senza docetaxel nel cancro alla prostata metastatica ormonosensibile. La maggioranza dei pazienti inclusi negli studi soffriva di una malattia metastatica all'esordio.

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 da Botrel T.E.A. et al. ha incluso tre trial clinici randomizzati comprendenti 2,262 pazienti affetti da carcinoma della prostata ormononaive, metastatico o localmente avanzato ad alto rischio(mHNPC), lo studio Chaarted, lo studio GETUG-AFU 15 e lo studio STAMPEDE. Gli studi includevano pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata metastatico o localmente avanzato ad alto rischio, ormono naive (m HNPC). ECOG PS 0-2 randomizzati a ricevere o un trattamento sperimentale con docetaxel q21 per 6 cicli in associazione a terapia di deprivazione

androgenica (ADT) oppure un trattamento standard con sola ADT. Per quanto riguarda gli esiti di efficacia, l'overall survival (OS) negli studi CHAARTED e GETUG-AFU15 si è dimostrata a favore dei pazienti trattati nel braccio sperimentale (57,4 mesi vs 44 mesi e 62,1 vs 48,6 rispettivamente) con un effetto assoluto finale di 15 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 8 e 21 eventi in meno), HR 0.67(95%CI 0.-6 - 0.81). In questi due studi è stata condotta una analisi per sottogruppi, in base a carico di malattia, definiti low volume e high volume: in entrambi gli studi i pazienti affetti da mHNPC high volume hanno avuto un OS significativamente più alta dei pazienti con mHNPC low volume (HR 0.67, 95%CI, 0.54-0.83). L'OS nello studio STAMPEDE ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti trattati in braccio sperimentale con sopravvivenza mediana di 65 mesi vs 43, con un effetto assoluto finale di 8 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 2 e 13 eventi in meno) HR 0.76(95%CI 0.-2 - 0.92).

Per quanto riguarda il tempo libero da progressione biochimica (bPFS) è risultato superiore nei i pazienti trattati con trattamento sperimentale dimostrando un effetto assoluto finale di 17 eventi in meno per 100 pazienti trattati con terapia sperimentale (intervallo compreso tra 11 e 23 pazienti in meno) HR 0.58 (95% CI 0.49-0.69); anche il tempo libero da progressione clinica ( cPFS) è risultato nettamente migliore nei pazienti trattati con docetaxel + ADT (21 eventi in meno per 100 (14 -28) HR 0.56(95% CI 0.46-0.67). La risposta oggettiva, outcome giudicato importante dal panel, non era contemplato tra gli endpoint degli studi esaminati.

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza la qualità di vita (QoL) è stata valutata come obiettivo secondario dallo studio GETUG-AFU15 ed è risultata migliore nel gruppo trattato con docetaxel + ADT (MD 1.26 ) (-4.73-7.25); la neutropenia di grado  $\geq 3$  e la neutropenia febbrile di grado  $\geq 3$  sono risultate essere più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel + ADT: RR 39.37(95%CI 17.33 to 89.46) e RR 13.72(95%CI 8.01 to 23.49) rispettivamente; anche il sintomo Fatigue di grado  $\geq 3$  è risultato più frequente nel braccio sperimentale RR 11.79(95%CI 3.26 to 42.69).

Sulla base di questi risultati vi è una chiara evidenza che l'aggiunta di docetaxel al trattamento di deprivazione androgenica conferisca un vantaggio di sopravvivenza. Il panel ritiene che gli effetti desiderabili della applicazione della raccomandazione siano superiori agli effetti indesiderabili

**Implicazioni per le ricerche future:**Il panel ha valutato la popolazione oggetto degli studi esaminati rappresentativa del paziente definito Anziano Fit (vedi parte generale). Pur tuttavia auspica studi clinici controllati dedicati all'anziano affetto da mHNC.

#### **Qualità delle evidenze**

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata BASSA.

Il panel ha riscontrato alcune criticità nell'ambito delle evidenze emerse dalla letteratura esaminata. L'età media nello studio CHAARTED era di 64 (range 36-88) nel braccio ADT + D e 63 (range 36-91) nel braccio ADT da solo. Nello studio GETUG-AFU 15, tutti i pazienti avevano meno di 70 anni (limite di generalizzabilità dei risultati). Lo studio Stampede non ha suddiviso la popolazione in base al volume del tumore e nello GETUG-AFU 15 la valutazione per volume del tumore è stata condotta con analisi retrospettiva, senza raggiungere la potenza statistica per rilevare una differenza significativa nei sottogruppi (risultati imprecisi).

Gli studi esaminati presentavano alcuni limiti metodologici: mancanza di sufficienti informazioni necessarie per escludere il rischio di bias di selezione e attrition bias (nessuna informazione viene fornita sul numero di pazienti persi al follow-up.) per lo studio GETUG-AFU 15. Alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare che molti pazienti in trattamento con solo ADT sono stati shiftati a trattamento secondo braccio ADT + docetaxel a progressione (Cross-over). La Qualità della vita era un endpoint secondario nello studio GETUG-AFU 15 e non era un endpoint dello studio CHAARTED

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza (neutropenia e neutropenia febbrile e fatigue di grado  $>3$ ) e i risultati dello studio STAMPEDE (popolazione target senza restrizione di età e non suddivisa in base al volume tumorale), sono stati riportati sulla popolazione complessiva, non stratificata in alto e basso volume di malattia metastatica. Ciò pone dei limiti di generalizzabilità dei risultati sulla popolazione oggetto del quesito clinico formulato dal panel.



<b>Qualità globale delle prove: BASSA</b>
---

<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>
---

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

**QUESITO 9 GRADE:** *Nel paziente anziano ( $\geq 70$  anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?*

**RACCOMANDAZIONE:** Nel paziente anziano ( $\geq 70$  anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.

**FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE: CONDIZIONATA A FAVORE**

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

Una meta-analisi pubblicata nel 2016 da Botrel T.E.A. et al. ha incluso tre trials clinici randomizzati comprendenti 2,262 pazienti affetti da carcinoma della prostata ormononaive, metastatico o localmente avanzato ad alto rischio (mHNPc), lo studio Chaarted, lo studio GETUG-AFU 15 e lo studio STAMPEDE. Gli studi includevano pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata metastatico o localmente avanzato ad alto rischio, ormono naive (m HNPc). ECOG PS 0-2 randomizzati a ricevere o un trattamento sperimentale con docetaxel q21 per 6 cicli in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure un trattamento standard con sola ADT. Per quanto riguarda gli esiti di efficacia, l'overall survival (OS) negli studi CHAARTED e GETUG-AFU15 si è dimostrata a favore dei pazienti trattati nel braccio sperimentale (57,4 mesi vs 44 mesi e 62,1 vs 48,6 rispettivamente) con un effetto assoluto finale di 15 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 8 e 21 eventi in meno), HR 0.67(95%CI 0.6 - 0.81). In questi due studi è stata condotta un'analisi per sottogruppi, in base a carico di malattia, definiti low volume e high volume: in entrambi gli studi i pazienti affetti da mHNPc high volume hanno avuto un OS significativamente più alta dei pazienti con mHNPc low volume (HR 0.67, 95%CI, 0.54-0.83). L'OS nello studio STAMPEDE ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti trattati in braccio sperimentale con sopravvivenza mediana di 65 mesi vs 43, con un effetto assoluto finale di 8 eventi in meno per 100 (intervallo compreso tra 2 e 13 eventi in meno) HR 0.76(95%CI 0.6 - 0.92). Un'analisi post hoc dello studio Chaarted su pazienti con più di 70 anni ha mostrato come l'associazione chemio ormonoterapia sia analogamente efficace negli anziani in termini di PFS e OS[262].

Per quanto riguarda il tempo libero da progressione biochimica (bPFS) è risultato superiore nei i pazienti trattati con trattamento sperimentale dimostrando un effetto assoluto finale di 17 eventi in meno per 100 pazienti trattati con terapia sperimentale (intervallo compreso tra 11 e 23 pazienti in meno) HR 0.58 (95% CI 0.49-0.69); anche il tempo libero da progressione clinica (cPFS) è risultato nettamente migliore nei pazienti trattati con docetaxel + ADT (21 eventi in meno per 100 (14 -28) HR 0.56(95% CI 0.46-0.67). La risposta oggettiva, outcome giudicato importante dal panel, non era contemplato tra gli endpoint degli studi.

Per quanto riguarda gli esiti di sicurezza la qualità di vita (QoL) è stata valutata come obiettivo secondario dallo studio GETUG-AFU15 ed è risultata migliore nel gruppo trattato con docetaxel + ADT (MD 1.26) (-4.73-7.25); la neutropenia di grado  $\geq 3$  e la neutropenia febbrile di grado  $\geq 3$  sono risultate essere più frequenti nel gruppo trattato con docetaxel + ADT: RR 39.37(95%CI 17.33 to 89.46) e RR 13.72(95%CI 8.01 to 23.49) rispettivamente; anche il sintomo Fatigue di grado  $\geq 3$  è risultato più frequente nel braccio sperimentale RR 11.79(95%CI 3.26 to 42.69). Sulla base di tali evidenze

Il panel ritiene che gli effetti desiderabili della applicazione della raccomandazione siano superiori agli effetti indesiderabili in anziani unfit selezionati e valutati per grado e tipo di comorbidità

**Implicazioni per le ricerche future:**

Il panel ha valutato la popolazione oggetto degli studi esaminati non del tutto rappresentativa del paziente definito *Anziano unfit* (vedi parte generale) e ritiene che siano necessari studi clinici controllati dedicati a questo segmento di popolazione



**Qualità delle evidenze**

La qualità globale delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA.

Il panel ha riscontrato alcune criticità nell'ambito delle evidenze emerse dalla letteratura esamina l'età media nello studio CHARTED era di 64 (range 36-88) nel braccio ADT + D e 63 (range 36-91) nel braccio ADT da solo. Nello studio GETUG-AFU 15, tutti i pazienti avevano meno di 70 anni (limiti di generalizzabilità dei risultati). Lo studio Stampede non ha suddiviso la popolazione in base al volume del tumore e nello GETUG-AFU 15 la valutazione per volume del tumore è stata condotta con analisi retrospettiva, senza raggiungere la potenza statistica per rilevare una differenza significativa nei sottogruppi (imprecisione dei risultati). Gli studi esaminati presentavano alcuni limiti metodologici: mancanza di sufficienti informazioni necessari per escludere il rischio di bias di selezione e attrition bias (nessuna informazione viene fornita sul numero di pazienti persi al follow-up.) per lo studio GETUG-AFU 15. Alto rischio di performance e detection bias per gli outcome soggettivi. Da segnalare che molti pazienti in trattamento con solo ADT sono stati shiftati a trattamento secondo braccio ADT + docetaxel a progressione (Cross-over).

La Qualità della vita era un endpoint secondario nello studio GETUG-AFU 15 e non era un endpoint dello studio CHARTED.

Per quanto riguarda i dati sulla sicurezza (neutropenia e neutropenia febbrile e fatigue di grado >3) sono stati riportati sulla popolazione complessiva, non stratificata in alto e basso volume di malattia metastatica. Ciò pone dei limiti di generalizzabilità dei risultati alla popolazione oggetto del quesito formulato dal panel.

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

**QUESITO 10 GRADE: Nei pazienti anziani con cancro della prostata in terapia con antiandrogeni dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione del rischio di sindrome metabolica?**

**RACCOMANDAZIONE:** Una valutazione del rischio di sindrome metabolica può essere presa in considerazione in tutti i pazienti anziani con cancro della prostata avviati a terapia con antiandrogeni

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

Negli uomini trattati con terapia di deprivazione androgenica (ADT) è frequente rilevare l'insorgenza di alterazioni metaboliche, strettamente correlate con la soppressione ormonale e con alterazioni della composizione corporea, sviluppo di obesità viscerale ed insulino-resistenza, che possono configurare un quadro di "sindrome metabolica" (Mitsuzuka 2018; Kiwata 2016). La definizione più correntemente accettata di sindrome metabolica è quella del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III (JAMA 2001), per cui può definirsi affetto da sindrome metabolica il soggetto che presenti almeno tre delle seguenti caratteristiche:

- Circonferenza della vita > 102 cm negli uomini (88 cm nelle donne)
- Ipertrigliceridemia (trigliceridi plasmatici pari o superiori a 150 mg/dL)
- Bassi livelli colesterolo HDL (meno di 40 mg/dL negli uomini, meno di 50 mg/dL nelle donne)
- Glicemia basale maggiore o uguale a 100 mg/dL o diagnosi di diabete mellito tipo 2

- Iperensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica pari o superiore a 130 mmHg e/o diastolica pari o superiore a 85 mmHg)

La presenza di sindrome metabolica è associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. Circa il 50% dei soggetti trattati con ADT per tumore della prostata sviluppa una sindrome metabolica [266]. Negli uomini trattati con ADT è stata documentata una maggiore incidenza di diabete mellito, cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ictus e morte cardiaca improvvisa rispetto alla popolazione generale [267-269]. Sebbene le evidenze sopraccitate presentino diverse limitazioni metodologiche, e pur ritenendo fondamentale il ruolo della ADT nel miglioramento della sopravvivenza e nel controllo dei sintomi, il panel ritiene che la frequenza del problema, la gravità dei potenziali affetti avversi ed il potenziale impatto sulla qualità di vita giustifichino una sistematica valutazione della presenza di sindrome metabolica e dei suoi componenti nei pazienti anziani con tumore della prostata trattati con ADT. I possibili benefici di una precoce identificazione dei determinanti della sindrome metabolica e la correzione di tali fattori (insulino-resistenza/diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemia, alterazione della composizione corporea) potrebbe comportare effetti benefici sulla riduzione del rischio cardiovascolare[270]. Una particolare attenzione andrebbe posta per pazienti per cui è prevista una prolungata esposizione alla ADT, alla terapia di combinazione tra LHRH-analoghi e antiandrogeni, ed ai soggetti con aumentato rischio cardiovascolare prima dell'inizio della terapia[271].

Le evidenze dirette a favore dell'effetto positivo di una valutazione della sindrome metabolica sono al momento scarse, come pure gli studi randomizzati che valutino l'efficacia di interventi mirati alla correzione della sindrome metabolica o dei suoi determinanti[272]. In questo ambito esistono tuttavia numerosi trial clinici in corso, che potrebbero contribuire a rafforzare le evidenze in questo ambito. In particolare, appare di grande interesse il possibile ruolo dell'esercizio fisico e di interventi nutrizionali nel migliorare il profilo di insulino-resistenza, oltre che contribuire ad agire sui parametri di composizione corporea (contrastando l'incremento della massa grassa, in particolare a livello viscerale, e migliorando il quadro di sarcopenia). Un ulteriore potenziale ed interessante campo di ricerca è offerto da interventi farmacologici (per esempio, con l'impiego di metformina) volti a contrastare l'insulino-resistenza.

Il panel ritiene che la valutazione del parametro indice di sindrome metabolica sia di facile implementazione nella normale pratica clinica, essendo già parte delle buone pratiche in oncologia. L'implementazione di tale screening, per lo più basato sulla visita medica, la rilevazione di semplici parametri antropometrici e l'esecuzione di esami di laboratorio a basso costo ed universalmente disponibili sul territorio nazionale, dovrebbe essere parte della valutazione routinaria del paziente anziano avviato ad ADT. Sarebbe auspicabile a riguardo una collaborazione con i medici di medicina generale, ovvero, ove fattibile, con i geriatri, anche al fine di valutare l'opportunità di ulteriori approfondimenti diagnostici in ambito cardiologico o diabetologico, come pure la necessità di interventi specifici in ambito farmacologico o nutrizionale.

### **Sarcopenia**

Se da una parte la sarcopenia, la malnutrizione e la cachessia sono condizioni che condividono la caratteristica comune di una bassa massa magra, tuttavia è bene sottolineare che esse hanno caratteristiche ed eziologie differenziali, nonché approcci terapeutici specifici.

Il Working group of Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) definisce la sarcopenia come una malattia muscolare caratterizzata da perdita di massa muscolare e insufficienza muscolare, correlata all'invecchiamento (sarcopenia primaria), ma anche a patologie croniche e a farmaci come l'ipogonadismo iatrogeno (sarcopenia secondaria) associata con una maggiore probabilità di eventi avversi come cadute, fratture, disabilità fisica, e mortalità[273]. Per quanto riguarda i pazienti oncologici, la sarcopenia è stata associata a una peggiore qualità della vita, e a esiti clinici avversi. Inoltre, la sarcopenia è altamente correlata con l'incidenza di maggiore tossicità chemioterapica e ridotta sopravvivenza[274, 275]. Una valutazione precoce potrebbe giovare a tutti i pazienti anziani con tumore della prostata in trattamento di deprivazione androgenica, più a rischio di sviluppo sarcopenia. A questo scopo viene comunemente raccomandato il test di screening il SARCF che esplora le seguenti funzioni del paziente: Forza, Assistenza nel camminare, Alzarsi dalla sedia, Salire le scale e Cadute[276]. Dal punto di vista operativo una definizione di sarcopenia è fornita da almeno tre società scientifiche, l'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP 2), la AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia) e la SDOC (Sarcopenia Definition and

<p>Outcomes Consortium).</p> <p>Complessivamente la presenza e la gravità di sarcopenia si misura mediante valutazioni della forza muscolare di presa (handgrip test : 35,5 kg negli uomini 20 kg nelle donne), test di performance fisica come il test di camminata e andatura (SPPB: Short Physical Performance Battery : velocità dell'andatura &lt;0,8 m/s) e test strumentali diagnostici come la DEXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) e l'impedenziometro ( BIA: Bioelectrical Impedance Analysis ) [ 277, 278].</p>
<p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> è auspicabile l'esecuzione di trial clinici mirati a verificare sia il beneficio della sistematica valutazione della sindrome metabolica nei pazienti anziani con cancro della prostata in ADT, sia la valutazione dell'impatto clinico di interventi mirati alla prevenzione e/o alla correzione dei determinanti di tale sindrome.</p>
<p><b>Qualità delle Evidenze</b></p> <p>La qualità globale delle evidenze a supporto è stata valutata come <b>molto bassa</b>. In particolare, manca l'evidenza diretta di possibili benefici dello screening per sindrome metabolica nella popolazione di interesse. Al momento esistono pochi studi di intervento mirati alla correzione dei determinanti della sindrome metabolica in soggetti anziani in terapia con ADT (per lo più studi pilota di RCT tuttora in corso).</p>
<p><b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b></p>
<p><b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b></p>

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

### 11.2.2 Chemioterapia

L'età avanzata non è una controindicazione assoluta all'utilizzo di agenti citotossici.

L'analisi per gruppi di rischio condotto nell'ambito dello studio TAX 327 che confrontava docetaxel trisettimanale verso mitoxantrone, ha dimostrato che il vantaggio in termini di sopravvivenza è simile nel gruppo di pazienti anziani ( $\geq 68$  aa) rispetto al gruppo dei pazienti più giovani [279].

A conferma di ciò uno studio retrospettivo condotto su pazienti di età 75 anni trattati con docetaxel trisettimanale o settimanale ha mostrato un tasso di risposte simili a quelle dei pazienti più giovani e un buon profilo di tollerabilità [280].

Infine più recentemente uno studio clinico randomizzato di fase 3 ha mostrato che docetaxel somministrato con schedula bisettimanale è associato ad un vantaggio di sopravvivenza di 2.5 mesi e un minor numero di eventi collaterali di grado 3-4 rispetto al regime tri settimanale [281]. Più recentemente uno studio osservazionale prospettico condotto su pazienti con più di 70 anni di età ha dimostrato un beneficio complessivo conferito dal ricevere docetaxel anche se a dosi ridotte o a schema modificato come è avvenuto in più che nella metà dei casi [282].

Cabazitaxel è approvato per il trattamento del mCRPC in seconda linea dopo docetaxel

Lo studio registrativo TROPIC ha documentato che il vantaggio in sopravvivenza è simile anche nel sottogruppo di pazienti anziani ( $>65$  aa) entrati nello studio, ma mostra anche un lieve eccesso di eventi avversi di grado 3-4 ( neutropenia febbrile) in questo gruppo [283, 284]. La pubblicazione di dati relativi all'utilizzo di cabazitaxel nell'ambito di "early access programm" italiano e europei ha in parte ridimensionato questo dato grazie ad un più attento e scrupoloso utilizzo di misure preventive della tossicità ematologica e gastrointestinale [285]. In uno studio osservazionale prospettico condotto su oltre 700 pazienti trattati con cabazitaxel è emerso che nel gruppo di pazienti anziani ( $> 70$  aa) era più comune l'utilizzo di fattori di crescita granulocitari e che l'età  $> 75$  aa ,il numero basale di neutrofili  $< 4000/mm^3$  erano associati a un maggior rischio di neutropenia febbrile [286].

Cabazitaxel va quindi riservato a pazienti anziani selezionati ed è raccomandabile in questi pazienti l'uso di fattori di crescita granulocitari in profilassi primaria [287].

### 11.2.3 Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione

Abiraterone acetato è un agente approvato per l'utilizzo in combinazione con il prednisone per la terapia del mCRPC e la cui efficacia è stata provata sia in pazienti chemio-naive con malattia asintomatica o paucisintomatica e in assenza di lesioni viscerali, che in pazienti che progrediscono dopo trattamento con docetaxel. L'analisi dei dati nell'ambito del gruppo di pazienti anziani (> 75aa) entrati nei due studi registrativi, ha documentato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza in assenza di progressione ossea in entrambi gli studi [288, 289].

Per quanto riguarda la tollerabilità abiraterone si è dimostrato inoltre efficace nel controllo del dolore e nel migliorare la qualità di vita[290]. Questo dato è osservabile nell'analisi dei sottogruppi di anziani degli studi registrativi e confermato da uno studio prospettico osservazionale italiano condotto in persone con  $\geq 80$  anni [291-293].

L'abiraterone ha un metabolismo epatico e questo consente l'utilizzo anche in pazienti con deficit della funzionalità epatica, mentre l'associazione con basse dosi di steroide per tempi prolungati, nonostante un'analisi retrospettiva nel sottogruppo di pazienti anziani trattati nell'ambito degli studi COU-AA-301 e COU-AA\_302 non abbia evidenziato un eccesso di eventi avversi nei pazienti anziani, prudenzialmente ne limita l'uso in pazienti diabetici o a rischio di scompenso diabetico[294].

Enzalutamide è un antagonista dei recettori per gli androgeni che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale, la qualità di vita e di ritardare gli eventi scheletrici in confronto con placebo sia in pazienti con malattia ormonoresistente progrediti dopo trattamento con docetaxel [294-296] che chemio-naive[297].

L'analisi retrospettiva nel sottogruppo dei pazienti anziani entrati negli studi registrativi ha evidenziato che non vi sono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza e di tollerabilità[298], anche se è bene sottolineare un dato emerso nell'ambito dello studio Preval che mostra un eccesso di cadute nel gruppo di pazienti anziani (> 75 aa). Questo dato non è sicuramente ascrivibile ad un effetto diretto del farmaco, ma probabilmente alla coesistenza di sintomi iatrogeni (mialgia, miastenia, dolore lombare e astenia) che in pazienti fragili espongono al rischio di cadute [299].

### 11.2.4 Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL

Nei pazienti con malattia metastatica ossea resistente alla castrazione ad alto rischio di frattura si possono utilizzare i farmaci bone targeted come i difosfonati e il denosumab previa valutazione della funzionalità renale, della calcemia e l'adozione di misure preventive per ridurre il rischio di sviluppare la necrosi dell'osso mandibolare (ONJ).

Per quanto riguarda le raccomandazioni in merito all'utilizzo di difosfonati e inibitori di RANKL nel trattamento delle metastasi ossee dei pazienti affetti da neoplasia prostatica, si rimanda alle "LINEE GUIDA AIOM TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE"

## 12.TERAPIA DEL CARCINOMA OVARICO E DELLA CERVICE NELLE PAZIENTI ANZIANE

### 12.1 Terapia del carcinoma ovarico nelle pazienti anziane

Il tumore ovarico rappresenta il settimo tumore più comune nel mondo con circa il 4% di nuovi casi all'anno.

È raro in donne sotto i 40 anni, ove la forma istologica più rappresentata è il tumore a cellule germinali.

Sopra i 40 anni più del 90% dei tumori è di tipo epiteliale, con un rischio che aumenta con l'età, con un picco nella settima decade [300].

Quasi la metà di tutte le pazienti con neoplasia ovarica ha più di 65 anni alla diagnosi, con più del 70% delle morti per questa malattia nella stessa fascia di età.

Con l'invecchiamento della popolazione, il numero di donne anziane affette da questa neoplasia tende ad aumentare.

Il tumore ovarico potrebbe quindi essere definito come una malattia delle donne anziane. La malattia si diffonde in maniera "insidiosa" presentandosi nella maggior parte dei casi in stadio avanzato al momento della diagnosi. Molti studi hanno riportato un rischio di morte aumentato di due volte nelle donne con più di 65 anni. Sono state proposte varie teorie per spiegare la differente sopravvivenza nelle donne anziane, incluse: 1) una maggiore aggressività della neoplasia in età avanzata; 2) una resistenza insita alla chemioterapia; 3) fattori individuali relativi alla paziente, come le comorbidity; 4) il pregiudizio da parte del medico in merito alle pazienti anziane che porta a sottotrarle (inadeguata chirurgia, chemioterapia non ottimale, scarso arruolamento negli studi clinici) [277].

Infatti, rispetto alle donne più giovani, le donne anziane con carcinoma ovarico sono sottoposte meno a chirurgia e chemioterapia, sviluppano maggiore tossicità e hanno un outcome peggiore. Inoltre sono meno rappresentate nei trials clinici. Infatti, rispetto alle donne più giovani, le donne anziane con carcinoma ovarico sono sottoposte meno a chirurgia e chemioterapia, sviluppano maggiore tossicità e hanno un outcome peggiore. Inoltre sono meno rappresentate nei trials clinici.

Il Performance Status da solo si è mostrato essere uno strumento inadeguato nel predire la tossicità nelle pazienti anziane sottoposte a chemioterapia[301].

Di fronte a questa alta variabilità clinica, gli oncologi hanno bisogno di prendere più confidenza con il CGA al fine di meglio identificare le pazienti vulnerabili a maggiore rischio di complicanze. Sono disponibili molti strumenti per la valutazione geriatrica delle capacità fisiologiche e funzionali della paziente anziana per individuare il trattamento migliore [302].

---

Il trattamento ottimale della neoplasia ovarica è la giusta integrazione di chirurgia e chemioterapia. Il trattamento chemioterapico cardine è l'associazione di un taxano (paclitaxel, docetaxel) con un platino-derivato (carboplatino, cisplatino). Lo studio GOG 158 ha stabilito il regime carboplatino e paclitaxel come terapia standard di cura. Questa schedula può essere ben tollerata dalle pazienti anziane con una tossicità non-ematologica <10% e una buona compliance al trattamento (l'87% delle pazienti avevano completato sei cicli) [301, 303].



<p><b>QUESITO 11 GRADE: Nelle pazienti anziane fit (<math>\geq 70</math> anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, è indicata l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico?</b></p>
<p><b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nelle pazienti anziane (<math>\geq 70</math> anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica</p>
<p><b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</b></p>
<p><b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b></p> <p>Per quanto concerne l'introduzione dei farmaci antiangiogenetici, l'impiego del bevacizumab nella neoplasia ovarica è stato valutato in combinazione con la chemioterapia e come trattamento di mantenimento post-chemioterapia. Il farmaco è stato ampiamente studiato in diversi setting: nella chemioterapia a base di platino in prima linea, nella malattia "platino-sensibile" (recidiva <math>&gt; 6</math> mesi dopo il completamento di un trattamento a base di platino), e nella malattia "platino-resistente" (recidiva <math>\leq 6</math> mesi dopo il completamento di un trattamento a base di platino).</p> <p>Gli studi ICON7 e GOG218 sono i primo due studi che hanno valutato l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia dopo una chirurgia per carcinoma ovarico avanzato (per approfondimenti si rimanda al capitolo LG "Tumori dell'ovaio") [304].</p> <p>Lo studio clinico di Selle et al. (2018) è uno studio osservazionale internazionale a braccio singolo con l'obiettivo di valutare la prosecuzione in extended della terapia in frontline contenente bevacizumab in pazienti <math>\geq 70</math> anni, con carcinoma ovarico epiteliale stadio II-IV o stadio I-IIA G3. Una post-hoc analyses ha valutato la safety e l'efficacia in base all'età delle pazienti. Sono state arruolate 1021 pazienti all'interno del ROSiA Study dal dicembre 2010 a Maggio 2012. Dopo la chirurgia primaria di debulking, le pazienti sono state sottoposte a trattamento sistemico per 4-8 cicli con carboplatino (AUC5.6 q3w), paclitaxel (con schedula settimanale o trisettimanale) e bevacizumab (15 o 7.5 mg/kg ogni 3 settimane), seguiti da monoterapia con bevacizumab fino a progressione o fino a 24 mesi. L'end point primario era la safety, quello secondario la progressione-free survival (PFS). Per quanto riguarda la safety, nelle pazienti <math>\geq 70</math> anni si è osservata una maggiore incidenza di tutti i gradi di anemia (44% vs 32%), diarrea (35% vs 25%), astenia (22% vs 12%), e ipertensione arteriosa G3 (41% vs 22%), eventi tromboembolici G3 (7% vs 2%). La PFS mediana era di 23.7 mesi (95%CI, 18.6-27.9) in pazienti <math>\geq 70</math> anni vs 25.6 mesi (95%CI, 23.7-28.4) in pazienti <math>&lt; 70</math> anni. I risultati dell'OS sono ancora immaturi [305].</p> <p>Nonostante i limiti dello studio, questa analisi esploratoria fornisce importanti informazioni sulla tollerabilità al trattamento sistemico contenente bevacizumab nelle pazienti anziane con nuova diagnosi di carcinoma ovarico, e supporta l'impiego di questo regime in questo setting di pazienti al pari delle pazienti più giovani, in cui questa terapia è disponibile. Gli autori concludono che l'età avanzata non dovrebbe precludere alla terapia antiangiogenetica con bevacizumab per carcinoma ovarico in pazienti con <math>\geq 70</math> anni selezionate; dato la maggiore prevalenza di ipertensione, le pazienti anziane devono essere monitorate con maggiore cautela e più strettamente. Il panel all'unanimità, valutata la relazione tra i benefici e i danni (a favore dei benefici), giudica che l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico possa essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica nelle pazienti anziane (<math>\geq 70</math> anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking.</p> <p><b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Ulteriori studi si rendono necessari per valutare l'impiego della polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico nelle pazienti anziane (<math>\geq 70</math> anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, con maggiore attenzione alla valutazione geriatrica multidimensionale e alla gestione delle tossicità.</p> <p>I limiti di questo studio riguardano il sottogruppo di pazienti con età <math>\geq 75</math> anni troppo piccolo per una valutazione significativa. La bassa percentuale (4%) di queste pazienti potrebbe rappresentare un bias di selezione nell'arruolamento del ROSiA Study. Un altro limite di questa analisi è l'assenza di un braccio di controllo e la mancanza di informazioni sulla valutazione geriatrica (stato funzionale, stato psicologico, funzioni cognitive, stato nutrizionale, supporto sociale), che può aiutare a identificare quali pazienti anziane</p>

possano beneficiare maggiormente dal trattamento o meno.
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi: Questa è un'analisi esploratoria, predefinita nel piano statistico. La qualità dello studio è stata valutata in accordo alla NICE checklist. Lo studio ha ottenuto uno score pari a 6/8: non è chiaro se le pazienti fossero state reclutate in modo consecutivo e gli outcomes non sono stati stratificati. I dati inerenti l'OS sono da considerare imprecisi perché non maturi.
<b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>

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

<b>QUESITO 12 GRADE: L'uso dei PARP inibitori è raccomandato nelle pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale?</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> L'uso dei PARP inibitori può essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti anziane (età maggiore o uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale
<b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</b>
<p>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Sono stati presi in considerazione 3 studi.</p> <p>Nel 2012 Ledermann J. pubblica i dati dello studio di fase II randomizzato STUDY-19, doppio cieco, che confronta l'impiego di olaparib vs placebo in 265 pazienti con carcinoma ovarico sieroso ad alto grado, recidivato, dopo <math>\geq 2</math> linee di chemioterapia con regimi contenenti platino, in risposta parziale o completa a questi schemi. L'obiettivo primario era la progression-free survival (PFS). Il trattamento con olaparib di mantenimento ha mostrato un significativo aumento della PFS mediana vs placebo (8.4 vs 4.8 mesi), senza vantaggio in sopravvivenza. La tossicità di olaparib è risultata sovrapponibile a quella descritta nei precedenti studi[306].</p> <p>Nel 2016 Mirza MR. pubblica i dati dello studio di fase III ENGOT-OV16/NOVA, randomizzato, doppio cieco, di confronto tra niraparib vs placebo come terapia di mantenimento in 553 pazienti con carcinoma ovarico recidivato, platino-sensibile, stratificando la popolazione in base alla presenza o assenza di mutazione e tipo di mutazione di BRCA. La PFS era l'obiettivo primario. La PFS mediana è risultata significativamente più lunga nel braccio con niraparib, indipendentemente dalla presenza o assenza di BRCA mutato o status di HRD (homologous recombination deficient). La tossicità midollare è stata moderata[307].</p>



Nel 2018 Fabbro pubblica i dati di efficacia e safety del trattamento con niraparib di mantenimento nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) con carcinoma ovarico recidivato, dati derivanti dallo studio ENGOT-OV16/NOVA. Gli autori concludono che in questo setting di pazienti la PFS e l'incidenza di ogni grado di tossicità sono comparabili a quelli della popolazione più giovane; pertanto l'impiego di niraparib dovrebbe essere considerato nella popolazione anziana.

Nel 2017 Coleman RL pubblica i dati dello studio di fase III ARIEL3, randomizzato, doppio cieco, che confronta l'impiego di rucaparib di mantenimento vs placebo in 564 pazienti con recidiva di carcinoma sieroso ovarico ad alto grado o endometrioide, carcinoma primitivo peritoneale e delle tube di Falloppio, platino-sensibile, in risposta parziale o completa dopo regimi a base di platino. L'obiettivo primario era la PFS. Nelle pazienti BRCA mutate trattate con rucaparib la PFS mediana era 16.6 vs 5.4 mesi delle pazienti trattate con placebo; nelle pazienti con HRD trattate con rucaparib la PFS era di 13.6 vs 5.4 mesi delle pazienti trattate con placebo; nella popolazione complessiva la PFS era di 10.8 vs 5.4 mesi nelle pazienti trattate con rucaparib vs placebo, rispettivamente. Le principali tossicità sono state l'anemia e l'alterazione della funzionalità epatica (incremento delle transaminasi)[ 308].

Nel 2020 Colombo N. et al pubblica una post hoc analisi dello studio ARIEL3 focalizzandosi sull'impatto dell'età sull'efficacia, la safety e l'outcome in pazienti con carcinoma ovarico trattate con rucaparib di mantenimento. L'analisi evidenzia come non vi siano differenze di questi parametri nei 3 gruppi di età valutati (<65 anni, 65-74 anni, e  $\geq 75$  anni). Si conclude quindi che a tutte le donne con carcinoma ovarico recidivato candidabili a terapia con rucaparib debba essere offerta questa opzione terapeutica, indipendentemente dall'età[309].

Dall'analisi di questi studi emerge che in generale l'impiego dei PARP-inibitori porta a maggiori benefici in termini di PFS con un profilo di tossicità moderato e accettabile, ma che sono pochi i dati a disposizione mirati sulla popolazione anziana, e ciò rappresenta chiaramente un limite nella trasferibilità dei dati dalla popolazione generale a quella più anziana.

Il panel all'unanimità, valutata la relazione tra i benefici e i danni (a favore dei benefici), nonostante

una qualità delle evidenze molto bassa, giudica che l'uso dei PARP inibitori possa essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale.

**Implicazioni per le ricerche future:** Ulteriori studi si rendono necessari per valutare l'impiego dei PARP-inibitori nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale.

**Qualità delle Evidenze**

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

- gli studi sono eterogenei tra loro
- la popolazione valutata in questi trials è diversa dalla popolazione oggetto del quesito e quindi non è possibile la trasferibilità dei dati in questo setting di pazienti
- gli intervalli di confidenza riportati negli studi sono vari

**Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

## 12.2 Terapia del carcinoma della cervice nelle pazienti anziane

Il tumore della cervice uterina rappresenta la seconda neoplasia nel sesso femminile al di sopra dei 65 anni, ed è la causa di morte più frequente nei tumori ginecologici.

La distribuzione dei nuovi casi in base all'età è bimodale, con un picco nella fascia dei 30-39 anni e un altro a 60-69 anni. Attualmente il 10-20% delle pazienti con carcinoma della cervice riceve la diagnosi a un'età  $>65$  anni. Comunque, a causa dell'invecchiamento della popolazione, questa neoplasia verrà diagnosticata in un maggior numero di pazienti anziane.

L'età resta un controverso fattore prognostico indipendente. Precedenti analisi hanno dimostrato che le pazienti giovani con carcinoma della cervice non solo hanno una malattia più aggressiva rispetto a quelle più anziane, ma anche un rischio maggiore di mortalità. In altri studi invece, l'età avanzata sembra essere associata a un aumento della mortalità cancro-relata. Altri studi ancora non hanno evidenziato differenze tra i due gruppi. Pertanto il ruolo dell'età come fattore prognostico rimane tuttora controverso.

---

Le pazienti anziane con carcinoma cervicale ricevono un trattamento differente rispetto a quelle più giovani. Generalmente queste pazienti vengono sottoposte a procedure meno invasive, come una chirurgia minore, negli stadi iniziali, e a modifiche dei trattamenti standard negli stadi avanzati. Una proporzione significativa di pazienti anziani con questa neoplasia viene candidata a sola terapia di supporto, anche se la motivazione che sostiene questa decisione non è ancora del tutto ben stabilita. Fattori che possono contribuire nella scelta sono un ridotto performance status, uno stadio avanzato di malattia e la presenza di multiple comorbidità [310, 311].

**QUESITO 13 GRADE:** Nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) con carcinoma della cervice uterina, stadio IB2-IVA, è indicato il trattamento chemioradioterapico con cisplatino rispetto al solo trattamento radioterapico?

**RACCOMANDAZIONE:** Nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) con carcinoma della cervice uterina, stadio IB2-IVA, il trattamento chemioradioterapico con cisplatino può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al solo trattamento radioterapico

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

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

Come da LG AIOM, a cui si rimanda per approfondimenti, la chemioterapia a base di platino concomitante alla radioterapia rappresenta il trattamento standard per la malattia localmente avanzata e/o con linfonodi positivi. Uno studio condotto dal Gynecologic Oncology Group ha dimostrato che il trattamento chemioterapico con cisplatino settimanale concomitante a radioterapia ha un outcome simile nelle pazienti sotto e sopra i 55 anni, anche se con una maggiore tossicità ematologica nel secondo gruppo.

Una popolazione di pazienti con età  $> 65$  anni può rappresentare una sfida clinica dal momento che potrebbe non essere idonea per i trattamenti standard somministrati a pazienti più giovani.

Tiernay et al ha pubblicato nel 2004 una revisione sistematica sul carcinoma della cervice uterina localmente avanzato trattato con chemioterapia neoadiuvante. Questa meta-analisi ha incluso 18 studi randomizzati, con un numero complessivo di 2074 pazienti, con l'obiettivo di definire l'efficacia della chemioterapia neoadiuvante seguita da radioterapia definitiva vs la sola radioterapia, in confronto alla chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia vs la sola radioterapia. Gli outcome valutati sono stati l'Overall Survival (OS) e la Disease Free Survival (DFS). Il cisplatino è stato il trattamento chemioterapico maggiormente impiegato con una dose pianificata compresa tra 100 e 300 mg/mq in 10-21 giorni; la dose totale della radioterapia a fasci esterni è stata 45-60 Gy, mentre quella della brachiterapia è stata di 25-40 Gy.

I risultati emersi dalla revisione sono i seguenti:

- Overall Survival (follow up: median 5.7 years): HR 1.05 (95% CI 0.93 to 1.19)
- Disease free survival (Progression free survival): HR 1.00 (95% 0.88 to 1.14)

Il timing e la dose intensity della chemioterapia neoadiuvante hanno mostrato di avere un impatto sull'efficacia del trattamento (beneficio vs effetto detrimental).

Per quanto riguarda la tollerabilità ai trattamenti, va segnalato che, sebbene la tossicità tardiva sia stata valutata in più della metà degli studi, è stato registrato solo un numero relativamente piccolo di effetti tardivi sulla vescica, sull'intestino, e sulla vagina. Sebbene questi dati non siano sufficienti a giustificare un'analisi ufficiale, ve ne sono alcuni che suggeriscono che la tossicità tardiva possa rappresentare un maggiore problema in corso di chemioterapia adiuvante rispetto al controllo (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, rispettivamente). Questa meta-analisi ha però delle limitazioni: una grande eterogeneità dei dati, e solo l'8% della popolazione in studio anziana ( $>65$  anni). Gli autori hanno concluso che il timing e la dose intensity della chemioterapia neoadiuvante a base di cisplatino sembrano avere un impatto importante sull'efficacia del trattamento, ossia se possano avere un beneficio o un effetto detrimental, e giustificano la necessità di ulteriori analisi. Il panel all'unanimità, valutata la relazione tra i benefici e i danni (a favore dei benefici), giudica che il trattamento chemioradioterapico con cisplatino possa essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) con carcinoma della cervice uterina, stadio IB2-IVA.

Partendo da queste considerazioni, Diver EJ ha condotto un'analisi retrospettiva con l'obiettivo di capire meglio i modelli di trattamento e gli outcomes clinici in pazienti anziane con carcinoma cervicale rispetto a quelle più giovani. La conclusione è che le donne di età superiore a 65 anni affette da carcinoma cervicale vengono meno indirizzate a trattamento chirurgico e hanno una ridotta sopravvivenza globale. Questi risultati riflettono un'aumentata selezione verso trattamenti chemioradioterapici oppure radioterapici esclusivi rispetto all'approccio chirurgico in questo setting di pazienti, non dipendente dallo stadio FIGO.

Queste osservazioni sono in linea con altri studi in cui si mostrava che le pazienti anziane ricevono trattamenti meno aggressivi, incluse una chirurgia minore e una chemioterapia con dosi più basse. Sicuramente le comorbidità giocano un ruolo importante nella decisione, ma non sono le uniche spiegazioni. Molti studi condotti su pazienti anziane con carcinoma cervicale hanno mostrato una tollerabilità alla chirurgia, alla chemioterapia e alla radioterapia simile tra le pazienti anziane e quelle più giovani[310].

Una recente revisione della letteratura conclude che nonostante il carcinoma della cervice rappresenti uno dei tumori più comuni nelle donne, vi sono dati limitati nella popolazione anziana affetta da carcinoma cervicale; nei trials clinici le pazienti > 65 anni sono scarsamente rappresentate e questo conduce a un “dilemma” decisionale nell’impostazione terapeutica. Pertanto la terapia ottimale in questo setting di pazienti non è ancora ben definita [312].
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Ulteriori studi si rendono necessari per valutare la migliore schedula di trattamento chemioradioterapico, la sua efficacia e la sua tossicità nelle pazienti anziane (>= 70 anni) con carcinoma della cervice uterina, stadio IB2-IVA.
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>MOLTO BASSA</b> per i seguenti motivi: L’elevata eterogeneità dei dati analizzati in questa revisione (inconsistency) e la bassa percentuale (8%) di popolazione anziana (>65 anni) (indirectness) in studio condizionano la qualità delle evidenze e non consentono agevolmente di poter traslare questa esperienza alla realtà clinica. Per circa la metà degli studi inclusi non è stato possibile escludere il rischio di selection e attrition bias per la mancanza di informazioni su come è stata generata e tenuta nascosta la sequenza di random e sul numero di eventuali pazienti persi al follow-up, rispettivamente. Si tratta di studi in aperto: alto rischio di detection bias per gli outcome soggettivi.
<b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>

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

<b>QUESITO 14 GRADE: Nei pazienti anziani (≥ 80 anni) con cancro del colon retto metastatico è indicato l’uso di farmaci anti EGFR?</b>
<b>RACCOMANDAZIONE:</b> Un trattamento con anti-EGFR può essere preso in considerazione in pazienti più anziani di 80 anni con tumore avanzato del colonretto
<b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</b>
<b>Implicazioni per le ricerche future:</b> Studi dedicati a questa particolare tipologia di pazienti sono necessari al fine di stabilire l’efficacia e soprattutto la sicurezza di questi farmaci
<b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> Il tumore del colon retto è una delle neoplasie più frequenti nella popolazione anziana. Nell’Unione Europea il 40% dei pazienti ha una età alla diagnosi ≥75 e si stima che l’incidenza della malattia sia destinata a crescere nei prossimi anni [1]. In pazienti anziani sono generalmente esclusi dai trials randomizzati [2, 3], e le decisioni cliniche spesso si basano su dati estrapolati da popolazioni più giovani. Il Cetuximab è un anticorpo monoclonale chimerico, G1 che si lega al dominio extracellulare del fattore di crescita per l’epidermide (EGFR). EGFR è comunemente espresso in molti tumori, incluso il tumore del colon retto ed è coinvolto nella proliferazione cellulare, differenziazione e angiogenesi [9]. Il Cetuximab come agente singolo ha mostrato essere sicuro ed efficace come trattamento di prima linea nei pazienti anziani affetti da tumore del colon retto (RR, 14.6%).
<b>Qualità delle Evidenze</b> La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>MOLTO BASSA</b> per i seguenti motivi: L’inconsistenza dei risultati. Solo uno studio ha riportato dati su pazienti anziani. Il numero di eventi e pazienti a rischio non è riportato in alcuno studio.
<b>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</b>
<b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>

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

## CONCLUSIONI

In considerazione di quanto esposto nei due precedenti paragrafi, la problematica della gestione delle pazienti anziane con carcinoma ovarico e cervicale è di grande rilevanza.

In attesa di studi clinici dedicati a questo setting di pazienti, possiamo solo trarre conclusioni in base ad analisi di dati estrapolati dalle casistiche di trials clinici condotti su popolazioni più ampie.

## 13. BIBLIOGRAFIA

1. ISTAT rapporto annuale 2022. La situazione del Paese. [https://www.istat.it/it/files//2022/06/RAPANN2022\\_slide.pdf](https://www.istat.it/it/files//2022/06/RAPANN2022_slide.pdf).
2. ISTAT report anziani del 14.07.2021. <https://www.istat.it/it/files//2021/07/Report-anziani-2019.pdf>.
3. I numeri del cancro in Italia 2020 per cittadini e pazienti. [https://www.epicentro.iss.it/tumori/pdf/2020\\_Numeri\\_Cancro-pazienti-web.pdf](https://www.epicentro.iss.it/tumori/pdf/2020_Numeri_Cancro-pazienti-web.pdf).
4. AIRTUM Working group. I tumori in Italia. Rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(25- 26):Suppl.21.
5. Bernabei R, Landi F, Onder G et al. Second and third generation assessment instruments: the birth of standardization in geriatric care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 308-313.
6. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251-259.
7. Cesari M, Onder G, Russo A et al. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). *Gerontology* 2006; 52: 24-32.
8. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.
9. Rozzini R, Frisoni GB, Bianchetti A et al. Physical Performance Test and Activities of Daily Living scales in the assessment of health status in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 1109-1113.
10. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-186.
11. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 1963; 185: 914-919.
12. Freyer G, Geay JF, Touzet S et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005; 16: 1795-1800.

13. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM et al. A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med* 1995; 332: 1338-1344.
14. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2595-2603.
15. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36: 2326-2347.
16. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L et al. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996; 77: 395-401.
17. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494-502.
18. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865-6872.
19. Corre R, Greillier L, Le Caer H et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1476-1483.
20. Extermann M, Aapro M, Bernabei R et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 241-252.
21. Ferrucci L, Guralnik JM, Cavazzini C et al. The frailty syndrome: a critical issue in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 127-137.
22. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-156.
23. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M et al. Global Incidence of Frailty and Pre frailty Among Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198398.
24. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 738-743.
25. Fried LP. Conference on the physiologic basis of frailty. April 28, 1992, Baltimore, Maryland, U.S.A. Introduction. *Aging (Milano)* 1992; 4: 251-252.
26. P. SUCAM. Paziente anziano e paziente geriatrico. *Medicina della complessità III edizione. EDISES NAPOLI* 2010.
27. Harrison JK, Clegg A, Conroy SP, Young J. Managing frailty as a long-term condition. *Age Ageing* 2015; 44: 732-735.
28. Pamoukdjian F, Paillaud E, Zelek L et al. Measurement of gait speed in older adults to identify complications associated with frailty: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 484-496.
29. Choi HC, Son KY, Cho B et al. An implication of the short physical performance battery (SPPB) as a predictor of abnormal pulmonary function in aging people. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; 54: 448-452.
30. Corsonello A, Lattanzio F, Pedone C et al. Prognostic significance of the short physical performance battery in older patients discharged from acute care hospitals. *Rejuvenation Res* 2012; 15: 41-48.



31. Fisher S, Ottenbacher KJ, Goodwin JS et al. Short Physical Performance Battery in hospitalized older adults. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21: 445-452.
32. Freire AN, Guerra RO, Alvarado B et al. Validity and reliability of the short physical performance battery in two diverse older adult populations in Quebec and Brazil. *J Aging Health* 2012; 24: 863-878.
33. Sayers SP, Guralnik JM, Newman AB et al. Concordance and discordance between two measures of lower extremity function: 400 meter self-paced walk and SPPB. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18: 100-106.
34. Vasunilashorn S, Coppin AK, Patel KV et al. Use of the Short Physical Performance Battery Score to predict loss of ability to walk 400 meters: analysis from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 223-229.
35. Given B, Given C, Azzouz F, Stommel M. Physical functioning of elderly cancer patients prior to diagnosis and following initial treatment. *Nurs Res* 2001; 50: 222-232.
36. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol* 2017; 28: 2107-2118.
37. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 629-635.
38. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
39. Dam TT, Peters KW, Fragala M et al. An evidence-based comparison of operational criteria for the presence of sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 584-590.
40. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2018.
41. Feder G, Cryer C, Donovan S, Carter Y. Guidelines for the prevention of falls in people over 65. The Guidelines' Development Group. *BMJ* 2000; 321: 1007-1011.
42. Bodenner D, Spencer T, Riggs AT et al. A retrospective study of the association between megestrol acetate administration and mortality among nursing home residents with clinically significant weight loss. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 137-146.
43. Cicerchia M, Ceci M, Locatelli C et al. Geriatric syndromes in peri-operative elderly cancer patients. *Surg Oncol* 2010; 19: 131-139.
44. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 780-791.
45. Paillaud E, Liuu E, Laurent M et al. Geriatric syndromes increased the nutritional risk in elderly cancer patients independently from tumoursite and metastatic status. The ELCAPA-05 cohort study. *Clin Nutr* 2014; 33: 330-335.
46. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-34.
47. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P et al. Performance of Four Frailty Classifications in Older Patients With Cancer: Prospective Elderly Cancer Patients Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35: 766-777.
48. Overcash JA, Beckstead J, Moody L et al. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA) for use in the older cancer patient as a prescreen: scoring and interpretation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 205-210.
49. Retornaz F, Monette J, Batist G et al. Usefulness of frailty markers in the assessment of the health and functional status of older cancer patients referred for chemotherapy: a pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 518-522.



50. Hurria A, Hurria A, Zuckerman E et al. A prospective, longitudinal study of the functional status and quality of life of older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1119-1124.
51. Fried LP TC, Walston J, et al. . Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A:M146-M156.
52. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA(R)) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 351-356.
53. Biganzoli L, Boni L, Becheri D et al. Evaluation of the cardiovascular health study (CHS) instrument and the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) in elderly cancer patients. Are we still missing the right screening tool? *Ann Oncol* 2013; 24: 494-500.
54. Soo WK, King MT, Pope A et al. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGERATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Healthy Longev* 2022; 3: e617-e627.
55. Nadaraja S, Matzen LE, Jørgensen TL et al. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol* 2020; 11: 488-495.
56. Ingram SS, Seo PH, Martell RE et al. Comprehensive Assessment of the Elderly Cancer Patient: The Feasibility of Self-Report Methodology. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 770-775.
57. Roehrig B, Hoeffken K, Pientka L, Wedding U. How many and which items of activities of daily living (ADL) and instrumental activities of daily living (IADL) are necessary for screening. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 164-171.
58. Mohile SG, Bylow K, Dale W et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007; 109: 802-810.
59. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1936-1944.
60. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2046-2050.
61. Castagneto B, Di Pietrantonj C, Stevani I et al. The importance of negative predictive value (NPV) of vulnerable elderly survey (VES 13) as a pre-screening test in older patients with cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 708.
62. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012; 23: 2166-2172.
63. Kenis C, Decoster L, Van Puyvelde K et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 19-26.
64. Petit-Moneger A, Rainfray M, Soubeyran P et al. Detection of frailty in elderly cancer patients: Improvement of the G8 screening test. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 99-107.
65. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitaine F, Bastuji-Garin S et al. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist* 2016; 21: 188-195.
66. Luciani A, Dottorini L, Battisti N et al. Screening elderly cancer patients for disabilities: evaluation of study of osteoporotic fractures (SOF) index and comprehensive geriatric assessment (CGA). *Ann Oncol* 2013; 24: 469-474.

67. Wedding U, Roehrig B, Klippstein A et al. Comorbidity in patients with cancer: prevalence and severity measured by cumulative illness rating scale. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 269-276.
68. Repetto L LL, Raffaele M, Di Bartolomeo C, Sebastiani M, Spazzafumo L. . The use of Winograd and Vulnerable Elders Survey-13 criteria to evaluate frailty applied to INRCA Comprehensive Geriatric Assessment database. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2008; 68.
69. Wedding U, Honecker F, Bokemeyer C et al. Tolerance to chemotherapy in elderly patients with cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 44-56.
70. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43.
71. Chen RC, Royce TJ, Extermann M, Reeve BB. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 265-271.
72. Smith SM, Soubhi H, Fortin M et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. *BMJ* 2012; 345: e5205.
73. Thompson K, Dale W. How do I best manage the care of older patients with cancer with multimorbidity? *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 249-253.
74. Williams GR, Deal AM, Lund JL et al. Patient-Reported Comorbidity and Survival in Older Adults with Cancer. *Oncologist* 2018; 23: 433-439.
75. Klepin HD, Pitcher BN, Ballman KV et al. Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004 (alliance). *J Oncol Pract* 2014; 10: e285-292.
76. Tremblay D, Charlebois K, Terret C et al. Integrated oncogeriatric approach: a systematic review of the literature using concept analysis. *BMJ Open* 2012; 2.
77. Ritchie CS, Kvale E, Fisch MJ. Multimorbidity: an issue of growing importance for oncologists. *J Oncol Pract* 2011; 7: 371-374.
78. Balducci L, Goetz-Parten D, Steinman MA. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 7: vii36-40.
79. Schoenborn NL, Blackford AL, Joshu CE et al. Life expectancy estimates based on comorbidities and frailty to inform preventive care. *J Am Geriatr Soc* 2022; 70: 99-109.
80. Bensken WP, Schiltz NK, Warner DF et al. Comparing the association between multiple chronic conditions, multimorbidity, frailty, and survival among older cancer patients. *J Geriatr Oncol* 2022.
81. Daskivich TJ, Lai J, Dick AW et al. Questioning the 10-year Life Expectancy Rule for High-grade Prostate Cancer: Comparative Effectiveness of Aggressive vs Nonaggressive Treatment of High-grade Disease in Older Men With Differing Comorbid Disease Burdens. *Urology* 2016; 93: 68-76.
82. Pallis AG, Ring A, Fortpied C et al. EORTC workshop on clinical trial methodology in older individuals with a diagnosis of solid tumors. *Ann Oncol* 2011; 22: 1922-1926.
83. Patient-centered care for older adults with multiple chronic conditions: a stepwise approach from the American Geriatrics Society: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1957-1968.
84. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zelek L et al. Impaired mobility, depressed mood, cognitive impairment and polypharmacy are independently associated with disability in older cancer outpatients: The prospective Physical Frailty in Elderly Cancer patients (PF-EC) cohort study. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 190-195.

85. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825-1832.
86. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-1536.
87. Fick DM, Cooper JW, Wade WE et al. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-2724.
88. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385-391.
89. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 725-731.
90. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213-218.
91. [<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/criteri-di-beers>]
92. Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 338-346.
93. Castilho ECD, Reis AMM, Borges TL et al. Potential drug-drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2018; 25: 3-13.
94. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65: 989-995.
95. Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf* 2016; 7: 11-22.
96. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 57-65.
97. Oyarzun-Gonzalez XA, Taylor KC, Myers SR et al. Cognitive decline and polypharmacy in an elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 397-399.
98. Pan HH, Li CY, Chen TJ et al. Association of polypharmacy with fall-related fractures in older Taiwanese people: age- and gender-specific analyses. *BMJ Open* 2014; 4: e004428.
99. Rosholm JU, Bjerrum L, Hallas J et al. Polypharmacy and the risk of drug-drug interactions among Danish elderly. A prescription database study. *Dan Med Bull* 1998; 45: 210-213.
100. Niikawa H, Okamura T, Ito K et al. Association between polypharmacy and cognitive impairment in an elderly Japanese population residing in an urban community. *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17: 1286-1293.
101. 2017 LA. "Assistenza psico-sociale dei malati oncologici". Capitolo 1: Fornire informazioni ai pazienti, familiari/caregiver: 10.
102. Mitnick S, Leffler C, Hood VL. Family caregivers, patients and physicians: ethical guidance to optimize relationships. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 255-260.
103. Guerard EJ, Nightingale G, Bellizzi K et al. Survivorship care for older adults with cancer: U13 conference report. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 305-312.
104. Hamaker ME, Prins M, van Huis LH. Update in geriatrics: What geriatric oncology can learn from general geriatric research. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 393-397.
105. NFCPS Complete Resource Guide. 2005.
106. K SBB. AARP. 2005.
107. Given BA, Given CW, Sherwood P. The challenge of quality cancer care for family caregivers. *Semin Oncol Nurs* 2012; 28: 205-212.

108. Guay C, Auger C, Demers L et al. Components and Outcomes of Internet-Based Interventions for Caregivers of Older Adults: Systematic Review. *J Med Internet Res* 2017; 19: e313.
109. Brighi N, Balducci L, Biasco G. Cancer in the elderly: is it time for palliative care in geriatric oncology? *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 197-203.
110. Shahi V, Lapid MI, Kung S et al. Do age and quality of life of patients with cancer influence quality of life of the caregiver? *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 331-336.
111. Li H, Stewart BJ, Imle MA et al. Families and hospitalized elders: A typology of family care actions. *Res Nurs Health* 2000; 23: 3-16.
112. Li Q, Loke AY. A spectrum of hidden morbidities among spousal caregivers for patients with cancer, and differences between the genders: A review of the literature. *Eur J Oncol Nurs* 2013.
113. Sherwood PR, Donovan HS, Given CW et al. Predictors of employment and lost hours from work in cancer caregivers. *Psychooncology* 2008; 17: 598-605.
114. Kim Y, Given BA. Quality of life of family caregivers of cancer survivors: across the trajectory of the illness. *Cancer* 2008; 112: 2556-2568.
115. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T et al. Family caregiver burden: results of a longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *CMAJ* 2004; 170: 1795-1801.
116. Grov EK, Dahl AA, Moum T, Fossa SD. Anxiety, depression, and quality of life in caregivers of patients with cancer in late palliative phase. *Ann Oncol* 2005; 16: 1185-1191.
117. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 243-254.
118. Bozzetti F. Nutritional issues in the care of the elderly patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 48: 113-121.
119. Buford TW, Anton SD, Judge AR et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 369-383.
120. Roubenoff R. Sarcopenia: effects on body composition and function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 1012-1017.
121. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009; 89: 381-410.
122. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011; 12: 489-495.
123. Evans WJ, Morley JE, Argiles J et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008; 27: 793-799.
124. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB et al. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1054-1060.
125. Horstman AM, Sheffield-Moore M. Nutritional/metabolic response in older cancer patients. *Nutrition* 2015; 31: 605-607.
126. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL et al. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004; 12: 1995-2004.
127. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 589-593.
128. Versteeg KS, Konings IR, Lagaay AM et al. Prediction of treatment-related toxicity and outcome with geriatric assessment in elderly patients with solid malignancies treated with chemotherapy: a systematic review. *Ann Oncol* 2014.
129. Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4: 218-226.

130. Barao K, Abe Vicente Cavagnari M, Silva Fucuta P, Manoukian Forones N. Association Between Nutrition Status and Survival in Elderly Patients With Colorectal Cancer. *Nutr Clin Pract* 2017; 884533617706894.
131. Duc S, Rainfray M, Soubeyran P et al. Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *Psychooncology* 2016.
132. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017; 36: 49-64.
133. Jensen GL, Cederholm T. Global Leadership Initiative on Malnutrition: Progress Report From ASPEN Clinical Nutrition Week 2017. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42: 266-267.
134. Martucci RB, Barbosa MV, D'Almeida CA et al. Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients. *Nutrition* 2017; 34: 65-70.
135. Abd-El-Gawad WM, Abou-Hashem RM, El Maraghy MO, Amin GE. The validity of Geriatric Nutrition Risk Index: Simple tool for prediction of nutritional-related complication of hospitalized elderly patients. Comparison with Mini Nutritional Assessment. *Clin Nutr* 2013.
136. Vandewoude M. Nutritional assessment in geriatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18 Suppl 2: S51-56.
137. Hubbard JM, Cohen HJ, Muss HB. Incorporating biomarkers into cancer and aging research. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2611-2616.
138. Regueme SC, Echeverria I, Monéger N et al. Protein intake, weight loss, dietary intervention, and worsening of quality of life in older patients during chemotherapy for cancer. *Support Care Cancer* 2021; 29: 687-696.
139. Bourdel-Marchasson I, Barateau M, Rondeau V et al. A multi-center trial of the effects of oral nutritional supplementation in critically ill older inpatients. GAGE Group. Groupe Aquitaine Geriatrique d'Evaluation. *Nutrition* 2000; 16: 1-5.
140. Potter JM, Roberts MA, McColl JH, Reilly JJ. Protein energy supplements in unwell elderly patients--a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25: 323-329.
141. Milne AC PJ, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Apr 15;(2):CD003288.
142. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 10-17.
143. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Cd003288.
144. Bozzetti F. Tailoring the nutritional regimen in the elderly cancer patient. *Nutrition* 2015; 31: 612-614.
145. Power L, Mullally D, Gibney ER et al. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings - A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN* 2018; 24: 1-13.
146. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 1582-1586.
147. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 69e-77e.
148. Pascoe J, Jackson A, Gaskell C et al. Beta-hydroxy beta-methylbutyrate/arginine/glutamine (HMB/Arg/Gln) supplementation to improve the management of cachexia in patients with advanced lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, controlled phase II trial (NOURISH). *BMC Cancer* 2021; 21: 800.



149. Currow DC, Glare P, Louw S et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep* 2021; 11: 2421.
150. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd004310.
151. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Usage of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 448-454.
152. Yeh SS, Marandi M, Thode HC, Jr. et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *J Ren Nutr* 2010; 20: 52-62.
153. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological treatment of geriatric cachexia: evidence and safety in perspective. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8: 363-377.
154. Yaxley A, Miller MD, Fraser RJ, Cobiac L. Pharmacological interventions for geriatric cachexia: a narrative review of the literature. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 148-154.
155. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016; 17: 519-531.
156. Currow D, Temel JS, Abernethy A et al. ROMANA 3: A phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia. *Ann Oncol* 2017.
157. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 108-116.
158. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 335-345.
159. Gine-Garriga M, Roque-Figuls M, Coll-Planas L et al. Physical exercise interventions for improving performance-based measures of physical function in community-dwelling, frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014; 95: 753-769.e753.
160. Volkert D, Berner YN, Berry E et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330-360.
161. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1510-1530.
162. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3457-3465.
163. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW et al. MAX2--a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1193-1198.
164. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118: 3377-3386.
165. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1829-1834.
166. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol* 2015; 6: 272-279.

167. Cova D. BL. Cancer Therapy in the older patient. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M.: *Comprehensive geriatric oncology*, Taylor & Francis Publishers, London 2004; 463-488.
168. Ando M, Minami H, Ando Y et al. Pharmacological analysis of etoposide in elderly patients with lung cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1690-1695.
169. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM et al. Total and free methotrexate pharmacokinetics in elderly patients with rheumatoid arthritis. A comparison with young patients. *J Rheumatol* 1997; 24: 1903-1909.
170. Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel. *Invest New Drugs* 2001; 19: 163-169.
171. Cassidy J, Twelves C, Cameron D et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 453-460.
172. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000; 18: 521-529.
173. Fidias P, Supko JG, Martins R et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 3942-3949.
174. Gauvin A, Pinguet F, Culine S et al. Bayesian estimate of vinorelbine pharmacokinetic parameters in elderly patients with advanced metastatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2690-2695.
175. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D et al. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1205-1218.
176. Hurria A, Fleming MT, Baker SD et al. Pharmacokinetics and toxicity of weekly docetaxel in older patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6100-6105.
177. Hurria A, Lichtman SM. Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control* 2007; 14: 32-43.
178. Jen JF, Cutler DL, Pai SM et al. Population pharmacokinetics of temozolomide in cancer patients. *Pharm Res* 2000; 17: 1284-1289.
179. Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 51: 395-402.
180. Lichtman SM, Hollis D, Miller AA et al. Prospective evaluation of the relationship of patient age and paclitaxel clinical pharmacology: Cancer and Leukemia Group B (CALGB 9762). *J Clin Oncol* 2006; 24: 1846-1851.
181. Milano G, Etienne MC, Cassuto-Viguier E et al. Influence of sex and age on fluorouracil clearance. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1171-1175.
182. Miller AA, Rosner GL, Ratain MJ et al. Pharmacology of 21-day oral etoposide given in combination with i.v. cisplatin in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a cancer and leukemia group B study (CALGB 9062). *Clin Cancer Res* 1997; 3: 719-725.
183. Minami H, Ohe Y, Niho S et al. Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of docetaxel and Cisplatin in elderly and non-elderly patients: why is toxicity increased in elderly patients? *J Clin Oncol* 2004; 22: 2901-2908.
184. Slaviero KA, Clarke SJ, McLachlan AJ et al. Population pharmacokinetics of weekly docetaxel in patients with advanced cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 44-53.
185. Smorenburg CH, ten Tije AJ, Verweij J et al. Altered clearance of unbound paclitaxel in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 196-202.

186. Sorio R, Robieux I, Galligioni E et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 301-303.
187. ten Tije AJ, Verweij J, Carducci MA et al. Prospective evaluation of the pharmacokinetics and toxicity profile of docetaxel in the elderly. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1070-1077.
188. Toffoli G, Corona G, Sorio R et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 511-519.
189. Lichtman SM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Clin Adv Hematol Oncol* 2007; 5: 181-182.
190. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529-542.
191. HP L. Prevention and management of anticancer drug toxicity. The significance of clinical pharmacokinetics. *Universitatverlag Jena* 1995; 1-130.
192. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. Effects on drug therapy. *Drugs Aging* 1994; 5: 34-48.
193. Jules-Elysee K, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1-20.
194. Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1982; 9: 103-130.
195. LC M. Hemopoiesis and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology*. Hardwood Academic Publishers, London 1998; 399-412.
196. Zagonel V PA, Monfardini S. Strategies to prevent chemotherapy-related toxicity in the older person. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB: *Comprehensive geriatric oncology*. Hardwood Academic Publishers, London 1998; 481-500.
197. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 33-64.
198. Twelves CJ, Dobbs NA, Michael Y et al. Clinical pharmacokinetics of epirubicin: the importance of liver biochemistry tests. *Br J Cancer* 1992; 66: 765-769.
199. Benjamin R. Clinical Pharmacology of Daunorubicin. *Cancer Treat Rep* 1981; 4: 109-110.
200. Pfizer CI. PHARMORUBICIN® product monograph. Kirkland, Quebec 2005.
201. Basow De. Idarubicin. UpToDate 18.3 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2011.
202. Lexi-Drugs OdotI. Idarubicin hydrochloride. 2011.
203. Aronoff GR BJ, Brier ME, Golper TA. Drug Prescribing in Renal Failure. 72-73 1999.
204. DRUGDEX® EdotI. Cytarabine. Thomson MICROMEDEX® 2006.
205. Rose Be. Cytarabine. <http://www.uptodate.com/ed>. Waltham, Massachusetts: 2006.
206. Venook AP EM, Rosner GL, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of gemcitabine in patients with hepatic or renal dysfunction: Cancer and Leukemia Group B 9565. *JCO* 2000; 18(14): 2780-2787.
207. Dorr RT V-HD. *Cancer chemotherapy handbook*. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1994; 680-685.
208. Aronoff GR BJ, Brier ME, Golper TA. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. 2007.
209. Rose Be. Mitomycin. UpToDate 15.2 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2007.
210. sigma-tau PI. MATULANE® Product Monograph. Scarborough, Ontario 2008.
211. Anonymous. Thioguanine: Drug Information. In: Rose BD, editor. UpToDate Wellesley, Massachusetts 2006.
212. Martindale. The Complete Drug Reference [database on the Internet]. Thioguanine. Thompson MICROMEDEX 2006.
213. Hoffman-La Roche L. XELODA® product monograph. Mississauga, Ontario 2011.



214. Jhaveri KD FC, Shah M, et al. A retrospective observational study on the use of capecitabine in patients with severe renal impairment (GFR <30 mL/min) and end stage renal disease on hemodialysis. *J Oncol Pharm Practice* 2012; 18(1): 140-147.
215. Poole C GJ, Twelves C, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (XELODA®) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-234.
216. EMA. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000336/WC500051730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000336/WC500051730.pdf).
217. Rose Be. Doxorubicin: Drug Information. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2005.
218. Trissel L. Handbook on Injectable Drugs. 13th ed. Houston: American Society of Health-System Pharmacists 2005; 535-542.
219. Hospira Healthcare C. Mitoxantrone Injection, USP Product Monograph. Saint-Laurent, Quebec 2007.
220. Rose Be. Mitoxantrone. UpToDate 15.3 ed. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2008.
221. Basow De. Paclitaxel. Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2012.
222. Basow De. Paclitaxel (nanoparticle albumin bound). Waltham, Massachusetts: UpToDate® 2010.
223. DRUGDEX® EdotI. Paclitaxel Protein-Bound. Thomson MICROMEDEX® 2010.
224. Hospira Healthcare C. DOCETAXEL FOR INJECTION® product monograph. Saint-Laurent, Quebec 2011.
225. Parsons M, Senior H, Mei-Hu Chen X et al. Assessment without action; a randomised evaluation of the interRAI home care compared to a national assessment tool on identification of needs and service provision for older people in New Zealand. *Health Soc Care Community* 2013; 21: 536-544.
226. Perry M. The Chemotherapy Source Book. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 489-490.
227. Repchinsky C. Vinblastine, CPhA monograph, Compendium of Pharmaceuticals and Specialties. Ottawa, Ontario: Canadian Pharmacists Association 2006.
228. Glaxo W. Navelbine product monograph. Mississauga: Ontario 1998.
229. GlaxoSmithKline I. LEUKERAN® Product Monograph. 2002.
230. [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/37BE9D9E-8E5A-48C2-ABA1-953637C4A5C0/53404/CyclophosphamideMonograph\\_1October2011.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/37BE9D9E-8E5A-48C2-ABA1-953637C4A5C0/53404/CyclophosphamideMonograph_1October2011.pdf) 2011.
231. Mayne Pharma CI. Cytarabine Injection Product Monograph. Montreal, Quebec 2003.
232. Lore Decoster KVP, Supriya Mohile, Ulrich Wedding, Umberto Basso, Giuseppe Colloca, Siri Rostoft, Janine Overcash, Hans Wildiers, Christopher Steer, Gretchen Kimmick, Ravindran Kanesvaran, Andrea Luciani, Catherine Terret, Arti Hurria, Cindy Kenis, Ricardo Audisio, Martine Extermann. Screening tools in older cancer patients: systematic review and SIOG consensus. *Ann Oncol* 2014; in press.
233. Fleming GF SR, Schumm LP, et al. Phase I and pharmacokinetic study of 24-hour infusion 5-fluorouracil and leucovorin in patients with organ dysfunction. *Ann.Oncol* 2003; 4(7): 1142-1147.
234. Floyd J MI, Sachs B, et al. . 2006;33(1):50-67. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *Sem Onc* 2006; 33(1): 50-67.
235. Hotta T TK, Ariei K, et al. Toxicity during 1-LV/5 FU adjuvant chemotherapy as a modified RPMI regimen for patients with colorectal cancer. *Oncol.Rep* 2005; 14(2): 433-439.
236. Koren G BK, Seto A, et al. The effects of impaired liver function on the elimination of antineoplastic agents. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 363-371.
237. Roderburg C dON, Fuchs R, et al. Safe use of FOLFOX in two patients with metastatic colorectal carcinoma and severe hepatic dysfunction. *Clin.Colorectal Cancer* 2011; 10(1): E6-9.

238. DRUGDEX E. Mercaptopurine. Thompson MICROMEDEX® 2006; Available from <http://www.micromedex.com>.
239. BC Cancer Agency N-OTG. (CNPROC) BCCA Protocol Summary for Standard Procarbazine for Second-line Treatment of Recurrent Brain Tumours. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency 2009.
240. BC Cancer Agency N-OTG. (CNMODPCV) BCCA Protocol Summary for Modified PCV Chemotherapy of Brain Tumours Using Procarbazine, Lomustine (CCNU) and VinCRISTine. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency 2011.
241. King PD PM. Hepatotoxicity of Chemotherapy. *The Oncologist* 2001; 6: 162-176.
242. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1824-1831.
243. Minisini AM, De Faccio S, Ermacora P et al. Cognitive functions and elderly cancer patients receiving anticancer treatment: a prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67: 71-79.
244. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1832-1843.
245. Wildiers H. Mastering chemotherapy dose reduction in elderly cancer patients. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2235-2241.
246. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K et al. Evaluation of a Pharmacist-Led Medication Assessment Used to Identify Prevalence of and Associations With Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use Among Ambulatory Senior Adults With Cancer. *J Clin Oncol* 2015.
247. Hurria A, Lichtman SM. Clinical pharmacology of cancer therapies in older adults. *Br J Cancer* 2008; 98: 517-522.
248. Lichtman S.M. MK, Boparai. Anticancer Drug Therapy in the Older Cancer Patient: Pharmacology and Polypharmacy. *Current Treatment Options in Oncology* 2008; Volume 9: 191-203.
249. Wasil T, Lichtman SM. Clinical pharmacology issues relevant to the dosing and toxicity of chemotherapy drugs in the elderly. *Oncologist* 2005; 10: 602-612.
250. Kolesar JM, Johnson CL, Freeberg BL et al. Warfarin-5-FU interaction--a consecutive case series. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1445-1449.
251. Bhagat R, Sporn TA, Long GD, Folz RJ. Amiodarone and cyclophosphamide: potential for enhanced lung toxicity. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1109-1111.
252. McEvoy G. American Hospital Formulary Service. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2004.
253. Pitceathly C, Maguire P. The psychological impact of cancer on patients' partners and other key relatives: a review. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1517-1524.
254. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD et al. Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 1664-1670.
255. Sobotka L, Schneider SM, Berner YN et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2009; 28: 461-466.
256. Pfizer L. SUTENT® product monograph. 2006; New York, New York.
257. Borges S DZ, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(1): 61-74.
258. Wolters KHI. Tamoxifen. Drug Facts and Comparisons. St. Louis, MO: Drug Facts and Comparisons 2006.
259. Limited H-LR. ZELBORAF® product monograph. Mississauga, Ontario 2012.

260. Studer UE, Collette L, Whelan P et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941-949.
261. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895-903.
262. Li EV, Siddiqui MR, Weiner AB et al. Efficacy and Adverse Events of Docetaxel for Metastatic, Hormone-sensitive Prostate Cancer Among Elderly Men: A Post Hoc Analysis of the CHAARTED Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19: 388-395.
263. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
264. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
265. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149-158.
266. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3979-3983.
267. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 39-46.
268. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-4456.
269. Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L et al. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3448-3456.
270. McNeill AM, Katz R, Girman CJ et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1317-1324.
271. Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Oncol Pract* 2018; 14: 580-587.
272. Kiwata JL, Dorff TB, Todd Schroeder E et al. A pilot randomised controlled trial of a periodised resistance training and protein supplementation intervention in prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy. *BMJ Open* 2017; 7: e016910.
273. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31.
274. Daly LE, ÉB NB, Power DG et al. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 315-325.
275. Davis MP, Panikkar R. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med* 2019; 8: 86-101.
276. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 28-36.
277. Bhasin S, Travison TG, Manini TM et al. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *J Am Geriatr Soc* 2020; 68: 1410-1418.
278. Chen LK, Woo J, Assantachai P et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 300-307.e302.

279. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-245.
280. Italiano A, Ortholan C, Oudard S et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55: 1368-1375.
281. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 117-124.
282. Droz JP, Efsthathiou E, Yildirim A et al. First-line treatment in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: A prospective international registry. *Urol Oncol* 2016; 34: 234.e221-239.
283. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-1154.
284. Bahl A, Oudard S, Tombal B et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the TROPIC trial. *Ann Oncol* 2013; 24: 2402-2408.
285. Bracarda S, Gernone A, Gasparro D et al. Real-world cabazitaxel safety: the Italian early-access program in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2014; 10: 975-983.
286. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 50: 1090-1099.
287. Ozguroglu M OS, Sartor AO, et al. G-CSF prophylaxis reduces the occurrence of neutropenia in men receiving cabazitaxel plus prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29:abstr 144.
288. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152-160.
289. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G et al. Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1263-1268.
290. Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1210-1217.
291. Maines F, Caffo O, De Giorgi U et al. Safety and Clinical Outcomes of Abiraterone Acetate After Docetaxel in Octogenarians With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the Italian Compassionate Use Named Patient Programme. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14: 48-55.
292. Mulders PF, Molina A, Marberger M et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *Eur Urol* 2014; 65: 875-883.
293. Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF et al. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (75 Years or Older) Chemotherapy Naïve Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2015; 194: 1277-1284.
294. Fizazi K, Scher HI, Miller K et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147-1156.



295. Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S et al. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 179-185.
296. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187-1197.
297. Lortol Y, Miller K, Sternberg CN et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 509-521.
298. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 429-434.
299. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol* 2016; 27: 286-294.
300. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3-14.
301. Tew WP. Ovarian cancer in the older woman. *J Geriatr Oncol* 2016; 7: 354-361.
302. Freyer G TW, Moore KN. Treatment and Trials: Ovarian cancer in older women. ASCO Educational book 2013.
303. Lichtman SM. How I treat ovarian cancer in older women. *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 223-229.
304. Grunewald T, Ledermann JA. Targeted Therapies for Ovarian Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 139-152.
305. Selle F, Colombo N, Korach J et al. Safety and Efficacy of Extended Bevacizumab Therapy in Elderly (>=70 Years) Versus Younger Patients Treated for Newly Diagnosed Ovarian Cancer in the International ROSiA Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 729-737.
306. Ledermann J, Harter P, Gourley C et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382-1392.
307. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-2164.
308. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1949-1961.
309. Colombo N, Oza AM, Lorusso D et al. The effect of age on efficacy, safety and patient-centered outcomes with rucaparib: A post hoc exploratory analysis of ARIEL3, a phase 3, randomized, maintenance study in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020; 159: 101-111.
310. Diver EJ, Hinchcliff EM, Gockley AA et al. Assessment of treatment factors and clinical outcomes in cervical cancer in older women compared to women under 65 years old. *J Geriatr Oncol* 2018; 9: 516-519.
311. Caires IQ, Souza KT, Negrao MV et al. Definitive chemoradiotherapy for advanced cervical cancer: should it be different in the elderly? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 192: 86-89.
312. Venkatesulu BP, Mallick S, Rath GK. Patterns of care of cervical cancer in the elderly: A qualitative literature review. *J Geriatr Oncol* 2017; 8: 108-116.



**- APPENDICE 1: TABELLE GRADE EVIDENCE PROFILE E EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK**



Autore/i:

Domanda: VGM rispetto a no VGM per management of elderly patients with solid tumours

Setting:

Bibliografia: Corre R. "Use of comprehensive Geriatric Assessment for the management of elderly patients with advanced non small cell lung cancer: a phase III Randomized ESOZIA\_GFPC-GECP 08-02 study" J Clin Oncol 34:1476-1783

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	VGM	no VGM	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Treatment failure free survival (follow up: mediana 4.5 mesi)</b>												
1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a,b</sup>	non importante	serio <sup>c</sup>	non importante	nessuno	214/243 (88.1%)	235/251 (93.6%)	<b>HR 0.91</b> (0.76 a 1.10)	<b>2 meno per 100</b> (da 6 meno a 2 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT
<b>Overall survival</b>												
5 <sup>1,2,3,4,5</sup>	studi randomizzati	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno			<b>HR 1.00</b> (0.88 a 1.13)	<b>1 meno per 100</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
<b>Grade 3-4 neutropenia</b>												
2	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	94/645 (14.6%)	61/454 (13.4%)	<b>RR 1.04</b> (0.77 a 1.40)	<b>1 più per 100</b> (da 3 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
<b>Grade 3-4 Trombocytopenia</b>												
2 <sup>1,6</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	37/645 (5.7%)	17/454 (3.7%)	<b>RR 1.60</b> (0.84 a 3.02)	<b>2 più per 100</b> (da 1 meno a 8 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
<b>Grade 3-4 Asthenia</b>												
2 <sup>1,6</sup>	studi randomizzati	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	66/645 (10.2%)	46/454 (10.1%)	<b>RR 1.08</b> (0.75 a 1.54)	<b>1 più per 100</b> (da 3 meno a 5 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
<b>Treatment discontinuation for toxicity</b>												
6 <sup>1,2,3,4,5,6</sup>	studi randomizzati	serio <sup>d</sup>	serio <sup>f</sup>	non importante	non importante	nessuno	284/875 (32.5%)	219/683 (32.1%)	<b>RR 0.75</b> (0.49 a 1.13)	<b>8 meno per 100</b> (da 16 meno a 4 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE

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

### Spiegazioni

- We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation.
- The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (Statist. Med. 17, 2815D2834 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias.
- Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors".
- High risk of performance and detection bias
- Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events.
- We decide to downgrade for heterogeneity (I<sup>2</sup> =76%)

### References

- Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaid, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. J Clin Oncol; May 1 2016.
- Nadaraja, S., Matzen, L. E., Jørgensen, T. L., Dysager, L., Knudsen, AØ, Jeppesen, S. S., Möller, S., Herrstedt, J.. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. J Geriatr Oncol; Apr 2020.
- Soo, W. K., King, M. T., Pope, A., Parente, P., Džariž, P., Davis, I. D.. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGRATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Healthy Longev; Sep 2022.
- Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet; Nov 20 2021.
- Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholdt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). Br J Cancer; Jun 2021.
- Li, D., Sun, C. L., Kim, H., Soto-Perez-de-Celis, E., Chung, V., Koczywas, M., Fakhri, M., Chao, J., Cabrera Chien, L., Charles, K., Hughes, S., Katheria, V., Trent, M., Roberts, E., Jayani, R., Moreno, J., Kelly, C., Sedrak, M. S., Dale, W.. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol; Nov 1 2021.

## - QUESTION 1

### Dovrebbe VGM vs no VGM essere utilizzato per management of elderly patients with solid tumours

POPULATION:	management of elderly patients with solid tumours
INTERVENTION:	VGM
COMPARISON:	no VGM
MAIN OUTCOMES:	Treatment failure free survival; Overall survival; Grade 3-4 neutropenia; Grade 3-4 Trombocytopenia; Grade 3-4 Asthenia; Treatment discontinuation for toxicity;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## Valutazione



<b>Problem</b>																																	
<b>Is the problem a priority?</b>																																	
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>					<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>																											
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>						The panel consider VGM an high priority in older cancer patients regardless they will receive cancer treatment or not.																											
<b>Desirable Effects</b>																																	
How substantial are the desirable anticipated effects?																																	
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>					<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>																											
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della strategia di ricerca sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Dalla nuova ricerca sono stati inclusi 5 studi oltre all'unico studio già incluso.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con no VGM</th> <th>Rischio con VGM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Treatment failure free survival (TTFS) follow up: mediana 4.5 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.91</b> (0.76 a 1.10)</td> <td rowspan="2">494 (1 RCT)<sup>1</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa<sup>a,b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>94 per 100</td> <td><b>92 per 100</b> (88 a 95)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 1.00</b> (0.88 a 1.13)</td> <td rowspan="2">(5 RCT)<sup>1,2,3,4,5</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata<sup>d</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td><b>NaN per 100</b> (-- a --)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaïd, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the</p>					Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con no VGM	Rischio con VGM	Treatment failure free survival (TTFS) follow up: mediana 4.5 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.91</b> (0.76 a 1.10)	494 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b,c</sup>		94 per 100	<b>92 per 100</b> (88 a 95)	Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 1.00</b> (0.88 a 1.13)	(5 RCT) <sup>1,2,3,4,5</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>d</sup>		0 per 100	<b>NaN per 100</b> (-- a --)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)		Commenti																										
	Rischio con no VGM	Rischio con VGM																															
Treatment failure free survival (TTFS) follow up: mediana 4.5 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.91</b> (0.76 a 1.10)	494 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b,c</sup>																												
	94 per 100	<b>92 per 100</b> (88 a 95)																															
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 1.00</b> (0.88 a 1.13)	(5 RCT) <sup>1,2,3,4,5</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>d</sup>																												
	0 per 100	<b>NaN per 100</b> (-- a --)																															

	<p>Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. <i>J Clin Oncol</i>; May 1 2016.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Nadaraja, S., Matzen, L. E., Jørgensen, T. L., Dysager, L., Knudsen, AØ, Jeppesen, S. S., Möller, S., Herrstedt, J.. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. <i>J Geriatr Oncol</i>; Apr 2020.</li> <li>3. Soo, W. K., King, M. T., Pope, A., Parente, P., Dārziņš, P., Davis, I. D.. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGRATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. <i>Lancet Healthy Longev</i>; Sep 2022.</li> <li>4. Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelsins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. <i>Lancet</i>; Nov 20 2021.</li> <li>5. Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). <i>Br J Cancer</i>; Jun 2021.</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. We have some concerns about selection bias due to the lack of information. Baseline characteristics were well balanced, except that more patients in the CGA (VGM) arm than in the standard arm had an ADL score of 6 (89.3% vs 82.1%). This was an open label study but disease progression was assessed by a panel of investigators blinded to the group allocation.</li> <li>b. The number of events by arm was not reported. We calculated the number of events using the method explained by Parmar M.B. et al. (<i>Statist. Med.</i> 17, 2815D2834 (1998)) and we decide to downgrade for outcome selective reporting bias.</li> <li>c. Study population was defined as patients with Non-small-Cell lung cancer. Our question population was "patients with a solid tumors".</li> <li>d. High risk of performance and detection bias</li> </ol> <p>Overall survival</p>	
--	---	--

Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio		Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp(O-E) / V, Fixed, 95% CI	Exp(O-E) / V, Fixed, 95% CI		
Corre 2016	214	243	235	251	-10.6	112.39	44.0%	0.91	[0.76, 1.09]		
Lund 2021	0	0	0	0	1.84	15.02	5.9%	1.13	[0.68, 1.87]		
Mohile 2021	0	0	0	0	4.31	88.3	34.6%	1.05	[0.85, 1.29]		
Nadaraja 2019	0	0	0	0	2.33	10.81	4.2%	1.24	[0.68, 2.25]		
Soo 2022	0	0	0	0	1.13	28.93	11.3%	1.04	[0.72, 1.50]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>243</b>	<b>251</b>				<b>100.0%</b>	<b>1.00</b>	<b>[0.88, 1.13]</b>		
Total events		214	235								
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.98, df = 4 (P = 0.74); I <sup>2</sup> = 0%											
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.95)											

### Undesirable Effects

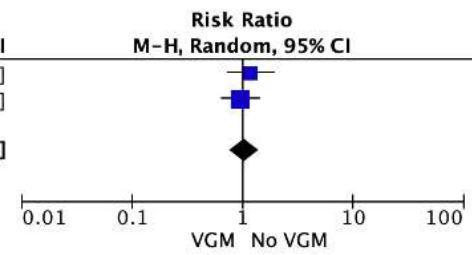
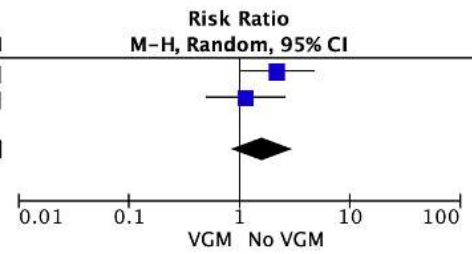
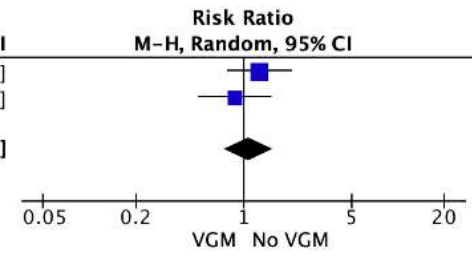
How substantial are the undesirable anticipated effects?

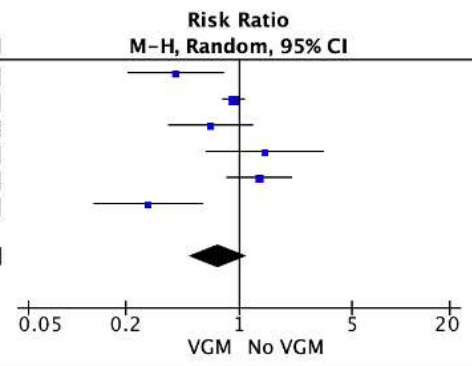
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																						
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della bibliografia sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Dalla nuova ricerca sono stati inclusi 5 studi oltre all'unico studio già incluso.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th>Effetto relativo (95% CI)</th> <th>№ dei partecipanti (studi)</th> <th>Certezza delle prove (GRADE)</th> <th>Commenti</th> </tr> <tr> <td></td> <th>Rischio con no VGM</th> <th>Rischio con VGM</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Grade 3-4 neutropenia</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.04</b> (0.77 a 1.40)</td> <td rowspan="2">1099 (2 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>13 per 100</td> <td><b>14 per 100</b> (10 a 19)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grade 3-4 Trombocytopenia</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.60</b> (0.84 a 3.02)</td> <td rowspan="2">1099 (2 RCT)<sup>1,2</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>4 per 100</td> <td><b>6 per 100</b> (3 a 11)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Grade 3-4 Asthenia</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.08</b> (0.75 a 1.54)</td> <td rowspan="2">1099 (2 RCT)<sup>1,2</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>10 per 100</td> <td><b>11 per 100</b> (8 a 16)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Treatment discontinuation for toxicity</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 0.75</b> (0.49 a 1.13)</td> <td rowspan="2">1558 (6 RCT)<sup>1,2,3,4,5,6</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ Bassa<sup>b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>22 per 100</td> <td><b>24 per 100</b></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti		Rischio con no VGM	Rischio con VGM					Grade 3-4 neutropenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.04</b> (0.77 a 1.40)	1099 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		13 per 100	<b>14 per 100</b> (10 a 19)	Grade 3-4 Trombocytopenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.60</b> (0.84 a 3.02)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		4 per 100	<b>6 per 100</b> (3 a 11)	Grade 3-4 Asthenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.08</b> (0.75 a 1.54)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>		10 per 100	<b>11 per 100</b> (8 a 16)	Treatment discontinuation for toxicity	Popolazione in studio		<b>RR 0.75</b> (0.49 a 1.13)	1558 (6 RCT) <sup>1,2,3,4,5,6</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>b,c</sup>		22 per 100	<b>24 per 100</b>					
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																																																	
		Rischio con no VGM	Rischio con VGM																																																					
	Grade 3-4 neutropenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.04</b> (0.77 a 1.40)	1099 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>																																																		
		13 per 100	<b>14 per 100</b> (10 a 19)																																																					
Grade 3-4 Trombocytopenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.60</b> (0.84 a 3.02)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>																																																			
	4 per 100	<b>6 per 100</b> (3 a 11)																																																						
Grade 3-4 Asthenia	Popolazione in studio		<b>RR 1.08</b> (0.75 a 1.54)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>																																																			
	10 per 100	<b>11 per 100</b> (8 a 16)																																																						
Treatment discontinuation for toxicity	Popolazione in studio		<b>RR 0.75</b> (0.49 a 1.13)	1558 (6 RCT) <sup>1,2,3,4,5,6</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>b,c</sup>																																																			
	22 per 100	<b>24 per 100</b>																																																						

(16 a 36)

1. Li, D., Sun, C. L., Kim, H., Soto-Perez-de-Celis, E., Chung, V., Koczywas, M., Fakhri, M., Chao, J., Cabrera Chien, L., Charles, K., Hughes, S., Katheria, V., Trent, M., Roberts, E., Jayani, R., Moreno, J., Kelly, C., Sedrak, M. S., Dale, W.. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*; Nov 1 2021.
  2. Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaid, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol*; May 1 2016.
  3. Nadaraja, S., Matzen, L. E., Jørgensen, T. L., Dysager, L., Knudsen, AØ, Jeppesen, S. S., Möller, S., Herrstedt, J.. The impact of comprehensive geriatric assessment for optimal treatment of older patients with cancer: A randomized parallel-group clinical trial. *J Geriatr Oncol*; Apr 2020.
  4. Soo, W. K., King, M. T., Pope, A., Parente, P., Džariž, P., Davis, I. D.. Integrated Geriatric Assessment and Treatment Effectiveness (INTEGRATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Healthy Longev*; Sep 2022.
  5. Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*; Nov 20 2021.
  6. Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*; Jun 2021.
- a. Inferential calculation of RR. We decide to downgrade for imprecision due to the low number of events.
  - b. High risk of performance and detection bias
  - c. We decide to downgrade for heterogeneity (I2 =76%)

Grade 3-4 neutropenia

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Corre 2016	32	243	28	251	39.9%	1.18 [0.73, 1.90]		
Li 2021	62	402	33	203	60.1%	0.95 [0.64, 1.40]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>645</b>		<b>454</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.04 [0.77, 1.40]</b>		
Total events		94		61				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.49, df = 1 (P = 0.48); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)								
Grade 3-4 trombocitopenia								
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Corre 2016	19	243	9	251	52.1%	2.18 [1.01, 4.72]		
Li 2021	18	402	8	203	47.9%	1.14 [0.50, 2.57]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>645</b>		<b>454</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.60 [0.84, 3.02]</b>		
Total events		37		17				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.05; Chi <sup>2</sup> = 1.29, df = 1 (P = 0.26); I <sup>2</sup> = 23%								
Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)								
Grade 3-4 astenia								
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Corre 2016	33	243	27	251	56.0%	1.26 [0.78, 2.03]		
Li 2021	33	402	19	203	44.0%	0.88 [0.51, 1.50]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>645</b>		<b>454</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.08 [0.75, 1.54]</b>		
Total events		66		46				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.98, df = 1 (P = 0.32); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.40 (P = 0.69)								
Treatment discontinuation due to toxicity								

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Corre 2016	11	243	28	251	14.9%	0.41 [0.21, 0.80]		
Li 2021	216	402	118	203	23.8%	0.92 [0.80, 1.07]		
Lund 2021	14	71	21	71	16.4%	0.67 [0.37, 1.20]		
Mohile 2021	11	37	7	34	12.5%	1.44 [0.63, 3.30]		
Nadaraja 2019	25	49	18	47	19.0%	1.33 [0.85, 2.10]		
Soo 2022	7	73	27	77	13.4%	0.27 [0.13, 0.59]		
<b>Total (95% CI)</b>		<b>875</b>		<b>683</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.75 [0.49, 1.13]</b>		
Total events	284		219					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.18; Chi <sup>2</sup> = 21.00, df = 5 (P = 0.0008); I <sup>2</sup> = 76%								
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)								

**Certainty of evidence**

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente bassa per rischio di performance, deteccion bias, imprecisione e mancanza di riproducibilità dei risultati.</p>	

**Values**

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> </ul>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		
<p><b><i>Balance of effects</i></b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

<b>Resources required</b>		
How large are the resource requirements (costs)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large costs</li> <li><input type="radio"/> Moderate costs</li> <li><input type="radio"/> Negligible costs and savings</li> <li><input type="radio"/> Moderate savings</li> <li><input type="radio"/> Large savings</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	
<b>Certainty of evidence of required resources</b>		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	not applicable	



<b>Cost effectiveness</b>		
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	not applicable	
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Lo studio di Dale et al. ha valutato attraverso una survey inviata a operatori sanitari in campo oncologico, che trattassero pazienti di età maggiore di 65 anni,	

<p>o Don't know</p>	<p>l'attitudine e le eventuali barriere per l'utilizzo del Geriatric assessment. Il questionario conteneva domande riguardanti la conoscenza delle Linee Guida (LG) sull'Oncologia Geriatrica dell'ASCO (2018), l'utilizzo di tools per lo screening geriatrico validati e le difficoltà al loro utilizzo.</p> <p>Hanno risposto alla survey 1.277 partecipanti, di cui la metà (53%) era consapevole dell'esistenza di LG sull'Oncologia Geriatrica. I principali tools utilizzati per lo screening geriatrico erano quelli che valutassero lo stato funzionale e le cadute. Altri comprendevano la perdita di peso, le comorbidità, lo stato cognitivo, l'aspettativa di vita, le tossicità chemioterapiche. I tools venivano utilizzati quattro volte di più da coloro che conoscevano le LG.</p> <p>Le principali barriere sono state identificate in: assenza di risorse, come il tempo e lo staff dedicato.</p> <p>Lo studio di Inoue et al. ha investigato la valutazione perioperatorio e del trattamento medico nei pazienti anziani. Hanno accettato 919 capi dipartimento. Sebbene la maggior parte abbia risposto che il PS, la valutazione perioperatoria, e le comorbidità sono importanti nel decidere l'iter terapeutico, l'età, la valutazione geriatrica e le LG sono risultate non importanti per più del 10% dei partecipanti. La valutazione geriatrica risultava familiare a solo il 20% dei capi-dipartimento.</p> <p>Lo studio di Nishijima et al. ha esplorato l'approccio alla valutazione geriatrica di Centri ospedalieri oncologici attraverso una survey. La survey conteneva domande su informazioni generali del Centro e l'utilizzo di screening geriatrico nei pazienti affetti da neoplasia.</p> <p>26 Centri hanno completato la survey (81%). Undici ospedali (42%) effettuavano lo screening geriatrico. La maggior parte dei clinici riteneva lo screening utile solo qualche volta. La barriera principale era stata la mancanza di leadership nel migliorare l'approccio terapeutico dei pazienti anziani.</p> <p>Lo studio di Verduzco-Aguirre et al. ha somministrato una survey agli specialisti oncologi in Messico sull'utilizzo routinario del Geriatric Assessment. Hanno risposto 196 partecipanti. Il 19% ha riportato un utilizzo routinario del GA. La barriera più frequente è stata la mancanza di personale qualificato, limitata conoscenza dei tools, e mancanza di tempo.</p> <p>Lo studio di Yoshida et al. ha somministrato una survey a 795 ospedali in Giappone per valutare l'utilizzo del GA. Hanno risposto 340 strutture ospedaliere (43%). La maggior parte (81%) non utilizza lo screening geriatrico. La ragione più comune è stata la mancanza di conoscenza dei tools e la mancanza di personale dedicato. Inoltre, anche se lo screening viene utilizzato, spesso (63% delle strutture) non utilizza i risultati del GA nella pratica clinica.</p>	
---------------------	--	--

<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati inclusi</p> <p>Lo studio di Dale et al. ha valutato attraverso una survey inviata a operatori sanitari in campo oncologico, che trattassero pazienti di età maggiore di 65 anni, l'attitudine e le eventuali barriere per l'utilizzo del Geriatric assessment. Il questionario conteneva domande riguardanti la conoscenza delle Linee Guida (LG)</p>	

	<p>sull'Oncologia Geriatrica dell'ASCO (2018), l'utilizzo di tools per lo screening geriatrico validati e le difficoltà al loro utilizzo. Hanno risposto alla survey 1.277 partecipanti, di cui la metà (53%) era consapevole dell'esistenza di LG sull'Oncologia Geriatrica. I principali tools utilizzati per lo screening geriatrico erano quelli che valutassero lo stato funzionale e le cadute. Altri comprendevano la perdita di peso, le comorbidità, lo stato cognitivo, l'aspettativa di vita, le tossicità chemioterapiche. I tools venivano utilizzati quattro volte di più da coloro che conoscevano le LG. Le principali barriere sono state identificate in: assenza di risorse, come il tempo e lo staff dedicato.</p> <p>Lo studio di Nishijima et al. ha esplorato l'approccio alla valutazione geriatrica di Centri ospedalieri oncologici attraverso una survey. La survey conteneva domande su informazioni generali del Centro e l'utilizzo di screening geriatrico nei pazienti affetti da neoplasia. 26 Centri hanno completato la survey (81%). Undici ospedali (42%) effettuavano lo screening geriatrico. La maggior parte dei clinici riteneva lo screening utile solo qualche volta. La barriera principale era stata la mancanza di leadership nel migliorare l'approccio terapeutico dei pazienti anziani.</p> <p>Lo studio di Verduzco-Aguirre et al. ha somministrato una survey agli specialisti oncologi in Messico sull'utilizzo routinario del Geriatric Assessment. Hanno risposto 196 partecipanti. Il 19% ha riportato un utilizzo routinario del GA. La barriera più frequente è stata la mancanza di personale qualificato, limitata conoscenza dei tools, e mancanza di tempo.</p> <p>Lo studio di Yoshida et al. ha somministrato una survey a 795 ospedali in Giappone per valutare l'utilizzo del GA. Hanno risposto 340 strutture ospedaliere (43%). La maggior parte (81%) non utilizza lo screening geriatrico. La ragione più comune è stata la mancanza di conoscenza dei tools e la mancanza di personale dedicato. Inoltre, anche se lo screening viene utilizzato, spesso (63% delle strutture) non utilizza i risultati del GA nella pratica clinica.</p>	
--	--	--

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

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



GIUDIZI							
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	<b>Low</b>	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	<b>Possibly important uncertainty or variability</b>	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	<b>Probably favors the intervention</b>	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

GIUDIZI							
<b>S</b>							
<b>COST EFFECTIVENESS</b>	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
<b>EQUITY</b>	<b>Reduced</b>	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
<b>ACCEPTABILITY</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>FEASIBILITY</b>	No	Probably no	<b>Probably yes</b>	Yes		Varies	Don't know

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## CONCLUSIONI

### Recommendation

Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'uso della VGM dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza nei centri dove è fattibile.

Autore/i: ACT

Domanda: L'intervento geriatrico rispetto a nessun intervento geriatrico per prevenire le tossicità correlate ai trattamenti oncologici nei pazienti anziani

Setting: inpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'intervento geriatrico	nessun intervento geriatrico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival</b>												
3 <sup>1,2,3</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	-71	-71	HR 1.07 (0.89 a 1.28)	1 meno per 100 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>PFS</b>												
2 <sup>1,3</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	-71	-71	HR 1.04 (0.80 a 1.34)	1 meno per 100 (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>QoL</b>												
1 <sup>3</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	53	51	-	MD 2.32 maggiore (5.93 inferiore a 10.57 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	

AE correlati alla chemioterapia G3-4

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'intervento geriatrico	nessun intervento geriatrico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	203/402 (50.5%)	123/203 (60.6%)	<b>RR 0.83</b> (0.72 a 0.97)	<b>10 meno per 100</b> (da 17 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Anemia G3-4</b>												
2 <sup>1,4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	99/645 (15.3%)	67/454 (14.8%)	<b>RR 0.95</b> (0.71 a 1.27)	<b>1 meno per 100</b> (da 4 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Neutropenia G3-4</b>												
3 <sup>1,3,4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	96/716 (13.4%)	62/525 (11.8%)	<b>RR 1.05</b> (0.78 a 1.41)	<b>1 più per 100</b> (da 3 meno a 5 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Fatigue G3-4</b>												
3 <sup>1,3,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	69/716 (9.6%)	48/525 (9.1%)	<b>RR 1.09</b> (0.77 a 1.55)	<b>1 più per 100</b> (da 2 meno a 5 più)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>Neutropenia febbrile</b>												
2 <sup>1,4</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	18/645 (2.8%)	19/454 (4.2%)	<b>RR 0.73</b> (0.38 a 1.41)	<b>1 meno per 100</b> (da 3 meno a 2 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Discontinuità dal trattamento</b>												
1 <sup>4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	216/402 (53.7%)	118/203 (58.1%)	<b>RR 0.92</b> (0.80 a 1.07)	<b>5 meno per 100</b> (da 12 meno a 4 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Riduzione di dose della chemioterapia</b>												
3 <sup>2,3,4</sup>	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	nessuno	-/822	-/643	<b>0.99</b> (0.87 a 1.13)	<b>-- per 100</b> (da -- a --)	⊕⊕○○ Bassa	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

### Spiegazioni

- La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione considerato il basso numero di eventi.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione considerato l'ampio intervallo di confidenza.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità tra gli studi inclusi.

### References

- Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaid, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol*; May 1 2016.
- Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*; Nov 20 2021.
- Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*; Jun 2021.
- Li, D., Sun, C. L., Kim, H., Soto-Perez-de-Celis, E., Chung, V., Koczywas, M., Fakh, M., Chao, J., Cabrera Chien, L., Charles, K., Hughes, S., Katheria, V., Trent, M., Roberts, E., Jayani, R., Moreno, J., Kelly, C., Sedrak, M. S., Dale, W.. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*; Nov 1 2021.

## - QUESTION 2

### Dovrebbe l'intervento geriatrico vs nessun intervento geriatrico essere utilizzato per prevenire le tossicità correlate ai trattamenti oncologici nei pazienti anziani

POPULATION:	prevenire le tossicità correlate ai trattamenti oncologici nei pazienti anziani
INTERVENTION:	l'intervento geriatrico
COMPARISON:	nessun intervento geriatrico
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; PFS; QoL; AE correlati alla chemioterapia G3-4; Anemia G3-4; Neutropenia G3-4; Fatigue G3-4; Neutropenia febbrile; Discontinuità dal trattamento; Riduzione di dose della chemioterapia;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	



## 14. VALUTAZIONE

<b>Problem</b>		
Is the problem a priority?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Desirable Effects</b>		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022.</p> <p>Sono stati acquisiti 7 records in full-text, di cui 1 escluso per mancanza di confronto, 1 per disegno dello studio non appropriato e 1 per popolazione non adeguata.</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi:</p> <p>Lo studio di Li et al. ha incluso 613 pazienti dai 65 anni in su affetti da neoplasia e in procinto di iniziare trattamento chemioterapico, dopo aver eseguito la valutazione geriatrica. Di questi, 402 sono stati randomizzati a intervento geriatrico prima di iniziare il trattamento oncologico e 203 sono stati randomizzati SOC.</p> <p>Lo studio di Lund et al. ha incluso 142 pazienti affetti da neoplasia, con età maggiore di 70 anni e classificati come vulnerabili alla valutazione geriatrica, candidati a ricevere trattamenti oncologici (sia in setting adiuvante che metastatico), randomizzandone 71 a intervento specifico basato sul CGA e 71 a SOC.</p> <p>Lo studio di Mohile et al. ha incluso 718 pazienti di età uguale o maggiore a 70 anni, affetti da neoplasia, valutati con CGA e candidati a ricevere trattamenti oncologici. Di questi 362 sono stati randomizzati a ricevere intervento specifico geriatrico sulla base del CGA e 371 a usual care.</p> <p>Lo studio di Corre et al. ha incluso 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone in stadio IV, con età uguale o maggiore a 70 anni randomizzandone 243 a trattamento scelto in base alla CGA e 251 al braccio standard.</p>	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessun intervento geriatrico	Rischio con l'intervento geriatrico				
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 1.07</b> (0.89 a 1.28)	142 (3 RCT) <sup>1,2,3</sup>	⊕⊕⊕⊕ Alta	
	0 per 100	<b>NaN per 100</b> (-- a --)				
PFS	Popolazione in studio		<b>HR 1.04</b> (0.80 a 1.34)	142 (2 RCT) <sup>1,3</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	0 per 100	<b>NaN per 100</b> (-- a --)				
QoL	La media qoL era <b>0</b>	<b>MD 2.32 maggiore</b> (5.93 inferiore a 10.57 maggiore)	-	104 (1 RCT) <sup>3</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,c</sup>	

1. Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaid, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESO GIA-GFPC-GECP 08-02 Study. J Clin Oncol; May 1 2016.

2. Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. Lancet; Nov 20 2021.

3. Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). Br J Cancer; Jun 2021.

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.  
b. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione considerato il basso numero di eventi.  
c. La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione considerato l'ampio intervallo di confidenza.

Overall survival

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Corre 2016	0.0392	0.2396	14.6%	1.04 [0.65, 1.66]
Lund 2021	0.174	0.2493	13.5%	1.19 [0.73, 1.94]
Mohile 2021	0.0488	0.1078	72.0%	1.05 [0.85, 1.30]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.07 [0.89, 1.28]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.23, df = 2 (P = 0.89); I <sup>2</sup> = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.48)				

Progression free survival

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
Corre 2016	0.077	0.1428	82.3%	1.08 [0.82, 1.43]
Lund 2021	-0.1508	0.3083	17.7%	0.86 [0.47, 1.57]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>1.04 [0.80, 1.34]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.45, df = 1 (P = 0.50); I <sup>2</sup> = 0%				
Test for overall effect: Z = 0.28 (P = 0.78)				

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022.</p> <p>Sono stati acquisiti 7 records in full-text, di cui 1 escluso per mancanza di confronto, 1 per disegno dello studio non appropriato e 1 per popolazione non adeguata.</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi:</p> <p>Lo studio di Li et al. ha incluso 613 pazienti dai 65 anni in su affetti da neoplasia e in procinto di iniziare trattamento chemioterapico, dopo aver eseguito la valutazione geriatrica. Di questi, 402 sono stati randomizzati a intervento geriatrico prima di iniziare il trattamento oncologico e 203 sono stati randomizzati SOC.</p> <p>Lo studio di Lund et al. ha incluso 142 pazienti affetti da neoplasia, con età maggiore di 70 anni e classificati come vulnerabili alla valutazione geriatrica, candidati a ricevere trattamenti oncologici (sia in setting adiuvante che metastatico), randomizzandone 71 a intervento specifico basato sul CGA e 71 a SOC.</p>	

Lo studio di Mohile et al. ha incluso 718 pazienti di età uguale o maggiore a 70 anni, affetti da neoplasia, valutati con CGA e candidati a ricevere trattamenti oncologici. Di questi 362 sono stati randomizzati a ricevere intervento specifico geriatrico sulla base del CGA e 371 a usual care.

Lo studio di Corre et al. ha incluso 494 pazienti affetti da neoplasia del polmone in stadio IV, con età uguale o maggiore a 70 anni randomizzandone 243 a trattamento scelto in base alla CGA e 251 al braccio standard.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con nessun intervento geriatrico	Rischio con l'intervento geriatrico				
AE correlati alla chemioterapia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 0.83</b> (0.72 a 0.97)	605 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	61 per 100	<b>50 per 100</b> (44 a 59)				
Anemia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 0.95</b> (0.71 a 1.27)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>b</sup>	
	15 per 100	<b>14 per 100</b> (10 a 19)				
Neutropenia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.05</b> (0.78 a 1.41)	1241 (3 RCT) <sup>1,2,3</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>b</sup>	
	12 per 100	<b>12 per 100</b> (9 a 17)				
Fatigue G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.09</b> (0.77 a 1.55)	1241 (3 RCT) <sup>1,2,3</sup>	⊕⊕○○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	9 per 100	<b>10 per 100</b> (7 a 14)				
Neutropenia febbrile	Popolazione in studio		<b>RR 0.73</b> (0.38 a 1.41)	1099 (2 RCT) <sup>1,2</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>b</sup>	
	4 per 100	<b>3 per 100</b> (2 a 6)				
Discontinuità dal trattamento	Popolazione in studio		<b>RR 0.92</b> (0.80 a 1.07)	605 (1 RCT) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
	58 per 100	<b>53 per 100</b> (47 a 62)				
Riduzione di dose della	Popolazione in studio		<b>0.99</b>	1465	⊕⊕○○○	

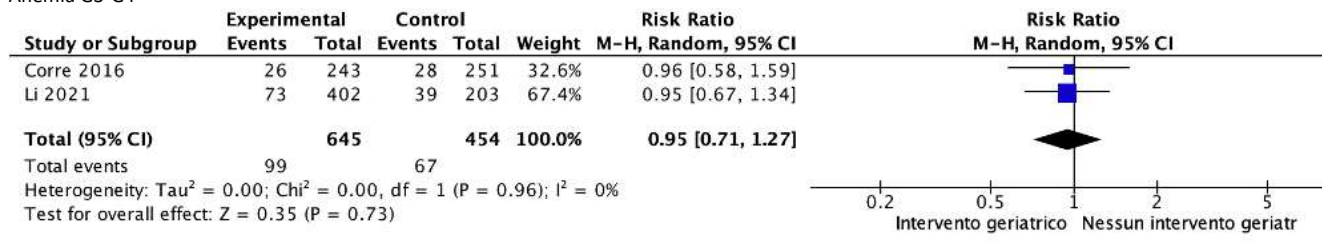


chemioterapia	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 a 0)	(0.87 a 1.13)	(3 RCT) <sup>1,3,4</sup>	Bassa <sup>a,c</sup>	
---------------	-----------	-----------------------------	---------------	--------------------------	----------------------	--

- Li, D., Sun, C. L., Kim, H., Soto-Perez-de-Celis, E., Chung, V., Koczywas, M., Fakhri, M., Chao, J., Cabrera Chien, L., Charles, K., Hughes, S., Katheria, V., Trent, M., Roberts, E., Jayani, R., Moreno, J., Kelly, C., Sedrak, M. S., Dale, W.. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*; Nov 1 2021.
- Corre, R., Greillier, L., Le Caër, H., Audigier-Valette, C., Baize, N., Bérard, H., Falchero, L., Monnet, I., Dansin, E., Vergnenègre, A., Marcq, M., Decroisette, C., Auliac, J. B., Bota, S., Lamy, R., Massuti, B., Dujon, C., Pérol, M., Daurès, J. P., Descourt, R., Léna, H., Plassot, C., Chouaïd, C.. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESO GIA-GFPC-GECP 08-02 Study. *J Clin Oncol*; May 1 2016.
- Lund, C. M., Vistisen, K. K., Olsen, A. P., Bardal, P., Schultz, M., Dolin, T. G., Rønholt, F., Johansen, J. S., Nielsen, D. L.. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*; Jun 2021.
- Mohile, S. G., Mohamed, M. R., Xu, H., Culakova, E., Loh, K. P., Magnuson, A., Flannery, M. A., Obrecht, S., Gilmore, N., Ramsdale, E., Dunne, R. F., Wildes, T., Plumb, S., Patil, A., Wells, M., Lowenstein, L., Janelins, M., Mustian, K., Hopkins, J. O., Berenberg, J., Anthony, N., Dale, W.. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*; Nov 20 2021.

- La certezza nelle prove è stata abbassata per rischio di performance bias.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per imprecisione considerato il basso numero di eventi.
- La certezza nelle prove è stata abbassata per eterogeneità tra gli studi inclusi.

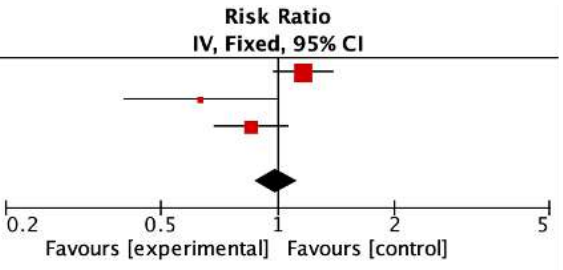
Anemia G3-G4



Neutropenia G3-G4

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Corre 2016	32	243	28	251	39.2%	1.18	[0.73, 1.90]
Li 2021	62	402	33	203	59.2%	0.95	[0.64, 1.40]
Lund 2021	2	71	1	71	1.6%	2.00	[0.19, 21.56]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>716</b>		<b>525</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.05</b>	<b>[0.78, 1.41]</b>
Total events	96		62				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.78, df = 2 (P = 0.68); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)							
Fatigue G3-G4							
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Corre 2016	33	243	27	251	53.8%	1.26	[0.78, 2.03]
Li 2021	33	402	19	203	42.2%	0.88	[0.51, 1.50]
Lund 2021	3	71	2	71	4.0%	1.50	[0.26, 8.71]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>716</b>		<b>525</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.09</b>	<b>[0.77, 1.55]</b>
Total events	69		48				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 1.12, df = 2 (P = 0.57); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)							
Neutropenia febbrile							
Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
Corre 2016	8	243	14	251	60.8%	0.59	[0.25, 1.38]
Li 2021	10	402	5	203	39.2%	1.01	[0.35, 2.92]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>645</b>		<b>454</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.73</b>	<b>[0.38, 1.41]</b>
Total events	18		19				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.60, df = 1 (P = 0.44); I <sup>2</sup> = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.94 (P = 0.35)							
Riduzione di dose della chemioterapia							

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Fixed, 95% CI
Li 2021	0.15	0.088	56.0%	1.16 [0.98, 1.38]
Lund 2021	-0.46	0.23	8.2%	0.63 [0.40, 0.99]
Mohile 2021	-0.16	0.11	35.8%	0.85 [0.69, 1.06]
<b>Total (95% CI)</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.99 [0.87, 1.13]</b>
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 8.99, df = 2 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 78%				
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)				



### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente come MODERATA per rischio di performance bias.	

### Values

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

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



<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. E' stato incluso 1 studio:  Lo studio di Dale et al. ha proposto una survey a Oncologi che si occupassero di pazienti adulti, compresi coloro con età maggiore o uguale di 65 anni. Il questionario includeva domande che riguardassero la consapevolezza delle LG sull'Oncologia Geriatrica prodotte dall'ASCO, l'utilizzo di tools validati per il CGA e le barriere percepite al relativo utilizzo. Hanno risposto 1277 Oncologi, di cui il 53% era a conoscenza dell'esistenza delle LG ASCO sull'Oncologia Geriatrica. La maggior parte dei tools utilizzati riguardava valutazione dello stato funzionale del paziente e il numero di cadute. La barriera più frequente all'utilizzo dei tools per il CGA è stata la mancanza di risorse, in particolare tempo e personale dedicato.	
<b>Feasibility</b>		
Is the intervention feasible to implement?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Nessuna evidenza è stata trovata.	

## 15. SUMMARY OF JUDGEMENTS

	<b>GIUDIZI</b>						
<b>PROBLEM</b>	No	Probably no	Probably yes	<b>Yes</b>		Varies	Don't know
<b>DESIRABLE EFFECTS</b>	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
<b>UNDESIRABLE</b>	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know



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

## 16. TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## 17. CONCLUSIONI

### *Recommendation*

Nei pazienti anziani affetti da tumore solido l'intervento geriatrico dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza nei centri dove è fattibile.

### *Justification*

### *Subgroup considerations*

### Implementation considerations

### Monitoring and evaluation

### Research priorities

#### - QUESTION 3: SHOULD SCREENING TEST G8 BE USED TO DIAGNOSE THE VULNERABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CANCER?

Bibliography: Soubeyran P. et al (2014) PLoS ONE 9(12): e115060;  
Hentschel L. et al. Oncol Res Treat 2016, 39:210-216;  
Smets I. HGJ. Et al. BMC Geriatrics 2014, 14:26

Sensitivity	0.78 (95% CI: 0.76 to 0.80)
Specificity	0.64 (95% CI: 0.62 to 0.67)

Prevalences	-%		
-------------	----	--	--

Outcome	Nº of studies (Nº of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence	Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE
---------	--------------------------------	--------------	---	----------------------------------	-------------------

			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 0%	
True positives (patients with the vulnerability )	3 studies 1780 patients	cohort & case-control type studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	740 (720 to 770)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False negatives (patients incorrectly classified as not having the vulnerability )								260 (230 to 280)	
True negatives (patients without the vulnerability )	3 studies 1780 patients	cohort & case-control type studies	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	640 (620 to 670)	⊕⊕⊕○ MODERATE
False positives (patients incorrectly classified as having the vulnerability )								360 (330 to 380)	

### Explanations

a. The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study

### QUESTION 3

*Should Screening test G8 be used to diagnose the vulnerability in elderly patients with cancer?*

POPULATION:

*elderly patients with cancer*

INTERVENTION:

*Screening test G8*

CONFLICT OF INTERESTS:

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	Yes, the problem is a priority in order to better classify the functional status of the elderly patient with cancer and to identify the best modality of the clinical pathway.

Test accuracy  
How accurate is the test?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very inaccurate</li> <li>○ Inaccurate</li> <li>○ Accurate</li> <li>● Very accurate</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Test result</b>	<b>Number of results per 1000 patients tested (95% CI)</b>		<b>№ of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>
		<b>Prevalence 0%</b>			
	True positives patients with the vulnerability	740 (720 to 770)		1780 (3)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>
	False negatives patients incorrectly classified as not having the vulnerability	260 (230 to 280)			
	True negatives patients without the vulnerability	640 (620 to 670)		1780 (3)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a</sup>
False positives patients incorrectly classified as having the vulnerability	360 (330 to 380)				
<p>a. The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study</p>					

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	See table of evidence above	The desirable anticipated effects are very substantial because the assessment of the older patient simply age-based might result misleading for the identification of the best diagnostic and therapeutic strategy

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>See table of evidence above</p>	<p>The undesirable anticipated effects were considered to be moderate as a consequence of low, but no negligible cases of false negative results.</p>
--	------------------------------------	---

**Certainty of the evidence of test accuracy**  
What is the overall certainty of the evidence of test accuracy?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	<p>See table of evidence above</p>	<p>The quality of the evidence was considerate MODERATE.</p> <p>The quality of studies was assessed according to the QUADAS-2 checklist. It was not clear if the whole sample or a random selection of the sample, received verification using a reference standard of diagnosis and if the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard. There was no information about the number of withdrawals from the study</p>

**Certainty of the evidence of test's effects**  
What is the overall certainty of the evidence for any critical or important direct benefits, adverse effects or burden of the test?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>		

**Certainty of the evidence of management's effects**  
What is the overall certainty of the evidence of effects of the management that is guided by the test results?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of the evidence of test result/management</b> How certain is the link between test results and management decisions?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>		
<b>Certainty of effects</b> What is the overall certainty of the evidence of effects of the test?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	No important uncertainty or variability because the score of this test may vary from 1 to 17 and patients with score > 14 are considered to be "Fit". On the contrary, when the G8 score is ≤ 14 the patients are defined as a "Vulnerable". In this case, in order to classify the patient as "Unfit" or "Frail", a more comprehensive assessment by a geriatrician is needed.



Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	See table of evidence above	The balance favors the intervention because the scale of the benefits is well over the adverse effects.
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	Probably no impact as a consequence of the possibility of using this test even for small centers.
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	Yes, because the key stakeholders are very interested in using this tool.



Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	Yes, because the G8 test is very easy to administer, in less than five minutes, and even by paramedical personnel.

**Type of recommendation**

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

**- QUESTION 4: UNA REVISIONE DELLA POLIFARMACOTERAPIA COMPARED TO NESSUNA REVISIONE FOR LA GESTIONE DEL PAZIENTE ANZIANO CON CANCRO**

Author(s): MC

Date: September 2019

Setting:

Bibliography: Rankin A et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD008165

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una revisione della polifarmacoterapia	nessuna revisione	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Reduction in the number of medications - not reported

-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-----------

Number of potentially inappropriate medicine

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una revisione della polifarmacoterapia	nessuna revisione	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
7	randomised trials	very serious <sup>a</sup>	very serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none	920	912	-	SMD <b>0.22 lower</b> (0.38 lower to 0.05 lower)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Hospitalization</b>												
20	randomised trials	very serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>e</sup>	not serious	none	Because of differences in methods used to measure hospital admissions and the expression of results, a meta-analysis was not possible for studies reporting hospital admissions. Overall, pharmaceutical care may make little or no difference in hospital admissions.			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	
<b>Mortality</b>												
3	randomised trials	very serious <sup>f</sup>	serious <sup>g</sup>	not serious	serious <sup>h</sup>	none	66/1074 (6.1%)	58/955 (6.1%)	<b>RR 1.04</b> (0.76 to 1.45)	<b>0 fewer per 100</b> (from 1 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Adverse events - not reported</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations in the included studies: risk of selection bias (Schmader 2004 and Spinewine 2007), risk of performance bias (Clyne 2015 and Spinewine 2007), risk of detection bias (Koberlein-Neu 2016 and Spinewine 2007), risk of attrition bias (Pitkala 2014), selective outcome reporting bias (Spinewine 2007)
- We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency ( $I^2=67\%$ ) in the results could not be fully explained.
- The numbers of PIM were detected using different tools among studies: STOPP, Beers, PRISCUS, Fastbom 2015
- We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Chiu 2018, Spinewine 2007, Trygstad 2009, Van der Linden 2017) performance bias (Campins 2017, Chiu 2018, Franchi 2016, Franchental 2014, Gallagher 2011, Haag 2016, Spinewine 2007), in several studies
- Hospital admissions and the expression of results were very different among the included studies

- f. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Spinewine 2007), performance bias (Gallagher 2011) and attrition bias (Pitkala 2014)
- g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency (I<sup>2</sup>=58%) in the results could not be fully explained.
- h. We decided to downgrade the quality of evidence due to the imprecision in the effect estimate, whereby the 95%CI crossed the line of no difference in the effect

### Question 4

Should a revision of polypharmacotherapy vs. no revision be used for the management of older patients with cancer??	
POPULATION:	la gestione del paziente anziano con cancro
INTERVENTION:	una revisione della polifarmacoterapia
COMPARISON:	nessuna revisione
MAIN OUTCOMES:	Reduction in the number of medications; Number of potentially inappropriate medicine; Hospitalization; Mortality; Adverse events;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

### Assessment

Problem		
Is the problem a priority?		
Judgement	Research evidence	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> </ul>	Polypharmacy is common in older people, conventionally defined as those aged 65 years and older, as this age group is often subject to multimorbidity [...]. Multiple factors contribute to the occurrence of polypharmacy in older people including an increase in life expectancy and the resultant growth in the prevalence of multimorbidity, the wider availability of	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>effective drug treatments, and prescribing guidelines that recommend the use of more than one medicine in the prevention and management of various health conditions. [...] In assessing older patients' prescriptions, it is important to consider whether each drug has been prescribed appropriately or inappropriately, both individually and in the context of the whole prescription. Improving appropriate polypharmacy involves encouraging use of the correct drugs under appropriate conditions to treat the right diseases. In certain circumstances, this may include the removal of unnecessary drugs or those with no valid clinical indication and the addition of useful ones. Thus, interventions that seek solely to reduce the number of prescribed medicines fail to consider polypharmacy in its entirety.</p> <p>Rankin A et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9. Art. No.: CD008165</p>	
---	---	--

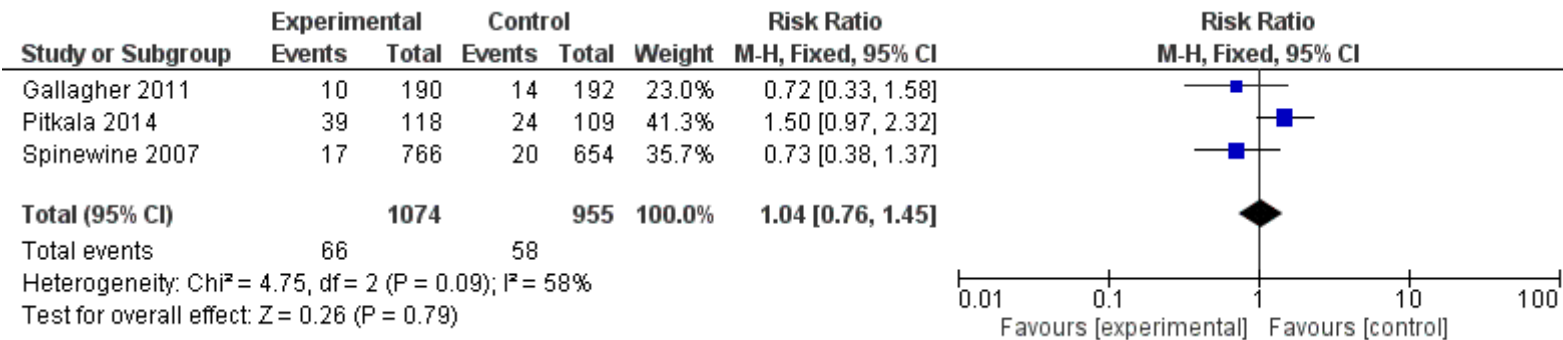
**Desirable Effects**  
How substantial are the desirable anticipated effects?

Judgement	Research evidence	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="background-color: #e0e0e0;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Relative effect (95% CI)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">No of participants (studies)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Comments</th> </tr> <tr> <td></td> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk with nessuna revisione</th> <th style="background-color: #e0e0e0;">Risk with una revisione della polifarmacoterapia</th> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Reduction in the number of medications - not reported</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Number of potentially inappropriate medicine</td> <td>The mean number of potentially inappropriate medicine was <b>0</b></td> <td><b>SMD 0.22 lower</b> (0.38 lower to 0.05 lower)</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">1832 (7 RCTs)</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ <b>VERY LOW</b><sub>a,b,c</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Hospitalization</td> <td colspan="2">Because of differences in methods used to measure hospital admissions and the expression of results, a meta-analysis was not possible for studies reporting hospital admissions. Overall, pharmaceutical care may make little or no difference in hospital admissions.</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">(20 RCTs)</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ <b>VERY LOW</b><sub>d,e</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Mortality</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;"><b>RR 1.04</b> (0.76 to 1.45)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">2029 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">⊕○○○ <b>VERY LOW</b><sub>f,g,h</sub></td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">6 per 100</td> <td style="text-align: center;"><b>6 per 100</b> (5 to 9)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adverse events - not</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments		Risk with nessuna revisione	Risk with una revisione della polifarmacoterapia					Reduction in the number of medications - not reported	-	-	-	-	-		Number of potentially inappropriate medicine	The mean number of potentially inappropriate medicine was <b>0</b>	<b>SMD 0.22 lower</b> (0.38 lower to 0.05 lower)	-	1832 (7 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>a,b,c</sub>		Hospitalization	Because of differences in methods used to measure hospital admissions and the expression of results, a meta-analysis was not possible for studies reporting hospital admissions. Overall, pharmaceutical care may make little or no difference in hospital admissions.		-	(20 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>d,e</sub>		Mortality	Study population		<b>RR 1.04</b> (0.76 to 1.45)	2029 (3 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>f,g,h</sub>		6 per 100	<b>6 per 100</b> (5 to 9)		Adverse events - not			-	-	-		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																																																
	Risk with nessuna revisione	Risk with una revisione della polifarmacoterapia																																																				
Reduction in the number of medications - not reported	-	-	-	-	-																																																	
Number of potentially inappropriate medicine	The mean number of potentially inappropriate medicine was <b>0</b>	<b>SMD 0.22 lower</b> (0.38 lower to 0.05 lower)	-	1832 (7 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>a,b,c</sub>																																																	
Hospitalization	Because of differences in methods used to measure hospital admissions and the expression of results, a meta-analysis was not possible for studies reporting hospital admissions. Overall, pharmaceutical care may make little or no difference in hospital admissions.		-	(20 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>d,e</sub>																																																	
Mortality	Study population		<b>RR 1.04</b> (0.76 to 1.45)	2029 (3 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>f,g,h</sub>																																																	
	6 per 100	<b>6 per 100</b> (5 to 9)																																																				
Adverse events - not			-	-	-																																																	



reported

- a. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency (I2=67%) in the results could not be fully explained.
- b. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations in the included studies: risk of selection bias (Schmader 2004 and Spinewine 2007), risk of performance bias (Clyne 2015 and Spinewine 2007), risk of detection bias (Koberlein-Neu 2016 and Spinewine 2007), risk of attrition bias (Pitkala 2014), selective outcome reporting bias (Spinewine 2007)
- c. The numbers of PIM were detected using different tools among studies: STOPP, Beers, PRISCUS, Fastbom 2015
- d. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Chiu 2018, Spinewine 2007, Trygstad 2009, Van der Linden 2017) performance bias (Campins 2017, Chiu 2018, Franchi 2016, Franchental 2014, Gallagher 2011, Haag 2016, Spinewine 2007), in several studies
- e. Hospital admissions and the expression of results were very different among the included studies
- f. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Spinewine 2007), performance bias (Gallagher 2011) and attrition bias (Pitkala 2014)
- g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency (I2=58%) in the results could not be fully explained.
- h. We decided to downgrade the quality of evidence due to the imprecision in the effect estimate, whereby the 95%CI crossed the line of no difference in the effect



**Undesirable Effects**

How substantial are the undesirable anticipated effects?

**Judgement**

**Research evidence**

**ADDITIONAL  
CONSIDERATIONS**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sup>o</sup> of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with nessuna revisione	Risk with una revisione della polifarmacoterapia				
Reduction in the number of medications - not reported	-	-	-	-	-	
Number of potentially inappropriate medicine	The mean number of potentially inappropriate medicine was <b>0</b>	<b>SMD 0.22 lower</b> (0.38 lower to 0.05 lower)	-	1832 (7 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>a,b,c</sub>	
Hospitalization	Because of differences in methods used to measure hospital admissions and the expression of results, a meta-analysis was not possible for studies reporting hospital admissions. Overall, pharmaceutical care may make little or no difference in hospital admissions.		-	(20 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>d,e</sub>	
Mortality	Study population		<b>RR 1.04</b> (0.76 to 1.45)	2029 (3 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>f,g,h</sub>	
	6 per 100	<b>6 per 100</b> (5 to 9)				
Adverse events - not reported	-	-	-	-	-	

a. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency (I<sup>2</sup>=67%) in the results could not be fully explained.

b. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations in the included studies: risk of selection bias (Schmader 2004 and Spinewine 2007), risk of performance bias (Clyne 2015 and Spinewine 2007), risk of detection bias (Koberlein-Neu 2016 and Spinewine 2007), risk of attrition bias (Pitkala 2014), selective outcome reporting bias (Spinewine 2007)

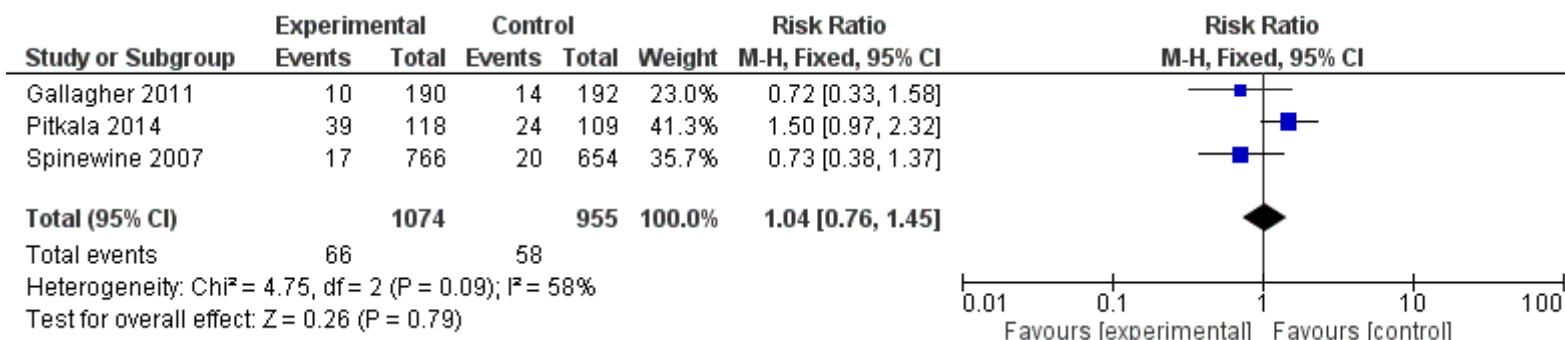
c. The numbers of PIM were detected using different tools among studies: STOPP, Beers, PRISCUS, Fastbom 2015

d. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Chiu 2018, Spinewine 2007, Trygstad 2009, Van der Linden 2017) performance bias (Campins 2017, Chiu 2018, Franchi 2016, Franchental 2014, Gallagher 2011, Haag 2016, Spinewine 2007), in several studies

e. Hospital admissions and the expression of results were very different among the included studies

f. We decided to downgrade the quality of the evidence due to very serious design limitations with implications in terms of selection bias (Spinewine 2007), performance bias (Gallagher 2011) and attrition bias (Pitkala 2014)

- g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency (I<sup>2</sup>=58%) in the results could not be fully explained.
- h. We decided to downgrade the quality of evidence due to the imprecision in the effect estimate, whereby the 95%CI crossed the line of no difference in the effect



### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

#### Judgement

#### Research evidence

#### ADDITIONAL CONSIDERATIONS

- Very low
- Low
- Moderate
- High
- No included studies

The overall quality of the evidence was judged VERY LOW because of risk of bias, inconsistency, indirectness and imprecision limitations

### Values

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



Judgement	Research evidence	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	
<p><b><i>Balance of effects</i></b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
Judgement	Research evidence	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		

<b>Equity</b> What would be the impact on health equity?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

## Summary of judgements

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

JUDGEMENT							
		reduced	impact	d			
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

**Type of recommendation**

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

**Conclusions**

**Recommendation**

**La revisione della polifarmacoterapia è indicata nella gestione del paziente anziano con cancro**

## Justification

Non vi sono studi specificamente indirizzati al quesito. Dalla revisione della letteratura, con evidenza complessivamente bassa per indirectness, inconsistenza, imprecisione e rischio di bias, non sembrerebbero emergere differenze negli outcomes considerati in relazione alla revisione della polifarmacoterapia. Ciononostante, la revisione della polifarmacoterapia consente di individuare farmaci potenzialmente inappropriati, e soprattutto consente di operare una riconciliazione terapeutica, fattore che è stato associato a miglioramento di numerosi outcomes (polifarmacoterapia inappropriata può aumentare il rischio di cadute e fratture, condurre a decadimento cognitivo, può ridurre la qualità di vita, aumenta il rischio di potenziali interazioni farmacologiche con rischio di eventi avversi).

## QUESTION 5

Should ADT + Docetaxel vs. ADT alone be used for fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor?

POPULATION:	fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
INTERVENTION:	ADT + Docetaxel
COMPARISON:	ADT alone
MAIN OUTCOMES:	overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia grade $\geq 3$ ; Febrile Neutropenia grade $\geq 3$ ; Fatigue grade $\geq 3$ ;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem							
Is the problem a priority?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360). <sup>1</sup> It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).  Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19						
Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population		<b>HR 0.67</b> (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
		72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 to 64)				

Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population		<b>HR 0.76</b> (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e,f</sup>	
	40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 to 37)				
bPFS	Study population		<b>HR 0.58</b> (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 to 78)				
Clinical or radiographic progression	Study population		<b>HR 0.56</b> (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 to 64)				
Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b>	<b>MD 1.26 higher</b> (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,i</sup>	
Objective response - not reported	-	-	-	-	-	
Neutropenia grade ≥3	Study population		<b>RR 39.37</b> (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,j,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>13 per 100</b> (6 to 30)				
Febrile Neutropenia grade ≥3	Study population		<b>RR 13.72</b> (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,k,l</sup>	
	1 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)				
Fatigue grade ≥3	Study population		<b>RR 11.79</b> (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 to 15)				
<p>a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding</p>						



	<p>the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</li> <li>c. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to not downgrade for indirectness</li> <li>d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</li> <li>e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</li> <li>f. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.</li> <li>g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</li> <li>h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint</li> <li>i. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population</li> <li>j. I2=31%</li> <li>k. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease</li> <li>l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</li> </ul>	
--	---	--

**Undesirable Effects**

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> </ul>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)	Relative effect	N° of participants	Certainty of the evidence	Comments	



	Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel	(95% CI)	(studies)	(GRADE)		
○ Don't know	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population 72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 to 64)	<b>HR 0.67</b> (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population 40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 to 37)	<b>HR 0.76</b> (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>e,f</sup>	
	bPFS	Study population 89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 to 78)	<b>HR 0.58</b> (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	Clinical or radiographic progression	Study population 78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 to 64)	<b>HR 0.56</b> (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b>	<b>MD 1.26 higher</b> (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,i</sup>	
	Objective response - not reported	-	-	-	-	-	
	Neutropenia grade ≥3	Study population 0 per 100	<b>13 per 100</b>	<b>RR 39.37</b> (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,j,k,l</sup>	

		(6 to 30)				
Febrile Neutropenia grade ≥3	Study population		<b>RR 13.72</b> (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,k,l</sup>	
	1 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)				
Fatigue grade ≥3	Study population		<b>RR 11.79</b> (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 to 15)				
<p>a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>c. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to not downgrade for indirectness</p> <p>d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>f. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.</p> <p>g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint</p> <p>i. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population</p> <p>j. I2=31%</p> <p>k. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>						
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>						
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE				ADDITIONAL CONSIDERATIONS	



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>See table of evidence above</p>	<p>The overall quality of the evidence was considered LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</li> <li>2. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</li> <li>3. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to not downgrade for indirectness</li> <li>4. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</li> <li>5. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</li> <li>6. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.</li> <li>7. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</li> <li>8. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint</li> <li>9. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population</li> <li>10. I2=31%</li> <li>11. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease</li> </ol> <p>We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>
<p><b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Possibly important uncertainty or variability in most elderly people</p>
--	--------------------------	---

**Balance of effects**

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>● Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Th panel is favor to intervention in view of cost – effectiveness advantage</p>

**Equity**

What would be the impact on health equity?

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

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	Probability non impact because of the feasibility of standard treatment
---	-------------------	---

**Acceptability**  
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	yes because the key stakeholders are interested in applying treatment

**Feasibility**  
Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		

**Type of recommendation**

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

**Question 6 : ADT + Docetaxel compared to ADT alone in unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high**

**volume" tumor**

Setting: inpatients

Bibliography: Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PloS ONE 11(6):e0157660; James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

Certainty assessment							N° of patients		Effect		Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials												
2	randomised trials	serious <sup>a,b</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	202/355 (56.9%)	244/341 (71.6%)	HR 0.67 (0.56 to 0.81)	15 fewer per 100 (from 8 fewer to 21 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Overall survival - STAMPEDE trial (follow up: median 43 months)												
1	randomised trials	not serious <sup>e</sup>	not serious	very serious <sup>f</sup>	not serious	none	350/724 (48.3%)	144/362 (39.8%)	HR 0.76 (0.62 to 0.92)	8 fewer per 100 (from 2 fewer to 13 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
bPFS												
2	randomised trials	serious <sup>a,g</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	254/355 (71.5%)	303/341 (88.9%)	HR 0.58 (0.49 to 0.69)	17 fewer per 100 (from 11 fewer to 23 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Clinical or radiographic progression												

2	randomised trials	serious <sub>a,g</sub>	not serious	serious <sup>c</sup>	serious <sup>d</sup>	none	205/355 (57.7%)	266/341 (78.0%)	HR 0.56 (0.46 to 0.67)	21 fewer per 100 (from 14 fewer to 28 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life												
1 <sup>h</sup>	randomised trials	serious <sub>a,g</sub>	not serious	serious <sup>c,i</sup>	not serious	none	80	80	-	MD 1.26 higher (4.73 lower to 7.25 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Objective response - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Neutropenia grade >=3												
3	randomised trials	serious <sub>a,e,g</sub>	serious <sup>i</sup>	very serious <sup>c,f,k</sup>	serious <sup>l</sup>	none	174/1181 (14.7%)	6/1770 (0.3%)	RR 39.37 (17.33 to 89.46)	13 more per 100 (from 6 more to 30 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Febrile Neutropenia grade >=3												
3	randomised trials	serious <sub>a,e,g</sub>	not serious	very serious <sup>c,f,k</sup>	serious <sup>l</sup>	none	122/1181 (10.3%)	15/1770 (0.8%)	RR 13.72 (8.01 to 23.49)	11 more per 100 (from 6 more to 19 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
Fatigue grade >=3												
2	randomised trials	serious <sub>a,g</sub>	not serious	serious <sup>c,k</sup>	serious <sup>l</sup>	none	29/589 (4.9%)	2/586 (0.3%)	RR 11.79 (3.26 to 42.69)	4 more per 100 (from 1 more to 14 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT

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

## Explanations:

- a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralized nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- c. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness
- d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- f. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.
- g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- i. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- j. I2=31%
- k. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease

We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

**QUESTION 6**

Should ADT + Docetaxel vs. ADT alone be used for unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor?

<b>POPULATION:</b>	unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
<b>INTERVENTION:</b>	ADT + Docetaxel
<b>COMPARISON:</b>	ADT alone
<b>MAIN OUTCOMES:</b>	overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia grade $\geq 3$ ; Febrile Neutropenia grade $\geq 3$ ; Fatigue grade $\geq 3$ ;
<b>SETTING:</b>	inpatients



PERSPECTIVE:

BACKGROUND:

CONFLICT OF  
INTERESTS:

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360).<sup>1</sup> It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).</p> <p>Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19</p>	

### Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS



Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with ADT alone	Risk with ADT + Docetaxel				
overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population		<b>HR 0.67</b> (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
	72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 to 64)				
Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population		<b>HR 0.76</b> (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>e,f</sup>	
	40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 to 37)				
bPFS	Study population		<b>HR 0.58</b> (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 to 78)				
Clinical or radiographic progression	Study population		<b>HR 0.56</b> (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 to 64)				
Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b>	MD <b>1.26 higher</b> (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,i</sup>	
Objective response - not reported	-	-	-	-	-	
Neutropenia grade >=3	Study population		<b>RR 39.37</b> (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,i,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>13 per 100</b> (6 to 30)				
Febrile Neutropenia grade >=3	Study population		<b>RR 13.72</b> (8.01 to 23.49)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,k,l</sup>	
	1 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)				

- Trivial
- Small
- Moderate
- Large
- Varies
- Don't know

Fatigue grade $\geq 3$	Study population		<b>RR 11.79</b> (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,g,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 to 15)				
<p>l. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>m. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>n. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>o. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>p. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>q. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p> <p>r. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>s. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint</p> <p>t. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population</p> <p>u. I<sup>2</sup>=31%</p> <p>v. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>w. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>						
<p><b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>						

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>Nº of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
		<b>Risk with ADT alone</b>	<b>Risk with ADT + Docetaxel</b>				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials	Study population 72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 to 64)	<b>HR 0.67</b> (0.56 to 0.81)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
	Overall survival - STAMPEDE trial follow up: median 43 months	Study population 40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 to 37)	<b>HR 0.76</b> (0.62 to 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW <sup>e,f</sup>	
	bPFS	Study population 89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 to 78)	<b>HR 0.58</b> (0.49 to 0.69)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	Clinical or radiographic progression	Study population 78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 to 64)	<b>HR 0.56</b> (0.46 to 0.67)	696 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,d,g</sup>	
	Quality of life	The mean quality of life was <b>0</b>	MD <b>1.26 higher</b> (4.73 lower to 7.25 higher)	-	160 (1 RCT) <sup>h</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>a,c,g,i</sup>	
	Objective response - not reported	-	-	-	-	-	
	Neutropenia grade ≥3	Study population 0 per 100	<b>13 per 100</b> (6 to 30)	<b>RR 39.37</b> (17.33 to 89.46)	2951 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,j,k,l</sup>	
	Febrile Neutropenia	Study population		<b>RR 13.72</b>	2951	⊕○○○	

grade >=3	1 per 100	<b>12 per 100</b> (7 to 20)	(8.01 to 23.49)	(3 RCTs)	VERY LOW <sup>a,c,e,f,g,k,l</sup>	
Fatigue grade >=3	Study population		<b>RR 11.79</b> (3.26 to 42.69)	1175 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,c,g,k,l</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 to 15)				
<p>a. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>b. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>c. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>d. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>f. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p> <p>g. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>h. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHARTED study endpoint</p> <p>i. Results available only for CHARTED trial and only for the overall population</p> <p>j. I2=31%</p> <p>k. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>l. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>						

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	See table of evidence above	<p>The overall quality of the evidence was considered VERY LOW for these reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</li> <li>2. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</li> <li>3. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to downgrade for indirectness</li> <li>4. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</li> <li>5. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</li> <li>6. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</li> <li>7. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</li> <li>8. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint</li> <li>9. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population</li> <li>10. I2=31%</li> <li>11. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</li> </ol> <p>We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p>

Values		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	no evidence found	Possibly important uncertainty or variability in most elderly people
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	see table of evidence above	The panel is favor to intervention in view of cost-effectiveness advantage
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	no evidence found	Probability non impact because of the feasibility of standard treatment

<input type="radio"/> Don't know		
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	yes because the key stakeholders are interested in applying treatment
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	no evidence found	yes because the intervention is feasible

**Type of recommendation**

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

**Question 7**



## Should the evaluation of metabolic syndrome vs. no evaluation be used for older patient with prostate cancer treated with antiandrogen therapy ?

POPULATION:	elderly prostate cancer patients with anti androgens treatment
INTERVENTION:	metabolic syndrome ( MetS) risk assessment
COMPARISON:	no evaluation
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

### Assessment

<b>Problem</b> Is the problem a priority?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Prostate cancer survivors (PCS) receiving androgen deprivation therapy (ADT) experience deleterious side effects such as unfavourable changes in cardiometabolic factors that lead to sarcopenic obesity and metabolic syndrome (MetS). MetS comprised a constellation of cardiometabolic variables, including hypertension, central adiposity, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), with insulin resistance as the underlying feature</p> <p>Kiwata, J. L., et al. (2017). <a href="#">BMJ open</a> 7(7): e016910</p>	
<b>Desirable Effects</b> How substantial are the desirable anticipated effects?		

<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 39 lavori e valutati 36 full-text. Di questi: 8 erano revisioni narrative, 3 revisioni sistematiche e meta-analisi ma di prognosi (obiettivo non di interesse), 8 RCT di prognosi o di altri interventi (confronto non di interesse), 17 studi osservazionali di prognosi</p>	<p>the panel has expressed with a judgment of appropriateness since the available scientific literature, even in the absence of evidence, demonstrates a prognostic weight of the MetS in this setting (<i>ref. Koji Mitsuzuka et al. International Journal of Urology: 2018, 25 (1): 45-53; Van Hemelrijck, et al.. Lancet Oncol 2010; 11, 450-458</i>) and therefore we propose it to overcome the void of evidence</p>
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 39 lavori e valutati 36 full-text. Di questi: 8 erano revisioni narrative, 3 revisioni sistematiche e meta-analisi ma di prognosi (obiettivo non di interesse), 8 RCT di prognosi o di altri interventi (confronto non di interesse), 17 studi osservazionali di prognosi</p>	<p>the MetS risk evaluation is time consuming and <b>takes</b> the possible involvement of other medical specialists</p>
<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	The panel believes that the outcomes are perceived in the same way by both the patient and the doctor
<b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<p><b>Judgement</b></p>	<p><b>Research evidence</b></p>	<p><b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	
<p><b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p><b>Judgement</b></p>	<p><b>Research evidence</b></p>	<p><b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	<p>any request for additional exams are part of good clinical practice and in any case feasible even by the GP</p>
<p><b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?</p>		

<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>● Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found	

**Summary of judgements**

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



		ty	<b>variabili ty</b>	y			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the compar ison	Probabl y favors the compar ison	Does not favor either the interven tion or the compari son	<b>Probabl y favors the interven tion</b>	Favors the interven tion	Va rie s	Don' t kno w
<b>EQUITY</b>	Reduce d	Probabl y reduce d	<b>Probabl y no impact</b>	Probably increase d	Increase d	Va rie s	Don' t kno w
<b>ACCEPTABI LITY</b>	No	Probabl y no	<b>Probabl y yes</b>	Yes		Va rie s	Don' t kno w
<b>FEASIBILIT Y</b>	No	Probabl y no	<b>Probabl y yes</b>	Yes		Va rie s	Don' t kno w

**Type of recommendation**

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

## Conclusions

### Recommendation

#### **La valutazione del rischio di sindrome può essere presa in considerazione come prima opzione in pazienti anziani con cancro della prostata in trattamento con gli anti androgeni**

The MetS risk can be considered as a first option in elderly patients with prostate cancer treated with anti androgens

### Justification

Negli uomini trattati con terapia di deprivazione androgenica (ADT) è frequente rilevare l'insorgenza di alterazioni metaboliche, strettamente correlate con la soppressione ormonale e con alterazioni della composizione corporea, sviluppo di obesità viscerale ed insulino-resistenza, che possono configurare un quadro di "sindrome metabolica". La definizione più correntemente accettata di sindrome metabolica è quella del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III del 2001, per cui può definirsi affetto da sindrome metabolica il soggetto che presenti almeno tre delle seguenti caratteristiche:

- Circonferenza della vita > 102 cm negli uomini (88 cm nelle donne)
- Ipertrigliceridemia (trigliceridi plasmatici pari o superiori a 150 mg/dL)
- Bassi livelli colesterolo HDL (meno di 40 mg/dL negli uomini, meno di 50 mg/dL nelle donne)
- Glicemia basale maggiore o uguale a 100 mg/dL o diagnosi di diabete mellito tipo 2
- Iperensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica pari o superiore a 130 mmHg e/o diastolica pari o superiore a 85 mmHg)

La presenza di sindrome metabolica è associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. Circa il 50% dei soggetti trattati con ADT per tumore della prostata sviluppa una sindrome metabolica. Negli uomini trattati con ADT è stata documentata una maggiore incidenza di diabete mellito, cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ictus e morte cardiaca improvvisa rispetto alla popolazione generale (Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. **Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol. 2006;24(27):4448-56**; Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. **Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2010;102(1):39-46. doi:10.1093/jnci/djp404**; Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Ingelsson E, Bratt O, Bill-Axelsson A, Lambe M, Stattin P, Adolfsson J. **Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. J Clin Oncol. 2010 Jul 20;28(21):3448-56. doi: 10.1200/JCO.2010.29.1567.**). Sebbene le evidenze sopraccitate

presentino alcune limitazioni metodologiche, e pur ritenendo fondamentale il ruolo della ADT nel miglioramento della sopravvivenza e nel controllo dei sintomi, il panel ritiene che la frequenza del problema, la gravità dei potenziali affetti avversi ed il potenziale impatto sulla qualità di vita giustifichino una sistematica valutazione della presenza di sindrome metabolica e dei suoi componenti nei pazienti anziani con tumore della prostata trattati con ADT. I possibili benefici di una precoce identificazione dei determinanti della sindrome metabolica e la correzione di tali fattori (insulino-resistenza/diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemi, alterazione della composizione corporea) potrebbe comportare effetti benefici sulla riduzione del rischio cardiovascolare (McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Jackson SA. **Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(9):1317-24**). Una particolare attenzione andrebbe posta per pazienti per cui è prevista una prolungata esposizione alla ADT, alla terapia di combinazione tra LHRH-analoghi e antiandrogeni, ed ai soggetti con aumentato rischio cardiovascolare prima dell'inizio della terapia (Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, Bates M, Lombardo M, Steingart RM. **Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J Oncol Pract. 2018 Oct;14(10):580-587. doi: 10.1200/JOP.18.00178.**).

Le evidenze dirette a favore dell'effetto positivo di una valutazione della sindrome metabolica sono al momento scarse, come pure gli studi randomizzati che valutino l'efficacia di interventi mirati alla correzione della sindrome metabolica o dei suoi determinanti. In questo ambito esistono tuttavia numerosi trial clinici in corso, che potrebbero contribuire a rafforzare le evidenze in questo ambito. In particolare, appare di grande interesse il possibile ruolo dell'esercizio fisico e di interventi nutrizionali nel migliorare il profilo di insulino-resistenza, oltre che contribuire ad agire sui parametri di composizione corporea (contrastando l'incremento della massa grassa, in particolare a livello viscerale, e migliorando il quadro di sarcopenia). Un ulteriore potenziale ed interessante campo di ricerca è offerto da interventi farmacologici (per esempio, con l'impiego di metformina) volti a contrastare l'insulino-resistenza.

Il panel ritiene che la valutazione dei parametri indice di sindrome metabolica sia di facile implementazione nella normale pratica clinica, essendo già parte delle buone pratiche da implementare in oncologia. L'implementazione di tale screening, per lo più basato sulla visita medica, la rilevazione di semplici parametri antropometrici e l'esecuzione di esami di laboratorio a basso costo ed universalmente disponibili sul territorio nazionale, dovrebbe essere parte della valutazione routinaria del paziente anziano avviato ad ADT. Sarebbe auspicabile a riguardo una collaborazione con i medici di medicina generale, ovvero, ove fattibile, con i geriatri, anche al fine di valutare l'opportunità di ulteriori approfondimenti diagnostici in ambito cardiologico o diabetologico, come pure la necessità di interventi specifici in ambito farmacologico o nutrizionale.

### ***Subgroup considerations***

### ***Implementation considerations***



## Monitoring and evaluation

## Research priorities

### QUESTION 8: ADT + DOCETAXEL COMPARED TO ADT ALONE IN FIT ELDERLY PATIENTS (> 70 YEARS) WITH METASTATIC PROSTATIC HORMONE SENSITIVE "HIGH VOLUME" TUMOR

**Bibliography:** Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PloS ONE 11(6):e0157660;  
James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

Certainty assessment							Ne di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival - CHARTEED trial &gt; 70 anni (follow up: mediana 23.5 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	11/76 (14.5%)	28/78 (35.9%)	HR 0.36 (0.19 a 0.67)	21 meno per 100 (da 28 meno a 10 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
<b>overall survival- CHARTEED and GETUG-AFU15 trials (follow up: intervallo 48 mesi a 83 mesi)</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>a,c</sup>	non importante	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	202/355 (56.9%)	244/341 (71.6%)	HR 0.68 (0.56 a 0.82)	14 meno per 100 (da 21 meno a 7 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival - STAMPEDE trial (follow up: mediana 43 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	non importante <sup>f</sup>	non importante	serio <sup>g</sup>	non importante	nessuno	350/724 (48.3%)	144/362 (39.8%)	HR 0.76 (0.62 a 0.92)	8 meno per 100 (da 13 meno a 2 meno)	⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANT
<b>Progression free survival- CHARTEED trial &gt; 70 anni (follow up: mediana 29 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>h</sup>	non importante	non importante	serio <sup>h</sup>	nessuno	32/76 (42.1%)	59/78 (75.6%)	HR 0.54 (0.36 a 0.82)	22 meno per 100 (da 36 meno a 7 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
<b>bPFS</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>c,h</sup>	non importante	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>e</sup>	nessuno	254/355 (71.5%)	303/341 (88.9%)	HR 0.58 (0.49 a 0.69)	17 meno per 100 (da 23 meno a 11 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICAL
<b>Clinical or radiographic progression</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>c,h</sup>	non importante	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>e</sup>	nessuno	205/355 (57.7%)	266/341 (78.0%)	HR 0.56 (0.46 a 0.67)	21 meno per 100 (da 28 meno a 14 meno)	⊕⊕○○ Bassa	CRITICAL
<b>Quality of life</b>												
1 <sup>i</sup>	studi randomizzati	serio <sup>c,h</sup>	non importante	serio <sup>d,j</sup>	non importante	nessuno	80	80	-	MD 1.26 maggiore (4.73 inferiore a 7.25 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT
<b>Objective response - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<b>Neutropenia any grade (CHARTEED -trial &gt;70 anni)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>h</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado			⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE	

Neutropenia grade >=3

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	studi randomizzati	serio <sup>c,f,h</sup>	serio <sup>k</sup>	serio <sup>d,g,l</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	174/1181 (14.7%)	6/1770 (0.3%)	<b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)	<b>13 più per 100</b> (da 6 più a 30 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT
<b>Neutropenia febbrile any grade (CHARTEED trial - &gt; 70 anni)</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia febbrile				⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
<b>Febbrile Neutropenia grade &gt;=3</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>c,f,h</sup>	non importante	serio <sup>d,g,l</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	122/1181 (10.3%)	15/1770 (0.8%)	<b>RR 13.72</b> (8.01 a 23.49)	<b>11 più per 100</b> (da 6 più a 19 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT
<b>Fatigue any grade (CHARTEED trial -&gt;70 anni)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato fatigue di qualsiasi grado.				⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE
<b>Fatigue grade &gt;=3</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>c,h</sup>	non importante	non importante <sup>d,l</sup>	serio <sup>b</sup>	nessuno	29/589 (4.9%)	2/586 (0.3%)	<b>RR 11.79</b> (3.26 a 42.69)	<b>4 più per 100</b> (da 1 più a 14 più)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT

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

Explanations

- m. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- n. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- o. Studies population were not elderly. Median age in CHARTEED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to not downgrade for indirectness
- p. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- q. >=3 We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.

- r. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.
- s. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- t. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- u. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- v. I2=31%
- w. Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease
- x. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events

## - DOMANDA

**Dovrebbe ADT + Docetaxel vs ADT alone essere utilizzato per fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor**

POPULATION:	fit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
INTERVENTION:	ADT + Docetaxel
COMPARISON:	ADT alone
MAIN OUTCOMES:	Overall survival - CHARTEED trial > 70 anni; overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; Progression free survival- CHARTEED trial > 70 anni; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia any grade (CHARTEED -trial >70 anni); Neutropenia grade >=3; Neutropenia febbrile any grade (CHARTEED trial - > 70 anni); Febrile Neutropenia grade >=3; Fatigue any grade (CHARTEED trial ->70 anni); Fatigue grade >=3;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

- VALUTAZIONE

Problem							
Is the problem a priority?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360). <sup>1</sup> It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).					Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19	
Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA					CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	E' stato eseguito un aggiornamento della strategia di ricerca, fino a settembre 2022. E' stato incluso uno studio.						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Nº dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Overall survival - CHARTEED trial > 70 anni follow up: mediana 23.5 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.36</b> (0.19 a 0.67)	154 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
		36 per 100	<b>15 per 100</b> (8 a 26)				
	overall survival-CHAARTED and GETUG-AFU15 trials follow up: intervallo 48 mesi a 83 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.68</b> (0.56 a 0.82)	696 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,c,d,e</sup>	
		72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 a 64)				
	Overall survival -	Popolazione in studio		<b>HR 0.76</b>	1086	⊕⊕⊕○	

STAMPEDE trial follow up: mediana 43 mesi	40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 a 37)	(0.62 a 0.92)	(1 RCT)	Moderata <sup>f,g</sup>	
Progression free survival- CHARTEED trial > 70 anni follow up: mediana 29 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.54</b> (0.36 a 0.82)	154 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>h,h</sup>	
	76 per 100	<b>53 per 100</b> (40 a 69)				
bPFS	Popolazione in studio		<b>HR 0.58</b> (0.49 a 0.69)	696 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>c,d,e,h</sup>	
	89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 a 78)				
Clinical or radiographic progression	Popolazione in studio		<b>HR 0.56</b> (0.46 a 0.67)	696 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>c,d,e,h</sup>	
	78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 a 64)				
Quality of life	La media quality of life era <b>0</b>	<b>MD 1.26 maggiore</b> (4.73 inferiore a 7.25 maggiore)	-	160 (1 RCT) <sup>i</sup>	⊕⊕○○ Bassa <sup>c,d,h,j</sup>	
Objective response - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>a. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>b. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p> <p>c. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>d. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to not downgrade for indirectness</p> <p>e. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial</p>						

- authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- f. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
  - g. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.
  - h. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
  - i. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
  - j. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population

### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																									
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stato eseguito un aggiornamento della strategia di ricerca, fino a settembre 2022. E' stato incluso uno studio.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr style="background-color: #0056b3; color: white;"> <th>Rischio con ADT alone</th> <th>Rischio con ADT + Docetaxel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neutropenia any grade (CHARTEED - trial &gt;70 anni)</td> <td colspan="2">Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)</td> <td>⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neutropenia grade ≥3</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)</td> <td rowspan="2">2951 (3 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ Molto bassa<sup>a,b,c,d,e,f,g,h</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td><b>13 per 100</b> (6 a 30)</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con ADT alone	Rischio con ADT + Docetaxel	Neutropenia any grade (CHARTEED - trial >70 anni)	Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		Neutropenia grade ≥3	Popolazione in studio		<b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)	2951 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c,d,e,f,g,h</sup>		0 per 100	<b>13 per 100</b> (6 a 30)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certezza delle prove (GRADE)	Commenti																	
	Rischio con ADT alone	Rischio con ADT + Docetaxel																									
Neutropenia any grade (CHARTEED - trial >70 anni)	Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>																						
Neutropenia grade ≥3	Popolazione in studio		<b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)	2951 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c,d,e,f,g,h</sup>																						
	0 per 100	<b>13 per 100</b> (6 a 30)																									

Neutropenia febbrile any grade (CHARTEED trial - > 70 anni)	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia febbrile		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>	
Febbrile Neutropenia grade >=3	Popolazione in studio		<b>RR 13.72</b> (8.01 a 23.49)	2951 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c,d,f,g,h</sup>	
	1 per 100	<b>12 per 100</b> (7 a 20)				
Fatigue any grade (CHARTEED trial ->70 anni)	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato fatigue di qualsiasi grado.		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,c</sup>	
Fatigue grade >=3	Popolazione in studio		<b>RR 11.79</b> (3.26 a 42.69)	1175 (2 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b,c,f,g</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 a 15)				
<p>a. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p> <p>b. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>c. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>d. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>e. I2=31%</p> <p>f. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to not downgrade for indirectness</p> <p>g. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>h. This trial did not divided the population by tumor volume. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness. In addition, eligibility patients had not age restrictions.</p>						



<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per indirectness, imprecisione, performance e detection bias, attrition bias e eterogeneità.</p>	
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>Nessuna evidenza trovata.</p>	

<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

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

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



GIUDIZI							
	ty	<b>variabili</b> <b>ty</b>	nty or variabilit y	variabilit y			
<b>BALANCE OF EFFECTS</b>	Favors the compari son	Probabl y favors the compari son	Does not favor either the interven tion or the compari son	Probably favors the interven tion	<b>Favors the interven tion</b>	Var ies	Don't know
<b>EQUITY</b>	Reduce d	Probabl y reduced	<b>Probabl y no impact</b>	Probably increase d	Increase d	Var ies	Don't know
<b>ACCEPTABI LITY</b>	No	Probabl y no	Probably yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don't know
<b>FEASIBILIT Y</b>	No	Probabl y no	Probably yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don't know

**Type of recommendation**

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

**- QUESTION 9 : ADT + DOCETAXEL COMPARED TO ADT ALONE IN UNFIT ELDERLY PATIENTS (> 70 YEARS) WITH METASTATIC PROSTATIC HORMONE SENSITIVE "HIGH VOLUME" TUMOR**

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PLoS ONE 11(6):e0157660; James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

**Autore/i:**

**Domanda:** ADT + Docetaxel rispetto a ADT alone in unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor

**Setting:** inpatients

**Bibliografia:** Botrel T.E.A. et al. "Efficacy and safety of combined androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel compared with ADT alone for metastatic Hormone-naive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis" PLoS ONE 11(6):e0157660; James N.D. et al. Lancet 2016; 387:1163-77

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Overall survival - CHARTEED trial &gt;70anni (follow up: mediana 23.5 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	11/76 (14.5%)	28/78 (35.9%)	HR 0.36 (0.19 a 0.67)	21 meno per 100 (da 28 meno a 10 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
<b>overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials (follow up: intervallo 48 mesi a 83 mesi)</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>a,d</sup>	non importante	serio <sup>e</sup>	serio <sup>f</sup>	nessuno	202/355 (56.9%)	244/341 (71.6%)	HR 0.68 (0.56 a 0.82)	14 meno per 100 (da 21 meno a 7 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT
<b>Overall survival - STAMPEDE trial (follow up: mediana 43 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	non importante <sup>g</sup>	non importante	molto serio <sup>h</sup>	non importante	nessuno	350/724 (48.3%)	144/362 (39.8%)	HR 0.76 (0.62 a 0.92)	8 meno per 100 (da 13 meno a 2 meno)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT
<b>Progression free survival- CHARTEDD trial &gt;70 anni (follow up: mediana 29 mesi)</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>i</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	32/76 (42.1%)	59/78 (75.6%)	HR 0.54 (0.36 a 0.82)	22 meno per 100 (da 36 meno a 7 meno)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

bPFS

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
2	studi randomizzati	serio <sup>d,i</sup>	non importante	serio <sup>e</sup>	serio <sup>f</sup>	nessuno	254/355 (71.5%)	303/341 (88.9%)	<b>HR 0.58</b> (0.49 a 0.69)	<b>17 meno per 100</b> (da 23 meno a 11 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICAL
<b>Clinical or radiographic progression</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>d,i</sup>	non importante	serio <sup>e</sup>	serio <sup>f</sup>	nessuno	205/355 (57.7%)	266/341 (78.0%)	<b>HR 0.56</b> (0.46 a 0.67)	<b>21 meno per 100</b> (da 28 meno a 14 meno)	⊕○○○ Molto bassa	CRITICAL
<b>Quality of life</b>												
1 <sup>j</sup>	studi randomizzati	serio <sup>d,i</sup>	non importante	serio <sup>g,k</sup>	non importante	nessuno	80	80	-	<b>MD 1.26 maggiore</b> (4.73 inferiore a 7.25 maggiore)	⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANT
<b>Objective response - non riportato</b>												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
<b>Neutropenia any grade -CHARTEED trial &gt;70 anni</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17% con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado			⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE	
<b>Neutropenia grade &gt;=3</b>												
3	studi randomizzati	serio <sup>d,g,i</sup>	serio <sup>f</sup>	molto serio <sup>g,h,m</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	174/1181 (14.7%)	6/1770 (0.3%)	<b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)	<b>13 più per 100</b> (da 6 più a 30 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT
<b>Neutropenia febbrile - CHARTEED trial &gt; 70 anni</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia febbrile			⊕⊕○○ Bassa	IMPORTANTE	

Febrile Neutropenia grade >=3

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Manca di riproducibilità dei risultati	Manca di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ADT + Docetaxel	ADT alone	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3	studi randomizzati	serio <sup>d,g,i</sup>	non importante	molto serio <sup>e,h,m</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	122/1181 (10.3%)	15/1770 (0.8%)	<b>RR 13.72</b> (8.01 a 23.49)	<b>11 più per 100</b> (da 6 più a 19 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT
<b>Fatigue any grade- CHARTEED trial &gt;70anni</b>												
1	studi randomizzati	serio <sup>i</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato fatigue di qualsiasi grado.				⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
<b>Fatigue grade &gt;=3</b>												
2	studi randomizzati	serio <sup>d,j</sup>	non importante	serio <sup>e,m</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	29/589 (4.9%)	2/586 (0.3%)	<b>RR 11.79</b> (3.26 a 42.69)	<b>4 più per 100</b> (da 1 più a 14 più)	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANT

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

### Spiegazioni

- Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome
- We decided to downgrade for indirectness because patients included were not unfit.
- We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events
- Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.
- Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were <70 years old. We decide to downgrade for indirectness
- We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.
- We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.
- This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrictions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.
- High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials
- Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint
- Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population
- I<sub>2</sub>=31%
- Safety data were reported on the overall population, not stratified in high and low volume of metastatic disease

## - DOMANDA 9

**Dovrebbe ADT + Docetaxel vs ADT alone essere utilizzato per unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone**

## sensitive "high volume" tumor

POPULATION:	unfit elderly patients (> 70 years) with metastatic prostatic hormone sensitive "high volume" tumor
INTERVENTION:	ADT + Docetaxel
COMPARISON:	ADT alone
MAIN OUTCOMES:	Overall survival - CHARTEED trial >70anni ; overall survival- CHAARTED and GETUG-AFU15 trials; Overall survival - STAMPEDE trial; Progression free survival- CHARTEED trial >70 anni ; bPFS; Clinical or radiographic progression; Quality of life; Objective response; Neutropenia any grade - CHARTEED trial >70 anni; Neutropenia grade >=3; Neutropenia febbrile - CHARTEED trial > 70 anni; Febrile Neutropenia grade >=3; Fatigue any grade- CHARTEED trial >70anni; Fatigue grade >=3;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

**Problem**

Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer in men, representing 19% of all newly reported cases (estimated new cases in 2017, n = 161,360). <sup>1</sup> It is responsible for 8% of all deaths resulting from cancer in men (estimated deaths in 2017, n = 26,730).	Morris M.J. JCO 2018, 36; 1-19

**Desirable Effects**

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large	E' stato eseguito un aggiornamento della strategia di ricerca, fino a settembre 2022. E' stato incluso uno studio.	



Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con ADT alone	Rischio con ADT + Docetaxel				
Overall survival - CHARTEED trial >70anni follow up: mediana 23.5 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.36</b> (0.19 a 0.67)	154 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,c</sup>	
	36 per 100	<b>15 per 100</b> (8 a 26)				
overall survival- CHARTED and GETUG-AFU15 trials follow up: intervallo 48 mesi a 83 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.68</b> (0.56 a 0.82)	696 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,d,e,f</sup>	
	72 per 100	<b>57 per 100</b> (51 a 64)				
Overall survival - STAMPEDE trial follow up: mediana 43 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.76</b> (0.62 a 0.92)	1086 (1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>g,h</sup>	
	40 per 100	<b>32 per 100</b> (27 a 37)				
Progression free survival- CHARTEDD trial >70 anni follow up: mediana 29 mesi	Popolazione in studio		<b>HR 0.54</b> (0.36 a 0.82)	154 (1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,i</sup>	
	76 per 100	<b>53 per 100</b> (40 a 69)				
bPFS	Popolazione in studio		<b>HR 0.58</b> (0.49 a 0.69)	696 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>d,e,f,i</sup>	
	89 per 100	<b>72 per 100</b> (66 a 78)				
Clinical or radiographic progression	Popolazione in studio		<b>HR 0.56</b> (0.46 a 0.67)	696 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>d,e,f,i</sup>	
	78 per 100	<b>57 per 100</b> (50 a 64)				
Quality of life	La media	<b>MD 1.26</b>	-	160	⊕⊕○○	

○ Varies  
○ Don't know

	quality of life era 0	<b>maggiore</b> (4.73 inferiore a 7.25 maggiore)		(1 RCT) <sup>j</sup>	Bassa <sup>d,e,i,k</sup>	
Objective response - non riportato	-	-	-	-	-	
<p>a. Many patients crossed-over from ADT alone to ADT+ docetaxel arm. For this reason we decided to downgrade for risk of bias the OS outcome</p> <p>b. We decided to downgrade for indirectness because patients included were not unfit.</p> <p>c. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p> <p>d. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>e. Studies population were not elderly. Median age in CHAARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>f. We decided to downgrade for imprecision because in the GETUG-AFU 15 trial authors conducted a retrospective analysis by tumour volume, with the lack of statistical power to detect a significant difference in subgroups.</p> <p>g. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>h. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrinctions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p> <p>i. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>j. Quality of life was a secondary endpoint in GETUG-AFU 15 study and was not a CHAARTED study endpoint</p> <p>k. Results available only for CHAARTED trial and only for the overall population</p>						

Undesirable Effects							
How substantial are the undesirable anticipated effects?							
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	E' stato eseguito un aggiornamento della strategia di ricerca, fino a settembre 2022. E' stato incluso uno studio.						
	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
		Rischio con ADT alone	Rischio con ADT + Docetaxel				
	Neutropenia any grade - CHARTEED trial >70 anni	Nell'analisi di Li et al. 13 pazienti (17%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia di qualsiasi grado		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	Neutropenia grade >=3	Popolazione in studio 0 per 100 <b>13 per 100</b> (6 a 30)		<b>RR 39.37</b> (17.33 a 89.46)	2951 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,d,e,f,g,h,i</sup>	
	Neutropenia febbrile - CHARTEED trial > 70 anni	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato neutropenia febbrile		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ Bassa <sup>a,b</sup>	
	Febbrile Neutropenia grade >=3	Popolazione in studio 1 per 100 <b>12 per 100</b> (7 a 20)		<b>RR 13.72</b> (8.01 a 23.49)	2951 (3 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,d,e,f,g,h,i</sup>	

Fatigue any grade-CHARTEED trial >70anni	Nell'analisi di Li et al. 7 pazienti (9%) con età maggiore di 70 anni, trattati con Docetaxel hanno sviluppato fatigue di qualsiasi grado.		-	(1 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>a,b,d</sup>	
	Fatigue grade >=3	Popolazione in studio	<b>RR 11.79</b> (3.26 a 42.69)	1175 (2 RCT)	⊕○○○ Molto bassa <sup>b,c,d,g,h</sup>	
	0 per 100	<b>4 per 100</b> (1 a 15)				
<p>a. We decided to downgrade for indirectness because patients included were not unfit.</p> <p>b. We decide to downgrade for imprecision because of the low number of events</p> <p>c. Some concerns regarding the risk of selection bias due to the absence of information. Authors stated that "randomization was done by a clinical research organization and was centralised nationally." No information regarding the rate of drop-out patients for the GETUG-AFU 15 study, potential risk of attrition bias.</p> <p>d. High risk of performance and detection bias due to the open-label nature of the trials</p> <p>e. We have some concerns regarding the risk of attrition bias: no information about the number of patients lost to follow-up.</p> <p>f. I2=31%</p> <p>g. Studies population were not elderly. Median age in CHARTED study was 64 (range 36-88) in ADT +D arm and 63 (range 36-91) in ADT alone arm. In GETUG-AFU 15 study, all patients were &lt;70 years old. We decide to downgrade for indirectness</p> <p>h. Safety data were reported on the overall population,not stratified in high and low volume of metastatic disease</p> <p>i. This trial did not divided the population by tumor volume. In addition, eligibility patients had not age restrinctions. For these reasons, we decided to downgrade for indirectness.</p>						

<b>Certainty of evidence</b>		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per indirectness, imprecisione, performance e detection bias, attrition bias e eterogeneità.	
<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input checked="" type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>GIUDIZI</b>	<b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

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

**- SUMMARY OF JUDGEMENTS**

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



GIUDIZI							
		ty	variabilit y	y			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the compari son	Probabl y favors the compari son	Does not favor either the interven tion or the compari son	Probably favors the interven tion	<b>Favors the interven tion</b>	Var ies	Don't know
EQUITY	Reduce d	Probabl y reduced	<b>Probabl y no impact</b>	Probably increase d	Increase d	Var ies	Don't know
ACCEPTABI LITY	No	Probabl y no	Probably yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don't know
FEASIBILIT Y	No	Probabl y no	Probably yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don't know

- TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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



## - CONCLUSIONI

### *Recommendation*

Nel paziente anziano ( $\geq 70$  anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chaarted study" il trattamento chemiormonale può essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica rispetto al trattamento ormonale.

## - QUESTION 10

Should the evaluation of metabolic syndrome vs. no evaluation be used for older patient with prostate cancer treated with antiandrogen therapy ?

POPULATION:	elderly prostate cancer patients with anti androgens treatment
INTERVENTION:	metabolic syndrome ( MetS) risk assessment
COMPARISON:	no evaluation
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF	

## INTERESTS:

## Assessment

**Problem**

Is the problem a priority?

<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Prostate cancer survivors (PCS) receiving androgen deprivation therapy (ADT) experience deleterious side effects such as unfavourable changes in cardiometabolic factors that lead to sarcopenic obesity and metabolic syndrome (MetS). MetS comprised a constellation of cardiometabolic variables, including hypertension, central adiposity, hypertriglyceridaemia, hyperglycaemia and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), with insulin resistance as the underlying feature</p> <p>Kiwata, J. L., et al. (2017). <i>BMJ open</i> 7(7): e016910</p>	

**Desirable Effects**

How substantial are the desirable anticipated effects?

<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 39 lavori e valutati 36 full-text. Di questi: 8 erano revisioni narrative, 3 revisioni sistematiche e meta-analisi ma di prognosi (obiettivo non di interesse), 8 RCT di prognosi o di altri interventi (confronto non di interesse), 17 studi osservazionali di prognosi</p>	<p>the panel has expressed with a judgment of appropriateness since the available scientific literature, even in the absence of evidence, demonstrates a prognostic weight of the MetS in this setting (<i>rif. Koji Mitsuzuka et al. International Journal of Urology: 2018, 25 (1): 45-53; Van Hemelrijck, et al.. Lancet Oncol 2010; 11, 450-458</i>) and therefore we propose it to overcome the void of evidence</p>

<b>Undesirable Effects</b>		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>● Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Per questo quesito sono stati selezionati 39 lavori e valutati 36 full-text. Di questi: 8 erano revisioni narrative, 3 revisioni sistematiche e meta-analisi ma di prognosi (obiettivo non di interesse), 8 RCT di prognosi o di altri interventi (confronto non di interesse), 17 studi osservazionali di prognosi</p>	<p>the MetS risk evaluation is time consuming and <b>takes</b> the possible involvement of other medical specialists</p>
<b>Certainty of evidence</b>		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>		

<b>Values</b>		
Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	The panel believes that the outcomes are perceived in the same way by both the patient and the doctor
<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> </ul>	No evidence found	

<input type="radio"/> Don't know		
<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	any request for additional exams are part of good clinical practice and in any case feasible even by the GP
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>Judgement</b>	<b>Research evidence</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	No evidence found	

**Summary of judgements**

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



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

**Type of recommendation**

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

**Conclusions****Recommendation**

**La valutazione del rischio di sindrome può essere presa in considerazione come prima opzione in pazienti anziani con cancro della prostata in trattamento con gli anti androgeni**

The MetS risk can be considered as a first option in elderly patients with prostate cancer treated with anti androgens

**Justification**

Negli uomini trattati con terapia di deprivazione androgenica (ADT) è frequente rilevare l'insorgenza di alterazioni metaboliche, strettamente correlate con la soppressione ormonale e con alterazioni della composizione corporea, sviluppo di obesità viscerale ed insulino-resistenza, che possono configurare un quadro di "sindrome metabolica". La definizione più correntemente accettata di sindrome metabolica è quella del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III del 2001, per cui può definirsi affetto da sindrome metabolica il soggetto che presenti almeno tre delle seguenti caratteristiche:

- Circonferenza della vita > 102 cm negli uomini (88 cm nelle donne)
- Ipertrigliceridemia (trigliceridi plasmatici pari o superiori a 150 mg/dL)
- Bassi livelli colesterolo HDL (meno di 40 mg/dL negli uomini, meno di 50 mg/dL nelle donne)

- Glicemia basale maggiore o uguale a 100 mg/dL o diagnosi di diabete mellito tipo 2
- Ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica pari o superiore a 130 mmHg e/o diastolica pari o superiore a 85 mmHg)

La presenza di sindrome metabolica è associata ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nella popolazione generale. Circa il 50% dei soggetti trattati con ADT per tumore della prostata sviluppa una sindrome metabolica. Negli uomini trattati con ADT è stata documentata una maggiore incidenza di diabete mellito, cardiopatia ischemica, infarto del miocardio, ictus e morte cardiaca improvvisa rispetto alla popolazione generale (Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4448-56; Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):39-46. doi:10.1093/jnci/djp404; Van Hemelrijck M, Garmo H, Holmberg L, Ingelsson E, Bratt O, Bill-Axelsson A, Lambe M, Stattin P, Adolfsson J. Absolute and relative risk of cardiovascular disease in men with prostate cancer: results from the Population-Based PCBaSe Sweden. *J Clin Oncol.* 2010 Jul 20;28(21):3448-56. doi: 10.1200/JCO.2010.29.1567.). Sebbene le evidenze sopraccitate presentino alcune limitazioni metodologiche, e pur ritenendo fondamentale il ruolo della ADT nel miglioramento della sopravvivenza e nel controllo dei sintomi, il panel ritiene che la frequenza del problema, la gravità dei potenziali affetti avversi ed il potenziale impatto sulla qualità di vita giustifichino una sistematica valutazione della presenza di sindrome metabolica e dei suoi componenti nei pazienti anziani con tumore della prostata trattati con ADT. I possibili benefici di una precoce identificazione dei determinanti della sindrome metabolica e la correzione di tali fattori (insulino-resistenza/diabete, ipertensione arteriosa, dislipidemi, alterazione della composizione corporea) potrebbe comportare effetti benefici sulla riduzione del rischio cardiovascolare (McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, Tracy RP, Savage PJ, Jackson SA. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people: The cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(9):1317-24). Una particolare attenzione andrebbe posta per pazienti per cui è prevista una prolungata esposizione alla ADT, alla terapia di combinazione tra LHRH-analoghi e antiandrogeni, ed ai soggetti con aumentato rischio cardiovascolare prima dell'inizio della terapia (Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, Bates M, Lombardo M, Steingart RM. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Oncol Pract.* 2018 Oct;14(10):580-587. doi: 10.1200/JOP.18.00178.).

Le evidenze dirette a favore dell'effetto positivo di una valutazione della sindrome metabolica sono al momento scarse, come pure gli studi randomizzati che valutino l'efficacia di interventi mirati alla correzione della sindrome metabolica o dei suoi determinanti. In questo ambito esistono tuttavia numerosi trial clinici in corso, che potrebbero contribuire a rafforzare le evidenze in questo ambito. In particolare, appare di grande interesse il possibile ruolo dell'esercizio fisico e di interventi nutrizionali nel migliorare il profilo di insulino-resistenza, oltre che contribuire ad agire sui parametri di composizione corporea (contrastando l'incremento della massa grassa, in particolare a livello viscerale, e migliorando il quadro di sarcopenia). Un ulteriore potenziale ed interessante campo di ricerca è offerto da interventi farmacologici (per esempio, con l'impiego di metformina) volti a contrastare l'insulino-resistenza.

Il panel ritiene che la valutazione dei parametri indice di sindrome metabolica sia di facile implementazione nella normale pratica clinica, essendo già parte delle buone pratiche da implementare in oncologia. L'implementazione di tale screening, per lo più basato sulla visita medica, la rilevazione di semplici parametri antropometrici e l'esecuzione di esami di laboratorio a basso costo ed universalmente disponibili sul territorio nazionale, dovrebbe essere parte della valutazione routinaria del paziente anziano avviato ad ADT. Sarebbe auspicabile a riguardo una collaborazione con i medici di medicina generale, ovvero, ove fattibile, con i geriatri, anche al fine di valutare l'opportunità di ulteriori approfondimenti diagnostici in ambito cardiologico o diabetologico, come pure la necessità di interventi specifici in ambito farmacologico o nutrizionale.



**- QUESTION 11: THE ASSOCIATION OF BEVACIZUMAB AND CHEMOTHERAPY COMPARED TO [COMPARISON] IN ELDERLY (>70 YEARS) PATIENTS WITH EPITHELIAL OVARIAN CANCER STAGE III-IV**

Setting: inpatients

Bibliography: Selle F. et al. International journal of gynecologic cancer, 2018 28 (4): 729-737

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	The association of bevacizumab and chemotherapy	-	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Progression free survival												
1	observational studies	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	70/121 (57.9%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Overall survival												
1	observational studies	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	serious <sup>b,c</sup>	none	33/121 (27.3%)	-	-	-	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Hypertension - grade 3-4												
1	observational studies	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	50/121 (41.3%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Thromboembolic events grade 3-4												
1	observational studies	not serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious <sup>b</sup>	none	9/121 (7.4%)	-	-	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Anemia grade 3-4 - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations:

- a. Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified
- b. This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan
- c. OS data were immature

**QUESTION 11**

Should the association of bevacizumab and chemotherapy be used for elderly (>70 years) patients with epithelial ovarian cancer stage III-IV?	
POPULATION:	elderly (>70 years) patients with epithelial ovarian cancer stage III-IV
INTERVENTION:	The association of bevacizumab and chemotherapy
COMPARISON:	
MAIN OUTCOMES:	Progression free survival; Overall survival; Hypertension - grade 3-4; Thromboembolic events grade 3-4; Anemia grade 3-4;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		<p>Yes, the problem is a priority in order to not preclude bevacizumab therapy on elderly fit patients with ovarian cancer.</p>
--	--	---

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #4F81BD; color: white;">Outcomes</th> <th colspan="2" style="background-color: #D9D9D9;">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #D9D9D9;">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #D9D9D9;">Nº of participants (studies)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #D9D9D9;">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #D9D9D9;">Comments</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #D9D9D9;">Risk with [comparison]</th> <th style="background-color: #D9D9D9;">Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">not estimable</td> <td rowspan="2">121 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 1.000</td> <td><b>0 per 1.000</b> (0 to 0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">not estimable</td> <td rowspan="2">121 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>a,b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 1.000</td> <td><b>0 per 1.000</b> (0 to 0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Hypertension - grade 3-4</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">not estimable</td> <td rowspan="2">121 (1 observational study)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 1.000</td> <td><b>0 per 1.000</b> (0 to 0)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with [comparison]	Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy	Progression free survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	Overall survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	Hypertension - grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)	
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																												
	Risk with [comparison]	Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy																																				
Progression free survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>																																	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)																																				
Overall survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>																																	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)																																				
Hypertension - grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>																																	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)																																				

	Thromboembolic events grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
		0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
	Anemia grade 3-4 - not reported	-	-	-	-	-	
<p>d. Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified</p> <p>e. This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan</p> <p>f. OS data were immature</p>							
<b>Undesirable Effects</b> How substantial are the undesirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS



Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with [comparison]	Risk with The association of bevacizumab and chemotherapy				
Progression free survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Overall survival	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW <sup>a,b,c</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Hypertension - grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Thromboembolic events grade 3-4	Study population		not estimable	121 (1 observational study)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b</sup>	
	0 per 1.000	<b>0 per 1.000</b> (0 to 0)				
Anemia grade 3-4 - not reported	-	-	-	-	-	

a. Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified  
 b. This was an exploratory analysis that was predefined in the statistical plan  
 c. OS data were immature

Certainty of evidence		
What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	<p>See table of evidence above</p>	<p>Overall quality of the evidence was VERY LOW because of the following limitations: Quality of this study was assessed according to the NICE checklist. The study obtained a 6/8 score: there is not an explicit statement that patients were recruited consecutively and outcomes were not stratified. OS data were considered imprecise because immature.</p>
--	------------------------------------	---

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	<p>Possibly no important uncertainty or variability in order to offer the standard therapy in this setting of patients.</p>

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>See the evidence above</p>	<p>The balance probably favors the intervention because of an advantage in terms of PFS, despite an higher incidence of principal side effects of bevacizumab.</p>
--	-------------------------------	--

**Equity**

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>no evidence found</p>	<p>Probably no impact because of the feasibility of this therapy in a large part of oncology centers.</p>

**Acceptability**

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	Yes, because the key stakeholders are interested in performing this schedule.
<b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	no evidence found	Yes, because of this schedule is practicable in all oncolgy centers.

**Type of recommendation**

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

**- QUESTION 12: L'USO DEI PARP INIBITORI COMPARED TO NESSUN UTILIZZO IN PAZIENTI ANZIANE (ETÀ MAGGIORE OD UGUALE A 70 ANNI) AFFETTE DA CARCINOMA OVARICO EPITELIALE**

**Author(s):** MC

**Date:** September 2019

**Setting:** inpatients

**Bibliography:** Mirza M.R. et al N Engl J Med 2016; 375: 2154-64; Fabbro M. Et al Gynecologic Oncology 152 (2019) 560-567; Ledermann J. Et al N Engl J Med 2012; 366: 1382-92; Friedlander M. Et al British Journal of Cancer (2018) 119: 1075-1085; Coleman R. Et al Lancet 2017 October 28; 390(10106): 1949-1961

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



No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'uso dei PARP inibitori	nessun utilizzo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>PFS</b>												
3	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	very serious <sup>b,c</sup>	not serious	none	151/335 (45.1%) <sup>d</sup>	156/235 (66.4%) <sup>d</sup>	<b>HR 0.36</b> (0.29 to 0.44)	<b>34 fewer per 100</b> (from 39 fewer to 28 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Anemia</b>												
3	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>e</sup>	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	81/465 (17.4%)	1/228 (0.4%)	<b>RR 19.34</b> (4.99 to 74.91)	<b>8 more per 100</b> (from 2 more to 32 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Neutropenia</b>												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	35/433 (8.1%)	2/223 (0.9%)	<b>RR 7.42</b> (2.09 to 26.40)	<b>6 more per 100</b> (from 1 more to 23 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Fatigue</b>												
3	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	36/465 (7.7%)	5/228 (2.2%)	<b>RR 2.81</b> (1.20 to 6.56)	<b>4 more per 100</b> (from 0 fewer to 12 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Transaminases increase</b>												
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	very serious <sup>g</sup>	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	40/433 (9.2%)	0/223 (0.0%)	<b>RR 21.31</b> (2.90 to 156.83)	<b>0 fewer per 100</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Nausea

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	l'uso dei PARP inibitori	nessun utilizzo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	5/93 (5.4%)	0/40 (0.0%)	<b>RR 1.81</b> (0.22 to 14.86)	<b>0 fewer per 100</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

**Vomiting**

2	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	4/93 (4.3%)	0/39 (0.0%)	<b>RR 1.45</b> (0.18 to 11.99)	<b>0 fewer per 100</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	-------------	-------------	-----------------------------------	---	------------------	----------

**Thrombocytopenia**

1	randomised trials	not serious <sup>h</sup>	not serious	serious <sup>i</sup>	very serious <sup>f</sup>	none	19/372 (5.1%)	0/189 (0.0%)	<b>OR 20.91</b> (1.26 to 348.18)	<b>0 fewer per 100</b> (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
---	-------------------	--------------------------	-------------	----------------------	---------------------------	------	---------------	--------------	-------------------------------------	---	------------------	----------

**Question 12**

**Should l'uso dei PARP inibitori vs. nessun utilizzo be used for pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale?**

POPULATION:	pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale
INTERVENTION:	l'uso dei PARP inibitori
COMPARISON:	nessun utilizzo
MAIN OUTCOMES:	PFS; Anemia; Neutropenia; Fatigue; Transaminases increase; Nausea; Vomiting; Thrombocytopenia;
SETTING:	

PERSPECTIVE:

BACKGROUND:

CONFLICT OF  
INTERESTS:

## ASSESSMENT

### Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>Ovarian cancer, [...] estimated 22,240 cases in 2018. Aging is a risk factor for cancer and, with the demographic shift of the population, the number and proportion of adults aged <math>\geq 65</math> will increase, along with the incidence of both breast and ovarian cancer [3]. Although randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard guiding the management of patients with cancer, older adults are frequently under-represented [4–7], and those who are enrolled are typically not representative of older patients seen in everyday clinical practice, who are less fit and have more comorbidities [6] (Fig. 1). Outcomes in older women with ovarian cancer is known to be worse, overall survival rates at one year are significantly lower than in younger patients. The probability of receiving standard treatment, in accordance with recommendations, is reduced by 50% in older patients [8,9]. In recent years, Poly ADP-Ribose Polymerase (PARP) inhibitors have shown to be effective in patients with advanced breast and ovarian cancer.</p> <p>Liposits G. et al Journal of Geriatric Oncology 10(2019) 337-345</p>	

### Desirable Effects

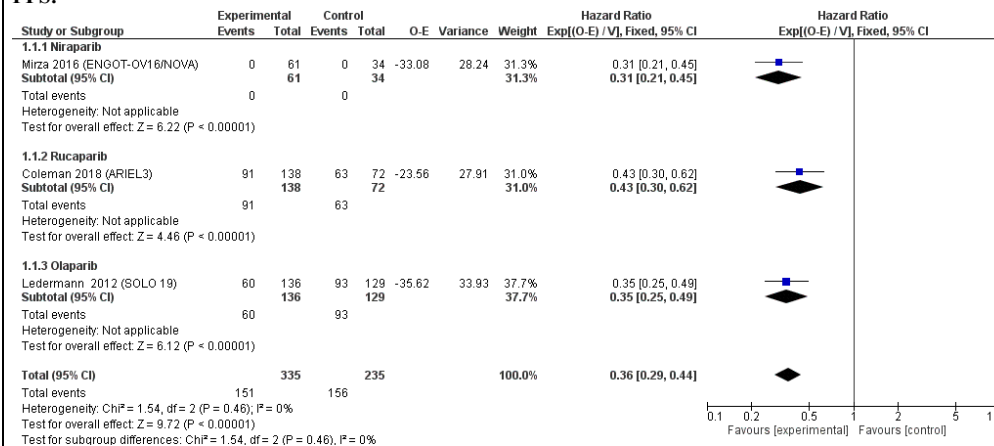
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">N<sup>o</sup> of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessun utilizzo</th> <th>Risk with l'uso dei PARP inibitori</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td>HR 0.36</td> <td>570</td> <td>⊕⊕⊕○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sup>o</sup> of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with nessun utilizzo	Risk with l'uso dei PARP inibitori	PFS	Study population		HR 0.36	570	⊕⊕⊕○		
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N <sup>o</sup> of participants (studies)					Certainty of the evidence (GRADE)	Comments								
	Risk with nessun utilizzo	Risk with l'uso dei PARP inibitori																
PFS	Study population		HR 0.36	570	⊕⊕⊕○													

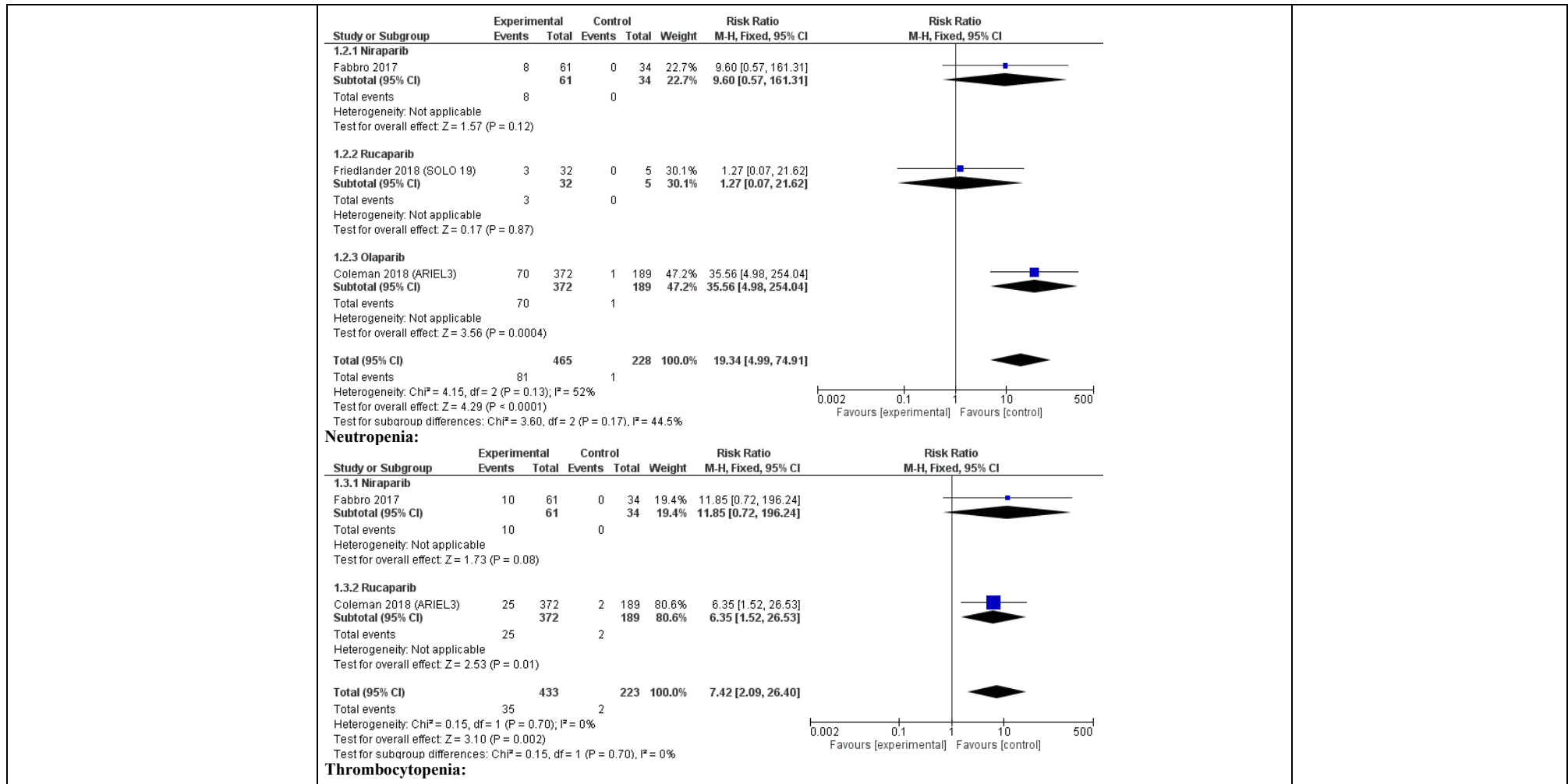
	66 per 100 <sup>a</sup>	<b>32 per 100</b> (27 to 38) <sup>a</sup>	(0.29 to 0.44)	(3 RCTs) <sup>a</sup>	LOW <sup>b,c,d</sup>	
Anemia	Study population		<b>RR 19.34</b> (4.99 to 74.91)	693 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f</sup>	
	0 per 100	<b>8 per 100</b> (2 to 33)				
Neutropenia	Study population		<b>RR 7.42</b> (2.09 to 26.40)	656 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>	
	1 per 100	<b>7 per 100</b> (2 to 24)				
Fatigue	Study population		<b>RR 2.81</b> (1.20 to 6.56)	693 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>	
	2 per 100	<b>6 per 100</b> (3 to 14)				
Transaminases increase	Study population		<b>RR 21.31</b> (2.90 to 156.83)	656 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f,g</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Nausea	Study population		<b>RR 1.81</b> (0.22 to 14.86)	133 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Vomiting	Study population		<b>RR 1.45</b> (0.18 to 11.99)	132 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Thrombocytopenia	Study population		<b>OR 20.91</b> (1.26 to 348.18)	561 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>f,h,i</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
<p>a. The reported number of events was the sum of the events PFS occurred in SOLO 19 and ARIEL3 studies. In the ENGOT-OV16/NOVA study, the number of events was not showed,</p> <p>b. In the SOLO-19 study results on PFS were given in the entire population. A age-specific subgroup analysis (&gt;65 years) showed that the upper limit of the 95%CI crossed the non-difference line but data were not given. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level.</p> <p>c. Only the ENGOT-OV16/NOVA showed the safety data among older population (&gt;70 years), for this</p>						

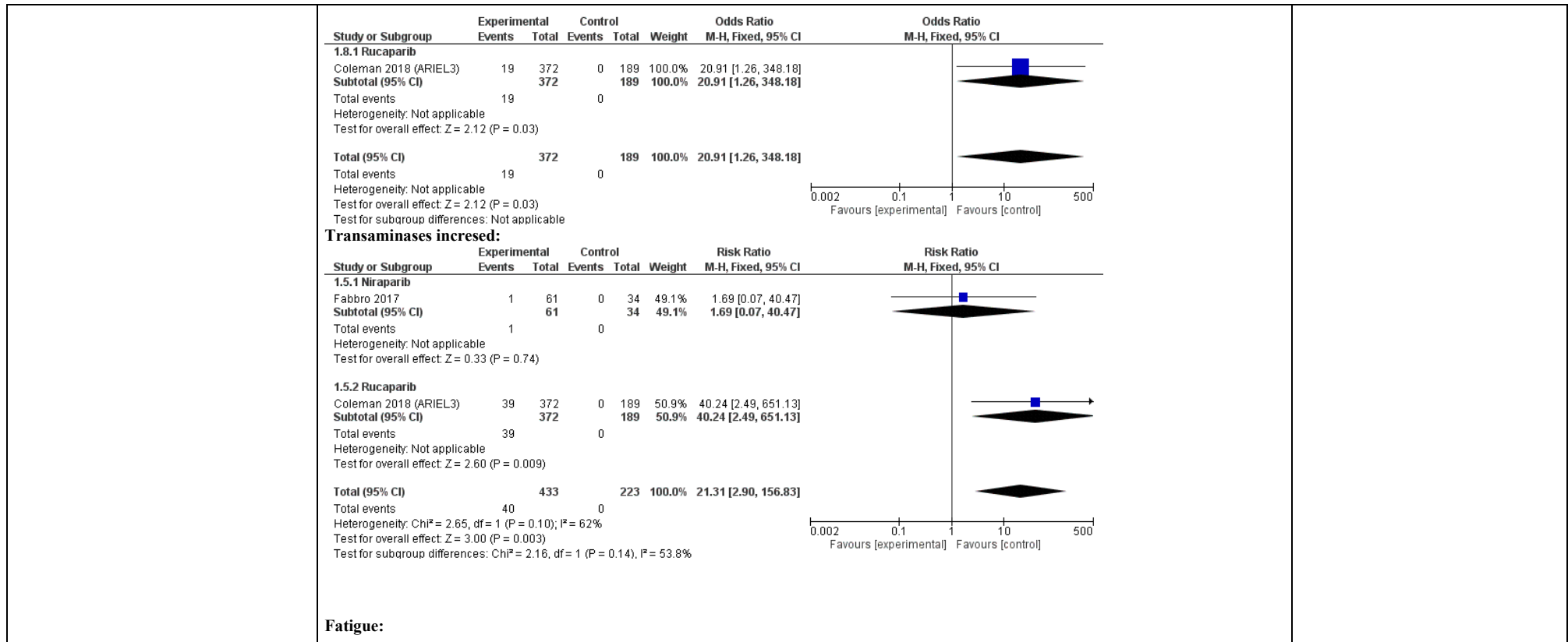
- d. Studies risk of bias was judged as low. In the ENGOT-OV1/NOVA trial, no information was given in order to exclude the risk of attrition bias and selection bias (the baseline characteristics were balanced between arms)
- e. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency (I2=52%) in the results could not be fully explained
- f. We decide to downgrade the quality of the evidence by two level for imprecision due to the very low number of events
- g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency (I2=62%) in the results could not be fully explained
- h. Results reported for the entire study population
- i. ARIEL3 study was categorized as low risk of bias

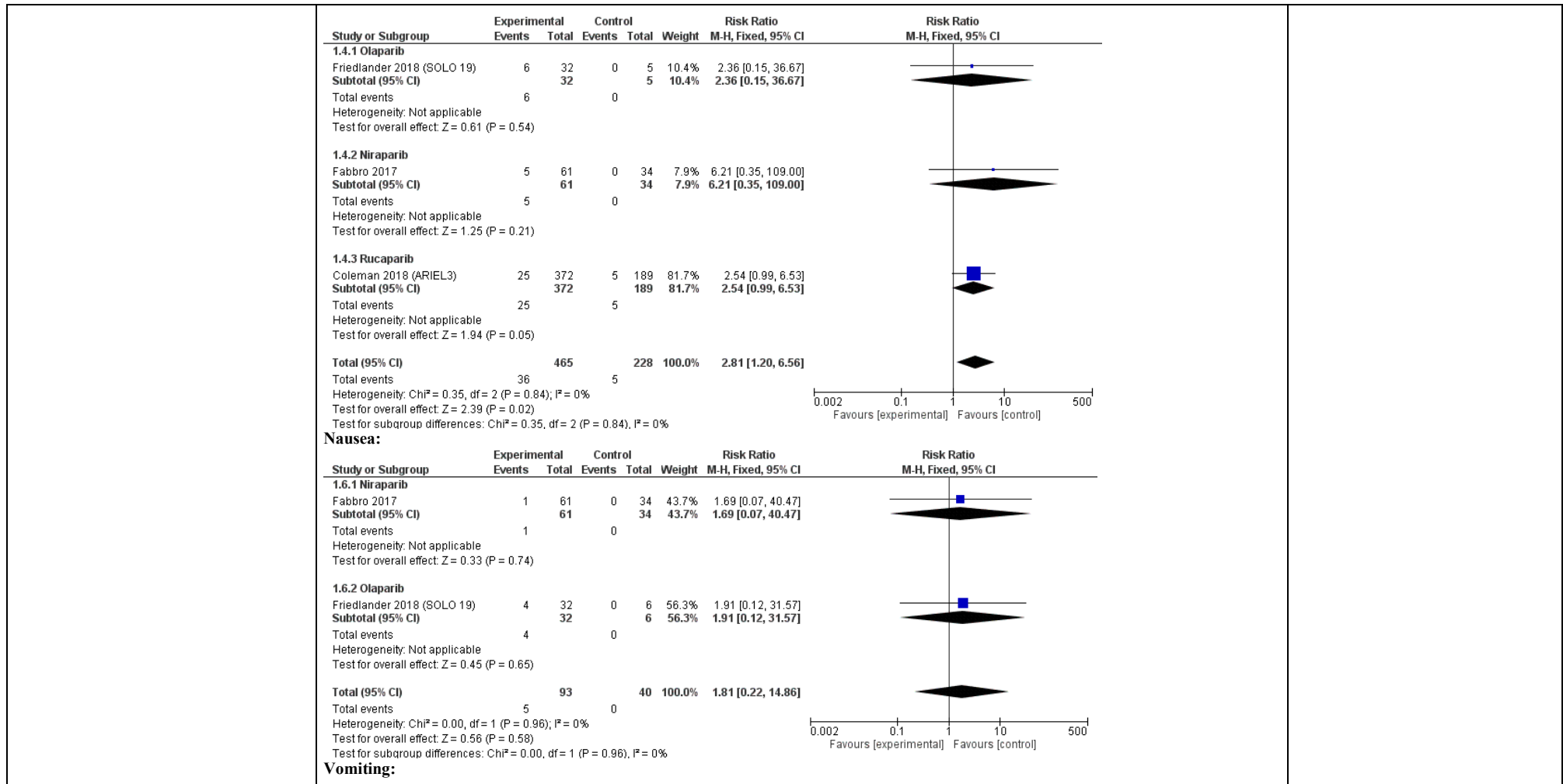
**PFS:**



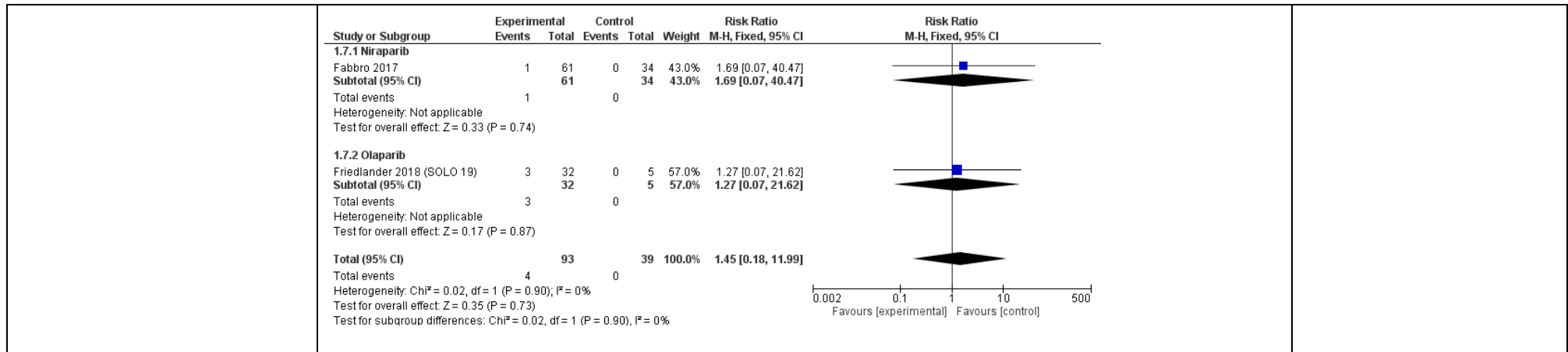
**Anaemia:**











### Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

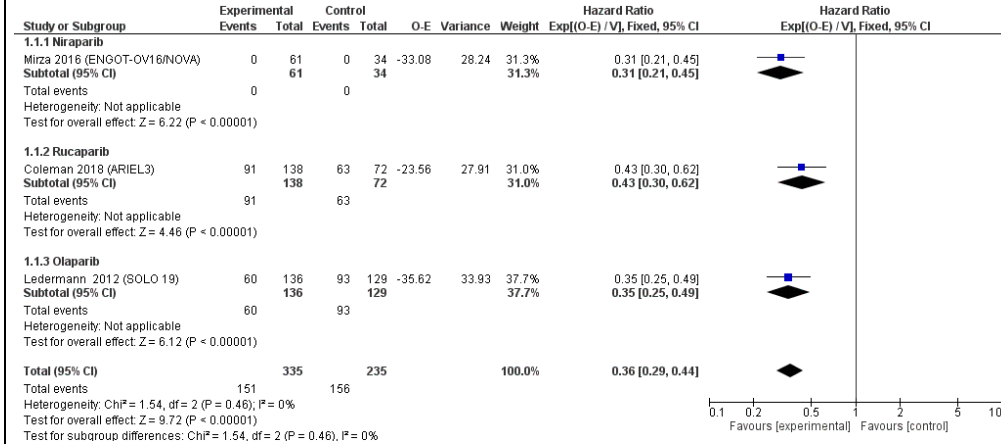
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">№ of participants (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with nessun utilizzo</th> <th>Risk with l'uso dei PARP inibitori</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.36</b> (0.29 to 0.44)</td> <td rowspan="2">570 (3 RCTs)<sup>a</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>b,c,d</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>66 per 100<sup>a</sup></td> <td><b>32 per 100</b> (27 to 38)<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Anemia</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 19.34</b> (4.99 to 74.91)</td> <td rowspan="2">693 (3 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,e,f</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>0 per 100</td> <td><b>8 per 100</b> (2 to 33)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Neutropenia</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2"><b>RR 7.42</b> (2.09 to 26.40)</td> <td rowspan="2">656 (2 RCTs)</td> <td rowspan="2">⊕○○○ VERY LOW<sup>c,d,f</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td><b>7 per 100</b></td> </tr> </tbody> </table>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments	Risk with nessun utilizzo	Risk with l'uso dei PARP inibitori	PFS	Study population		<b>HR 0.36</b> (0.29 to 0.44)	570 (3 RCTs) <sup>a</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c,d</sup>		66 per 100 <sup>a</sup>	<b>32 per 100</b> (27 to 38) <sup>a</sup>	Anemia	Study population		<b>RR 19.34</b> (4.99 to 74.91)	693 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f</sup>		0 per 100	<b>8 per 100</b> (2 to 33)	Neutropenia	Study population		<b>RR 7.42</b> (2.09 to 26.40)	656 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>		1 per 100	<b>7 per 100</b>	
	Outcomes		Anticipated absolute effects* (95% CI)						Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)		Certainty of the evidence (GRADE)	Comments																									
		Risk with nessun utilizzo	Risk with l'uso dei PARP inibitori																																			
	PFS	Study population		<b>HR 0.36</b> (0.29 to 0.44)	570 (3 RCTs) <sup>a</sup>	⊕⊕○○ LOW <sup>b,c,d</sup>																																
66 per 100 <sup>a</sup>		<b>32 per 100</b> (27 to 38) <sup>a</sup>																																				
Anemia	Study population		<b>RR 19.34</b> (4.99 to 74.91)	693 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,e,f</sup>																																	
	0 per 100	<b>8 per 100</b> (2 to 33)																																				
Neutropenia	Study population		<b>RR 7.42</b> (2.09 to 26.40)	656 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,d,f</sup>																																	
	1 per 100	<b>7 per 100</b>																																				



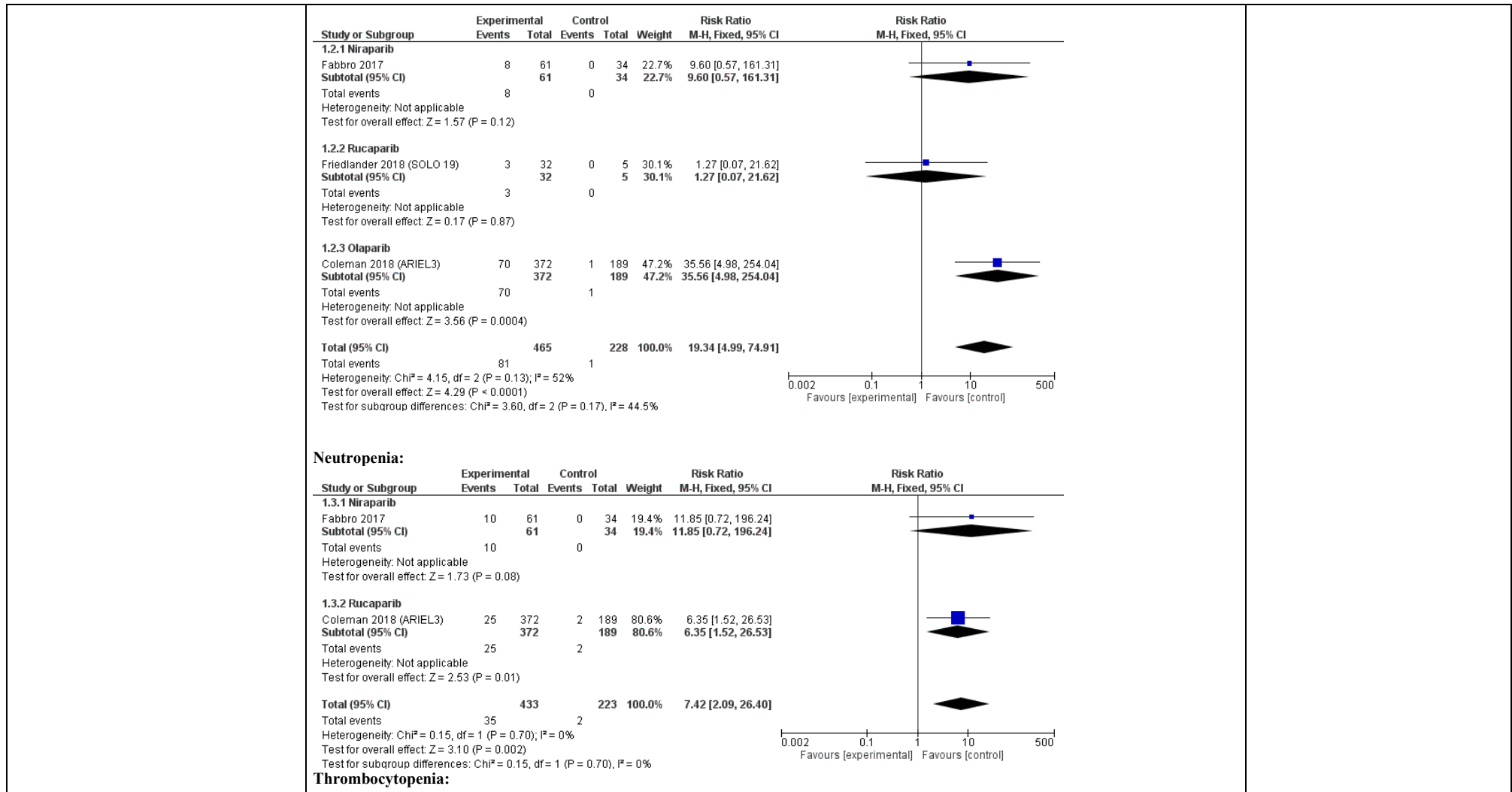
		(2 to 24)				
Fatigue	Study population		<b>RR 2.81</b> (1.20 to 6.56)	693 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,df</sup>	
	2 per 100	<b>6 per 100</b> (3 to 14)				
Transaminases increase	Study population		<b>RR 21.31</b> (2.90 to 156.83)	656 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,df,g</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Nausea	Study population		<b>RR 1.81</b> (0.22 to 14.86)	133 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,df</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Vomiting	Study population		<b>RR 1.45</b> (0.18 to 11.99)	132 (2 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>c,df</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
Thrombocytopenia	Study population		<b>OR 20.91</b> (1.26 to 348.18)	561 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW <sup>f,hi</sup>	
	0 per 100	<b>0 per 100</b> (0 to 0)				
<p>a. The reported number of events was the sum of the events PFS occurred in SOLO 19 and ARIEL3 studies. In the ENGOT-OV16/NOVA study, the number of events was not showed,</p> <p>b. In the SOLO-19 study results on PFS were given in the entire population. A age-specific subgroup analysis (&gt;65 years) showed that the upper limit of the 95%CI crossed the non-difference line but data were not given. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level.</p> <p>c. Only the ENGOT-OV16/NOVA showed the safety data among older population (&gt;70 years), for this reason the quality of the evidence was downgraded by one level.</p> <p>d. Studies risk of bias was judged as low. In the ENGOT-OV1/NOVA trial, no information was given in order to exclude the risk of attrition bias and selection bias (the baseline characteristics were balanced between arms)</p> <p>e. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency (I2=52%) in the results could not be fully explained</p> <p>f. We decide to downgrade the quality of the evidence by two level for imprecision due to the very low number of events</p> <p>g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency (I2=62%) in the results could not be fully explained</p>						

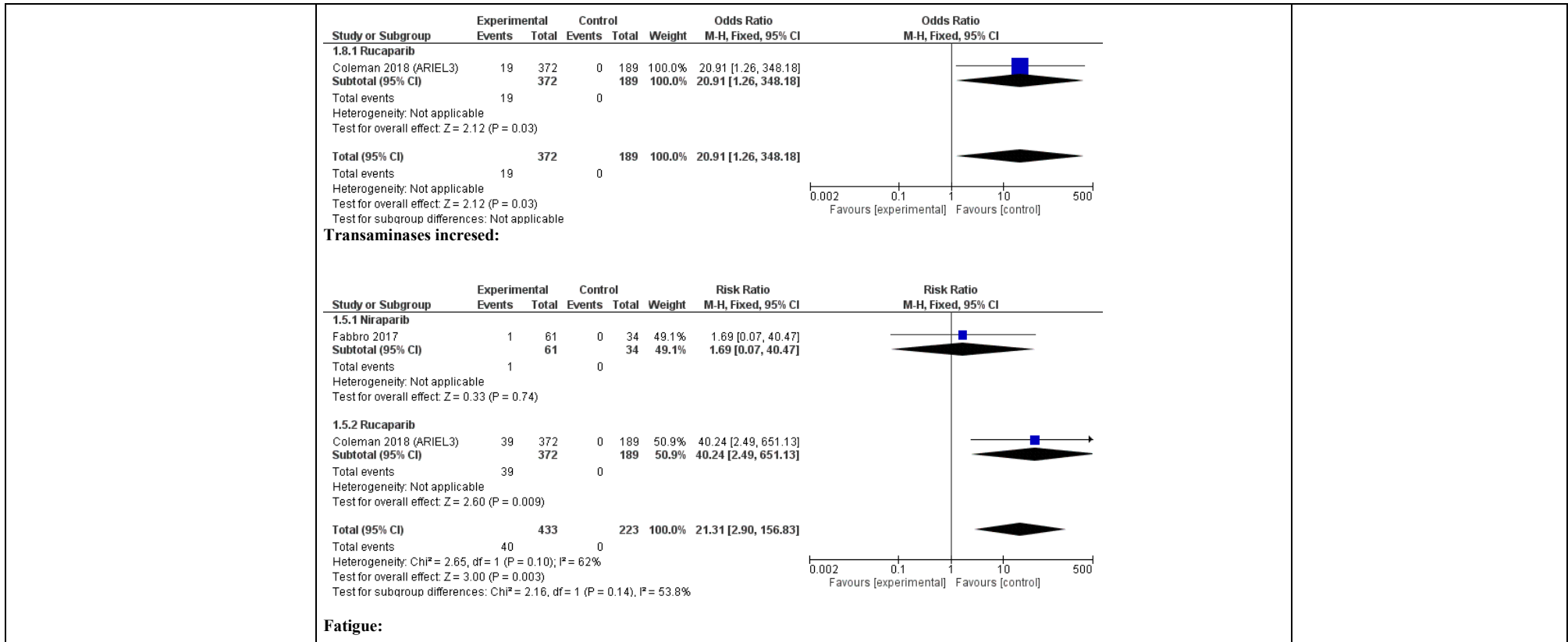
- h. Results reported for the entire study population
- i. ARIEL3 study was categorized as low risk of bias

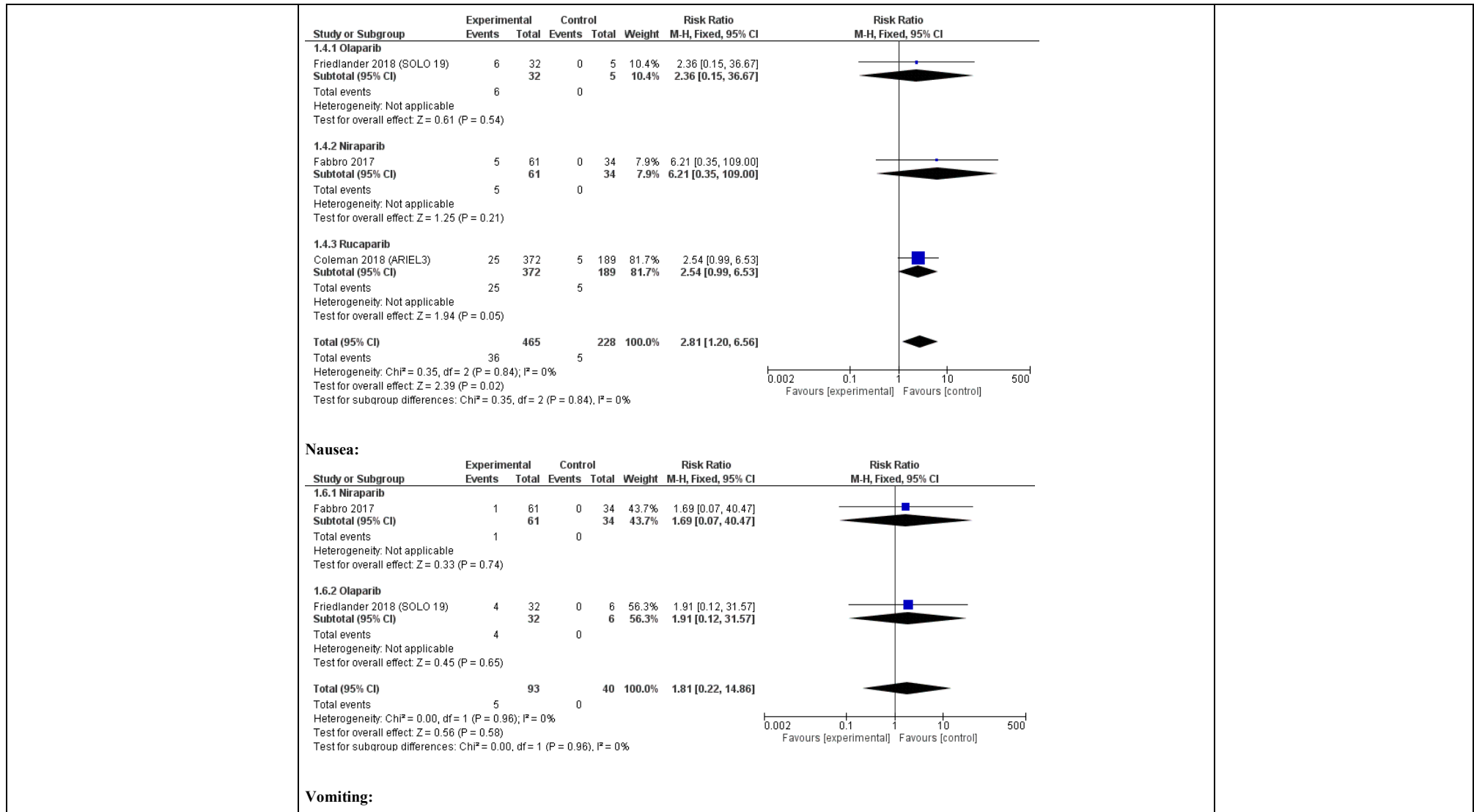
**PFS:**

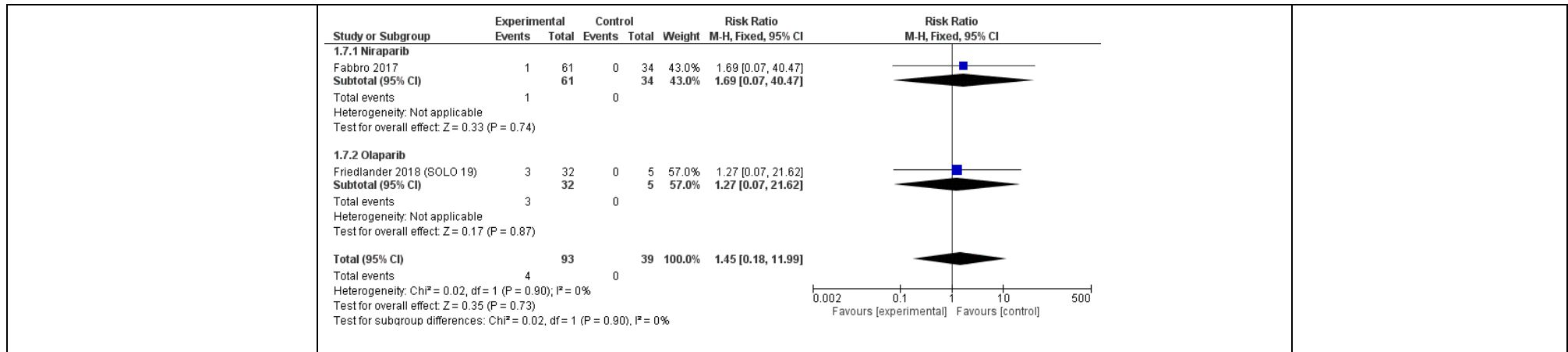


**Anaemia:**









### Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	The overall quality of evidence was judged VERY LOW due to indirectness, inconsistency and imprecision limitations	

### Values

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability	No evidence found	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>		
<p><b>Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found	



<b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	

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

**SUMMARY OF JUDGEMENT**

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



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

**TYPE OF RECOMMENDATION**

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

**CONCLUSION****Recommendation**

**L'uso dei PARP inibitori può essere preso in considerazione come prima opzione in pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale**

## - QUESTION 13: CHEMO-RADIOTHERAPY COMPARED TO RADIOTHERAPY ALONE IN ELDERLY, FIT, PATIENTS WITH CERVIX CANCER (IB2-IVA STAGE)

Setting: inpatients

Bibliography: Tierney J et al. Cochrane Database of Systematic Review 2004, Issue 2. Art No.: CD001774

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Chemo-radiotherapy	radiotherapy alone	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall Survival (follow up: median 5.7 years)												
18	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	serious <sup>b</sup>	serious <sup>c</sup>	not serious	none <sup>d</sup>	548/1026 (53.4%)	531/1048 (50.7%)	HR 1.05 (0.93 to 1.19)	2 more per 100 (from 3 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Disease free survival (Progression free survival)												
17	randomised trials	serious <sup>a,e</sup>	not serious <sup>f</sup>	serious <sup>c</sup>	serious <sup>g</sup>	none <sup>d</sup>	<sup>h</sup>	<sup>h</sup>	HR 1.00 (0.88 to 1.14)	1 fewer per 100 (from 1 fewer to 1 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)												
9	randomised trials	not serious <sup>a</sup>	not serious	serious <sup>c</sup>	very serious <sup>i</sup>	none <sup>d</sup>	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...]. Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations:

- a. I<sup>2</sup>= 62%
- b. Only 8% of studies population was elderly (>65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m<sup>2</sup> in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).
- c. Authors did not evaluated this risk of bias (funnel plot not present)
- d. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials
- e. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients
- f. Data not reported
- g. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision
- h. High risk of detection bias
- i. Very low number of eve

**QUESTION 13**

Should Chemo-radiotherapy with cisplatin vs. radiotherapy alone be used for elderly, fit, patients with cervix cancer (IB2-IVA stage) ?

POPULATION:	elderly, fit, patients with cervix cancer (IB2-IVA stage)
INTERVENTION:	Chemo-radiotherapy with cisplatin
COMPARISON:	radiotherapy alone
MAIN OUTCOMES:	Overall Survival; Disease free survival (Progression free survival); Quality of life; Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity);
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Problem							
Is the problem a priority?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Yes, the problem is a priority in order to assure the treatment standard in this setting of patients.						
Desirable Effects							
How substantial are the desirable anticipated effects?							
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
		Risk with radiotherapy alone	Risk with Chemo-radiotherapy				
	Overall Survival follow up: median 5.7 years	Study population 51 per 100	<b>52 per 100</b> (48 to 57)	<b>HR 1.05</b> (0.93 to 1.19)	2074 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
	Disease free survival (Progression free)	Study population 0 per 100 <sup>e</sup>	<b>NaN per 100</b> (NaN to NaN) <sup>e</sup>	<b>HR 1.00</b> (0.88 to 1.14)	(17 RCTs) <sup>e</sup>	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c,d,f,g,h</sup>	



survival)						
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...] Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."		-	(9 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c,d,i</sup>	
<p>a. I2= 62%</p> <p>b. Only 8% of studies population was elderly (&gt;65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m2 in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).</p> <p>c. Authors did not evaluated this risk of bias (funnel plot not present)</p> <p>d. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials</p> <p>e. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients</p> <p>f. Data not reported</p> <p>g. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision</p> <p>h. High risk of detection bias</p> <p>i. Very low number of events</p>						

**Undesirable Effects**

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>Nº of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
		<b>Risk with radiotherapy alone</b>	<b>Risk with Chemo-radiotherapy</b>				
	Overall Survival follow up: median 5.7 years	Study population 51 per 100	<b>52 per 100</b> (48 to 57)	<b>HR 1.05</b> (0.93 to 1.19)	2074 (18 RCTs)	⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c,d</sup>	
	Disease free	Study population		<b>HR 1.00</b>	(17 RCTs) <sup>e</sup>	⊕○○○	

	survival (Progression free survival)	0 per 100 <sup>e</sup>	<b>NaN per 100</b> (NaN to NaN) <sup>e</sup>	(0.88 to 1.14)		VERY LOW <sup>b,c,d,f,g,h</sup>		
	Quality of life - not reported	-	-	-	-	-		
	Adverse events (gastrointestinal, anemia, skin toxicity)	Authors stated that "Although late toxicity data were reported for more than half the trials, only a relatively small number of late effects on the bladder (91), intestine (117) and vagina (79) were recorded. [...] Although these data were not sufficient to warrant formal analysis, there is little to suggest that serious late toxicity is greater problem in the neoadjuvant chemotherapy arm compared with the control arm (5 vs 9, 10 vs 11 and 2 vs 1, respectively)."		-	(9 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW <sup>b,c,d,i</sup>		
<p>j. I2= 62%</p> <p>k. Only 8% of studies population was elderly (&gt;65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m<sup>2</sup> in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).</p> <p>l. Authors did not evaluated this risk of bias (funnel plot not present)</p> <p>m. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials</p> <p>n. Results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients</p> <p>o. Data not reported</p> <p>p. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision</p> <p>q. High risk of detection bias</p> <p>r. Very low number of events</p>								
<p><b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	1.						<p>The overall quality of the evidence was VERY LOW. Studies limitations:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Only 8% of studies population was elderly (&gt;65). Cisplatin was the main drug in all the chemotherapy regimens, with a planned total dose of between 100 to 320 mg/m<sup>2</sup> in 10 to 28 day cycles. Both the external beam radiotherapy dose and intracavity radiotherapy varied (40 to 60.8 and 18 to 80 Gy respectively).</li> </ol>	





		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Authors did not evaluated this risk of publication bias (funnel plot not present)</li> <li>3. Unclear risk of selection and attrition bias for almost half the trials</li> <li>4. Progression free survival was not a study outcome. We decided to use disease free survival as a proxy and to downgrade the quality of the evidence by one level for imprecision. Disease-free survival results reported for the overall population (not by arm): 938 events and 1724 patients</li> <li>5. High risk of detection bias (disease free survival outcome)</li> </ol> <p>Very low number of adverse events. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision</p>
--	--	--

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	Probably no important uncertainty or variability in order to offer the standard therapy.

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

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> </ul>	See table of evidence above	The balance does not favor either the intervention or the comparison because of insufficient data.



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>		
<b>Resources required</b>		
How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large costs</li> <li>● Moderate costs</li> <li>○ Negligible costs and savings</li> <li>○ Moderate savings</li> <li>○ Large savings</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	No evidence found.	The resource requirements have moderate costs especially in order of antineoplastic agent, and then in order of radiation therapy.
<b>Certainty of evidence of required resources</b>		
What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<p>No included studies available about the certainty of evidence of resource requirements.</p>	
<p><b>Cost effectiveness</b> Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>● No included studies</li> </ul>	<p>No included studies available about the cost-effectiveness.</p>	
<p><b>Equity</b> What would be the impact on health equity?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>● Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>No evidence found.</p>	<p>Probably no impact because of the feasibility of this treatment in a large part of oncology centers.</p>
<p><b>Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	<p>Yes, because the key stakeholders are interested in applying this treatment.</p>
<p><b>Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?</p>		
<p>JUDGEMENT</p>	<p>RESEARCH EVIDENCE</p>	<p>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	<p>No evidence found</p>	<p>Probably yes because of the possibility of performing chemoradiation in the same center or in oncology center close to radiation center.</p>

**Type of recommendation**

<p>Strong recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation against the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>	<p>Conditional recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input checked="" type="radio"/></p>	<p>Strong recommendation for the intervention</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p>
--	---	--	--

## - QUESTION 14

## Should the use of anti EGFR drugs vs. no use be used for older patients with more than 80 years old with advanced colorectal cancer?

POPULATION:	pazienti anziani con più di 80 anni affetti da neoplasia del colon retto avanzata
INTERVENTION:	l'uso dei farmaci anti EGFR
COMPARISON:	nessun utilizzo
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; Rash; Diarrhea; Neutropenia;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## - ASSESSMENT

**Problem**

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>○ Probably yes</li> <li>● Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>Colorectal cancer (CRC) is one of the most common malignancies in the elderly population. In the European Union, 40% of patients diagnosed with CRC are aged 74 years, and the incidence of CRC in elderly patients is expected to increase in the future [1]. Overall, elderly patients have been underrepresented in clinical trials [2, 3], and clinical decisions in routine practice are based on extrapolated data from nonelderly populations. Cetuximab is a chimeric immunoglobulin G1 monoclonal antibody that targets the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor (EGFR). EGFR is commonly expressed in many human tumors, including CRC, and is involved in signaling pathways affecting cell proliferation, differentiation, and angiogenesis [9]. Single-agent cetuximab has been shown to be safe and effective as first-line treatment for elderly patients with advanced CRC (RR, 14.6%).</p>	

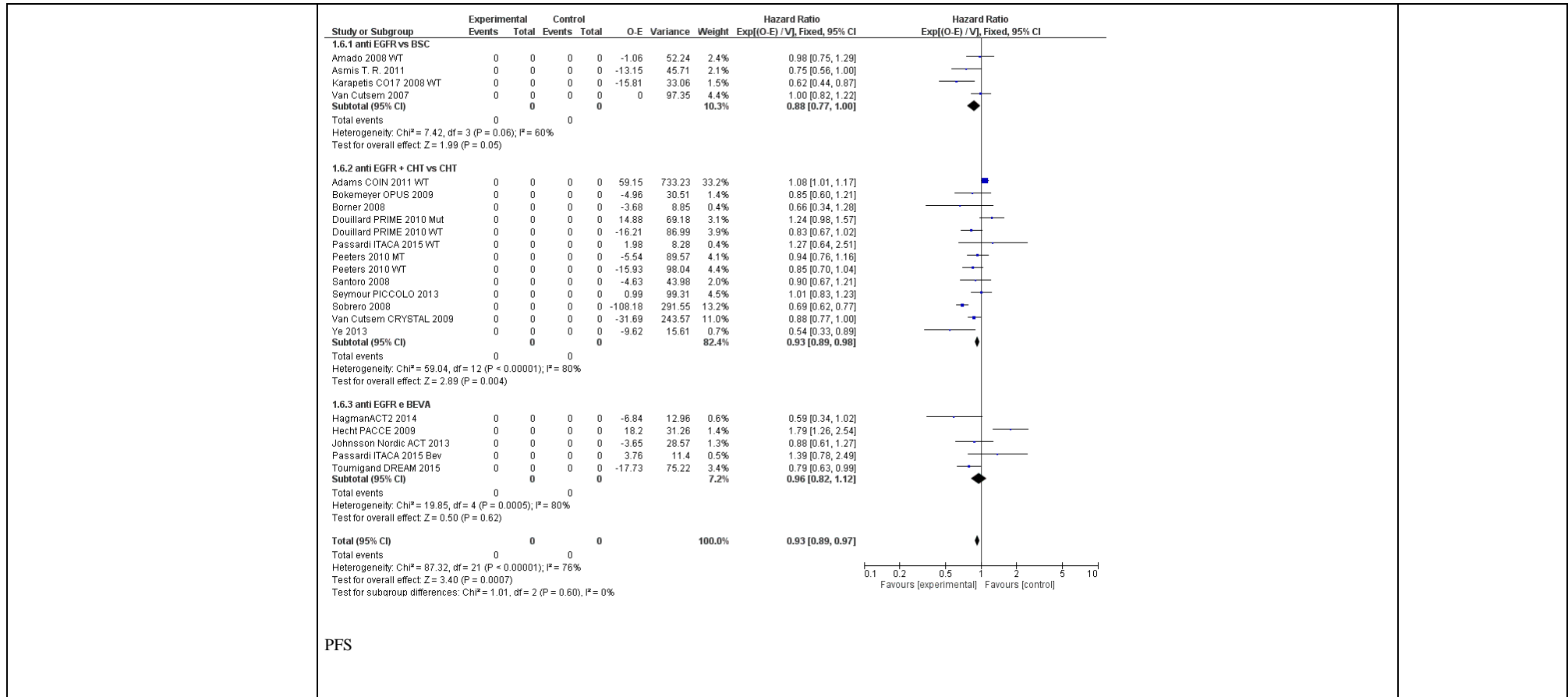
Sastre J. et al. The Oncologist 2012;17:339–345

### Desirable Effects

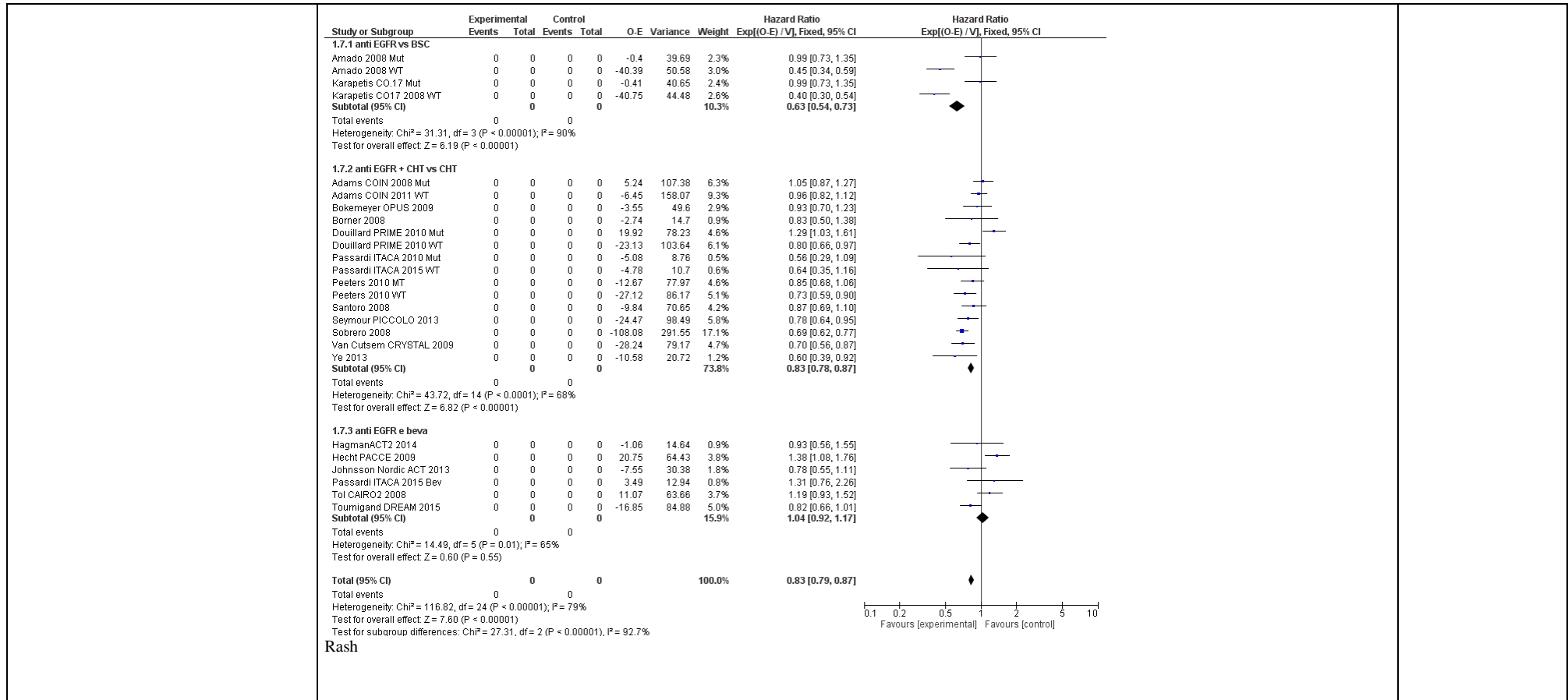
How substantial are the desirable anticipated effects?

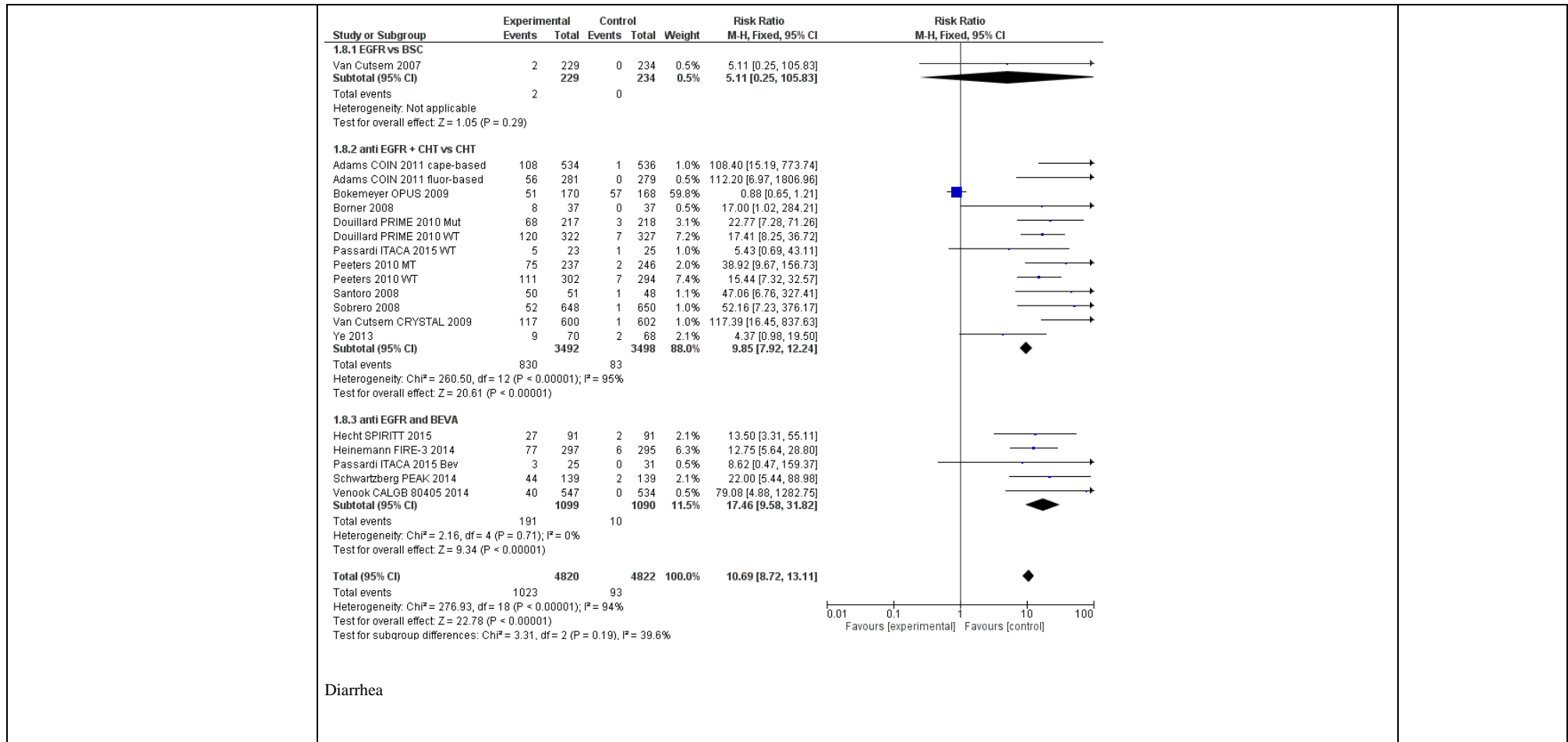
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE					ADDITIONAL CONSIDERATIONS	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>№ of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
		<b>Risk with nessun utilizzo</b>	<b>Risk with l'uso dei farmaci anti EGFR</b>				
	Overall survival	Study population		<b>HR 0.93</b> (0.89 to 0.97)	(22 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>a,b,c,d</sub>	
		0 per 1.000	<b>NaN per 1.000</b> (NaN to NaN)				
	Progression free survival	Study population		<b>HR 0.83</b> (0.79 to 0.87)	(25 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,c,d,e</sub>	
		0 per 1.000	<b>NaN per 1.000</b> (NaN to NaN)				
	Rash	Study population		<b>RR 10.69</b> (8.72 to 13.11)	9642 (19 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,d,f</sub>	
		19 per 1.000	<b>206 per 1.000</b> (168 to 253)				
	Diarrhea	Study population		<b>RR 1.60</b> (1.45 to 1.77)	8901 (17 RCTs)	⊕⊕○○ <b>LOW</b> <sub>b,d</sub>	
		114 per 1.000	<b>182 per 1.000</b> (165 to 201)				
Neutropenia	Study population		<b>RR 1.01</b> (0.94 to 1.09)	7818 (16 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,d,g,h</sub>		
	227 per 1.000	<b>229 per 1.000</b> (213 to 247)					
<p>a. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the</p>							

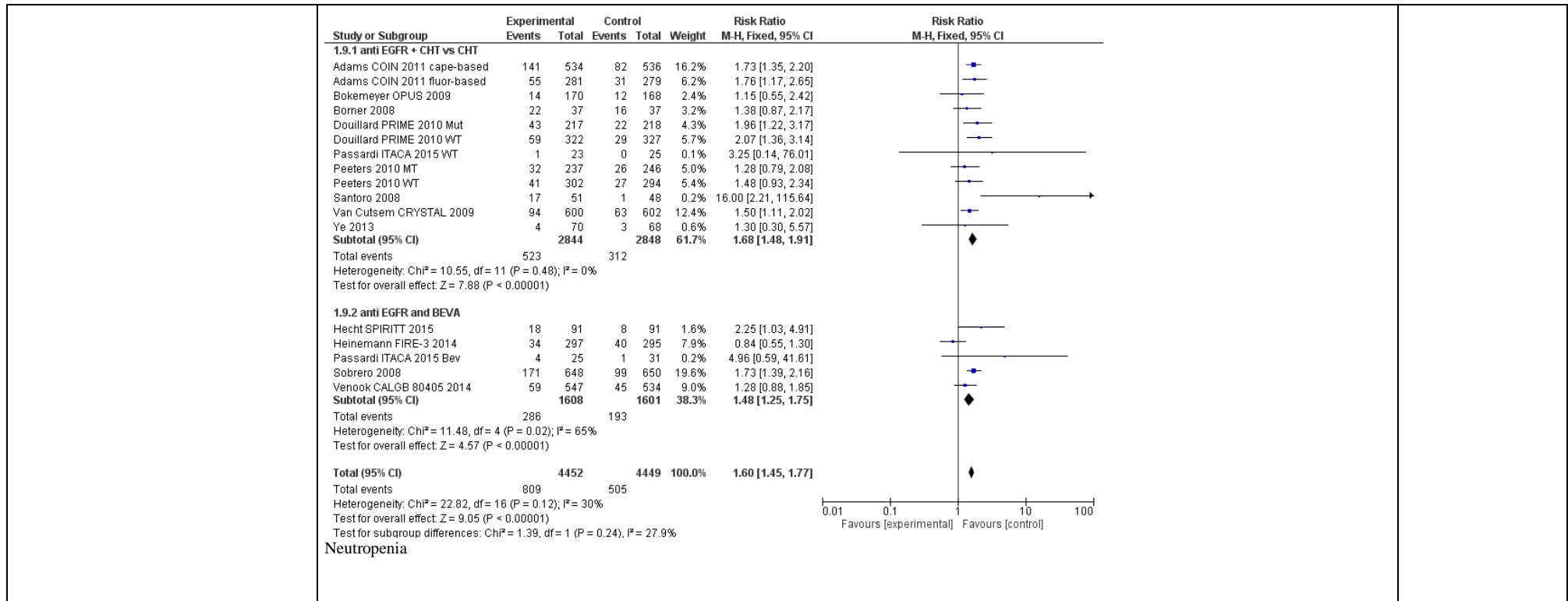
	<p>results could not be fully explained. I2=76%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b. Only two study reported results for the elderly population, for this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by two level for indirectness. Moreover, monotherapy and combination strategies (with or without bevacizumab) were included in the studies</li> <li>c. number of event and number of patients at risk were not showed in all papers. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for outcome selective reporting bias</li> <li>d. High risk of performance and detection bias for 4 studies (Heinemann FIRE-3, Johnsson Nordic ACT, Schwartzberg PEAK, Tveit NORDIC VII), unclear risk of selection bias for many trials</li> <li>e. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the results could not be fully explained. I2=79%</li> <li>f. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency in the results could not be fully explained.. I2=94%</li> <li>g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the results could not be fully explained. I2=44%</li> <li>h. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level because the 95% CI includes both negligible effect and appreciable benef it or appreciable harm</li> </ul> <p>Forest plot: Overall survival.</p>	
--	--	--

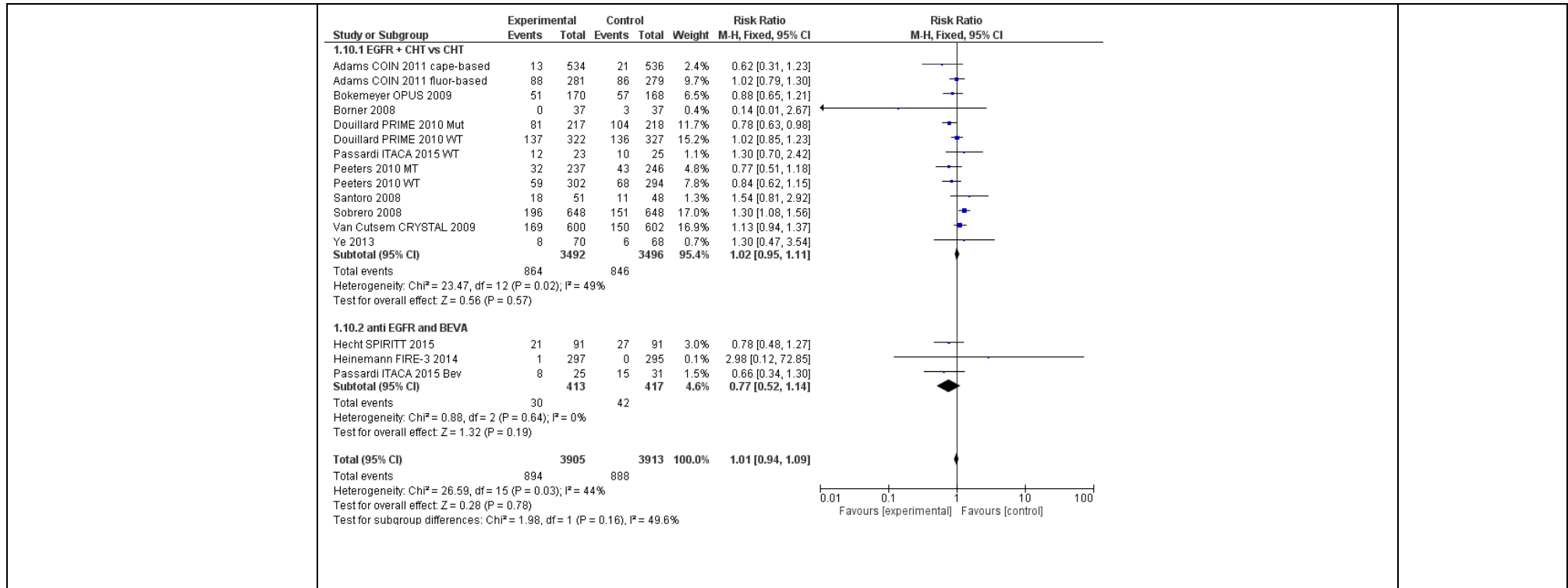










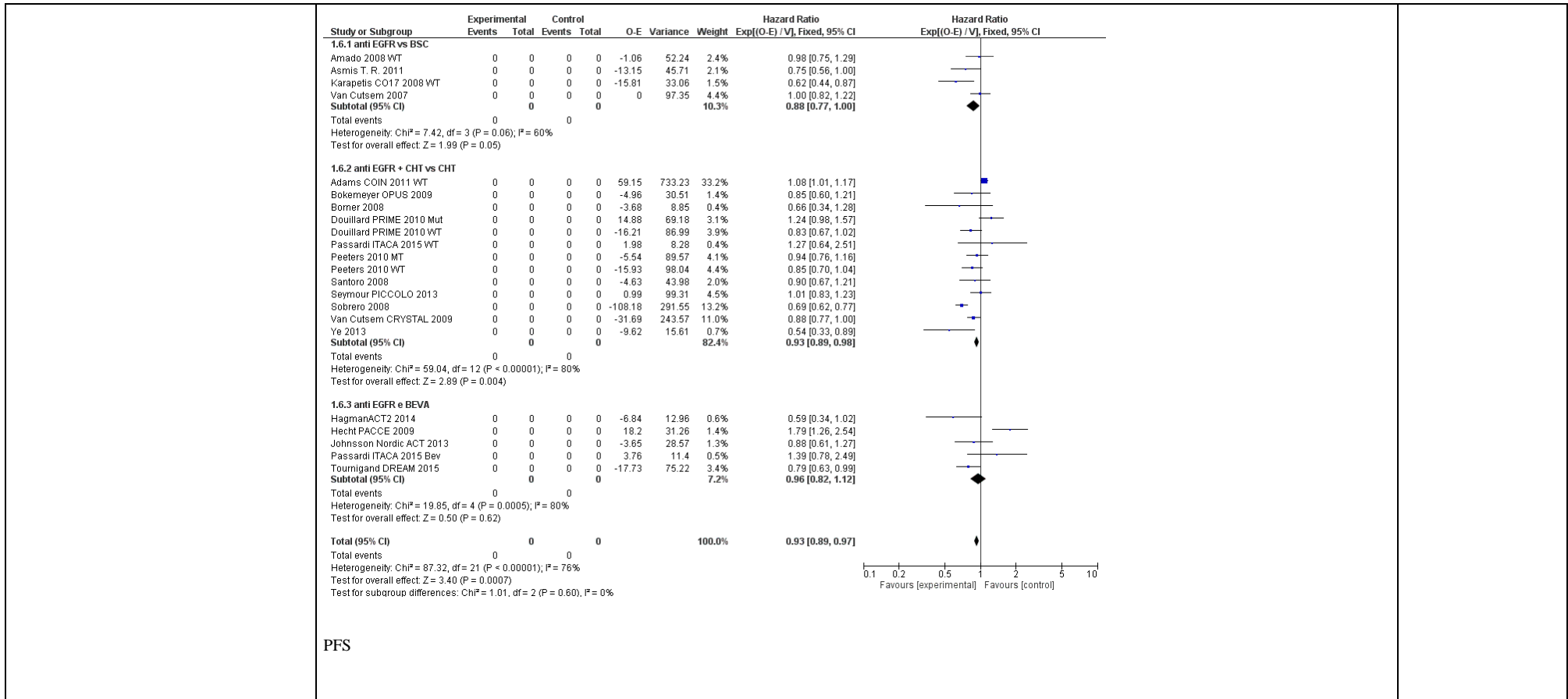


## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE						ADDITIONAL CONSIDERATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>● Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<b>Outcomes</b>	<b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>		<b>Relative effect (95% CI)</b>	<b>№ of participants (studies)</b>	<b>Certainty of the evidence (GRADE)</b>	<b>Comments</b>
		<b>Risk with nessun utilizzo</b>	<b>Risk with l'uso dei farmaci anti EGFR</b>				
	Overall survival	Study population		<b>HR 0.93</b> (0.89 to 0.97)	(22 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>a,b,c,d</sub>	
		0 per 1.000	<b>NaN per 1.000</b> (NaN to NaN)				
	Progression free survival	Study population		<b>HR 0.83</b> (0.79 to 0.87)	(25 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,c,d,e</sub>	
		0 per 1.000	<b>NaN per 1.000</b> (NaN to NaN)				
	Rash	Study population		<b>RR 10.69</b> (8.72 to 13.11)	9642 (19 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,d,f</sub>	
		19 per 1.000	<b>206 per 1.000</b> (168 to 253)				
	Diarrhea	Study population		<b>RR 1.60</b> (1.45 to 1.77)	8901 (17 RCTs)	⊕⊕○○ <b>LOW</b> <sub>b,d</sub>	
		114 per 1.000	<b>182 per 1.000</b> (165 to 201)				
Neutropenia	Study population		<b>RR 1.01</b> (0.94 to 1.09)	7818 (16 RCTs)	⊕○○○ <b>VERY LOW</b> <sub>b,d,g,h</sub>		
	227 per 1.000	<b>229 per 1.000</b> (213 to 247)					
<p>a. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the results could not be fully explained. I2=76%</p> <p>b. Only two study reported results for the elderly population, for this reason we decided to downgrade the quality of the</p>							

	<p>evidence by two level for indirectness. Moreover, monotherapy and combination strategies (with or without bevacizumab) were included in the studies</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. number of event and number of patients at risk were not showed in all papers. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence by one level for outcome selective reporting bias</li> <li>d. High risk of performance and detection bias for 4 studies (Heinemann FIRE-3, Johnsson Nordic ACT, Schwartzberg PEAK, Tveit NORDIC VII), unclear risk of selection bias for many trials</li> <li>e. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the results could not be fully explained. I2=79%</li> <li>f. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by two level because the inconsistency in the results could not be fully explained.. I2=94%</li> <li>g. We decided to downgrade the quality of the evidence for this outcome by one level because the inconsistency in the results could not be fully explained. I2=44%</li> <li>h. We decided to downgrade the quality of the evidence by one level because the 95% CI includes both negligible effect and appreciable benefit or appreciable harm</li> </ul> <p>Forest plot: Overall survival.</p>	
--	---	--

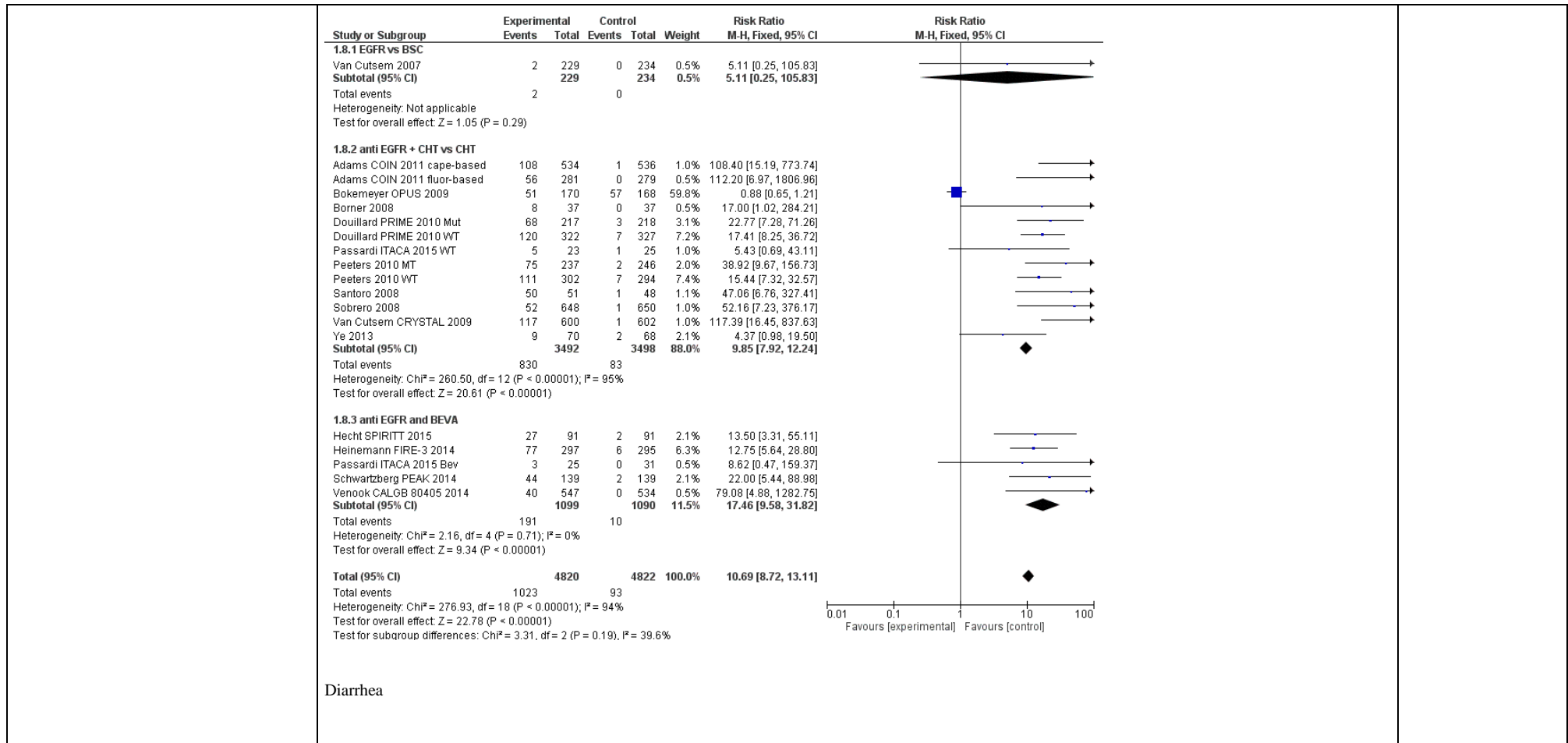


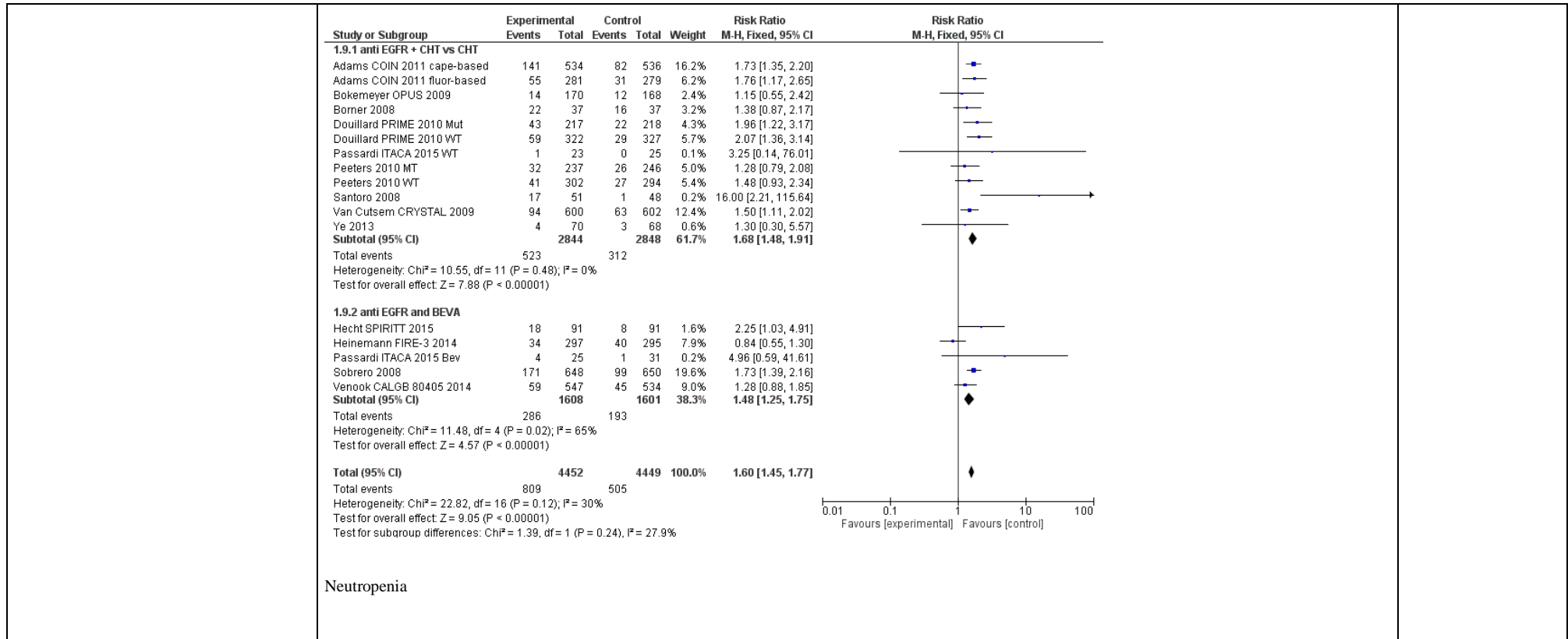


Study or Subgroup	Experimental		Control		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio		Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI		
<b>1.7.1 anti EGFR vs BSC</b>											
Arnado 2008 Mut	0	0	0	0	-0.4	39.69	2.3%	0.99	[0.73, 1.35]		
Arnado 2008 WT	0	0	0	0	-40.39	50.58	3.0%	0.45	[0.34, 0.59]		
Karapetis CO.17 Mut	0	0	0	0	-0.41	40.65	2.4%	0.99	[0.73, 1.35]		
Karapetis CO17 2008 WT	0	0	0	0	-40.75	44.48	2.6%	0.40	[0.30, 0.54]		
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			<b>10.3%</b>	<b>0.63</b>	<b>[0.54, 0.73]</b>		
Total events: 0 / 0											
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 31.31, df = 3 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 90%											
Test for overall effect: Z = 6.19 (P < 0.00001)											
<b>1.7.2 anti EGFR + CHT vs CHT</b>											
Adams COIN 2008 Mut	0	0	0	0	5.24	107.38	6.3%	1.05	[0.87, 1.27]		
Adams COIN 2011 WT	0	0	0	0	-6.45	158.07	9.3%	0.96	[0.82, 1.12]		
Bokemeyer OPUS 2009	0	0	0	0	-3.55	49.6	2.9%	0.93	[0.70, 1.23]		
Borner 2008	0	0	0	0	-2.74	14.7	0.9%	0.83	[0.50, 1.38]		
Douillard PRIME 2010 Mut	0	0	0	0	19.92	78.23	4.6%	1.29	[1.03, 1.61]		
Douillard PRIME 2010 WT	0	0	0	0	-23.13	103.64	6.1%	0.80	[0.66, 0.97]		
Passardi ITACA 2010 Mut	0	0	0	0	-5.08	8.76	0.5%	0.56	[0.29, 1.09]		
Passardi ITACA 2015 WT	0	0	0	0	-4.78	10.7	0.6%	0.64	[0.35, 1.16]		
Peeters 2010 MT	0	0	0	0	-12.67	77.97	4.6%	0.85	[0.68, 1.06]		
Peeters 2010 WT	0	0	0	0	-27.12	86.17	5.1%	0.73	[0.59, 0.90]		
Santoro 2008	0	0	0	0	-9.84	70.65	4.2%	0.87	[0.69, 1.10]		
Seymour PICCOLO 2013	0	0	0	0	-24.47	98.49	5.8%	0.78	[0.64, 0.95]		
Sobrero 2008	0	0	0	0	-108.08	291.55	17.1%	0.69	[0.62, 0.77]		
Van Cutsem CRYSTAL 2009	0	0	0	0	-28.24	79.17	4.7%	0.70	[0.56, 0.87]		
Ye 2013	0	0	0	0	-10.58	20.72	1.2%	0.60	[0.39, 0.92]		
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			<b>73.8%</b>	<b>0.83</b>	<b>[0.78, 0.87]</b>		
Total events: 0 / 0											
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 43.72, df = 14 (P < 0.0001); I <sup>2</sup> = 68%											
Test for overall effect: Z = 6.82 (P < 0.00001)											
<b>1.7.3 anti EGFR e beva</b>											
HagmanACT2 2014	0	0	0	0	-1.06	14.64	0.9%	0.93	[0.56, 1.55]		
Hecht PACCE 2009	0	0	0	0	20.75	64.43	3.8%	1.38	[1.08, 1.76]		
Johnsson Nordic ACT 2013	0	0	0	0	-7.55	30.38	1.8%	0.78	[0.55, 1.11]		
Passardi ITACA 2015 Bev	0	0	0	0	3.49	12.94	0.8%	1.31	[0.76, 2.26]		
Toi CAIRO2 2008	0	0	0	0	11.07	63.66	3.7%	1.19	[0.93, 1.52]		
Tournigand DREAM 2015	0	0	0	0	-16.85	84.88	5.0%	0.82	[0.66, 1.01]		
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			<b>15.9%</b>	<b>1.04</b>	<b>[0.92, 1.17]</b>		
Total events: 0 / 0											
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 14.49, df = 5 (P = 0.01); I <sup>2</sup> = 65%											
Test for overall effect: Z = 0.60 (P = 0.55)											
<b>Total (95% CI)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.83</b>	<b>[0.79, 0.87]</b>		
Total events: 0 / 0											
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 116.82, df = 24 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 79%											
Test for overall effect: Z = 7.60 (P < 0.00001)											
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 27.31, df = 2 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 92.7%											

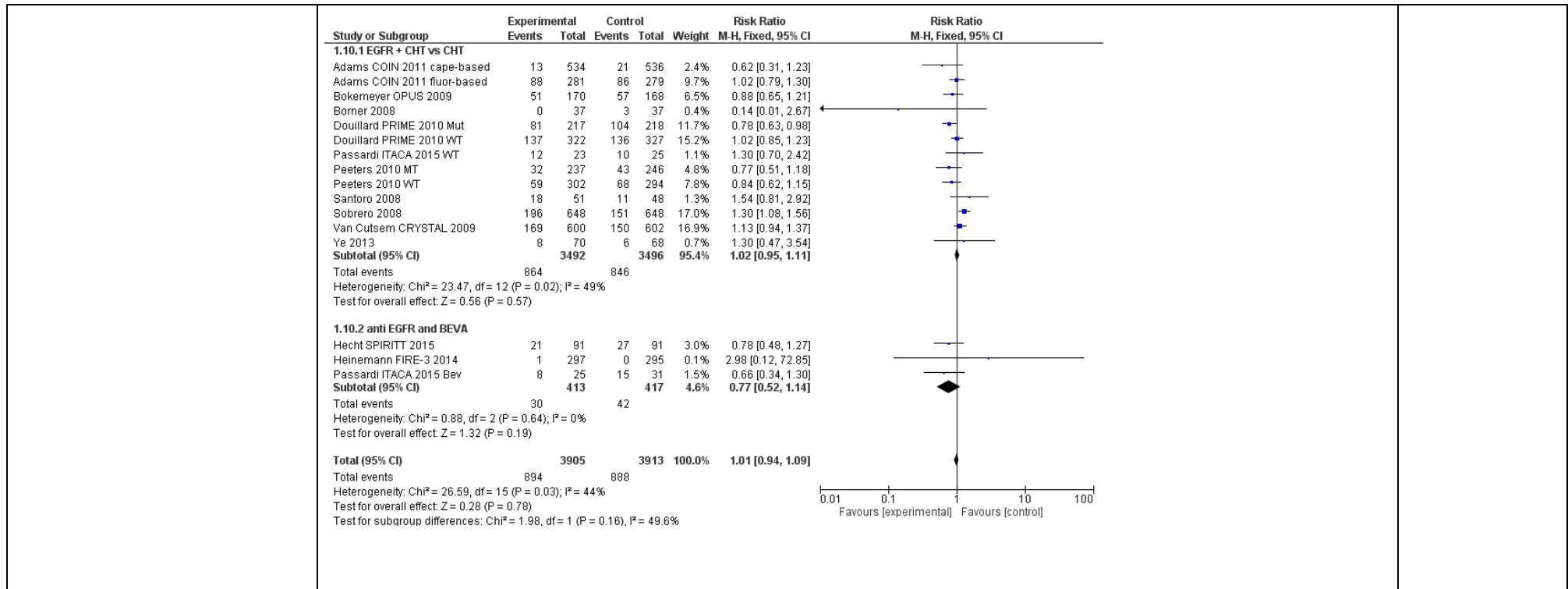
Rash







Neutropenia



<b>Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>	The overall quality of the evidence was judged VERY LOW due to indirectness and imprecision	
<b>Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>	No evidence found	In relazione a come il rischio di rash cutaneo (elevato!) può essere percepito dai pazienti (per alcuni può giustificare l'aumento moderato di PFS e OS – non chiaro negli ultraottenni – per altri no)

<b>Balance of effects</b>		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>		
<b>Equity</b>		
What would be the impact on health equity?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	No evidence found	
<b>Acceptability</b>		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
<b>JUDGEMENT</b>	<b>RESEARCH EVIDENCE</b>	<b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> </ul>	No evidence found	



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

**Summary of judgements**

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



JUDGEMENT							
	ty	variabili ty	nty or variabilit y	variabilit y			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the compari son	Probabl y favors the compari son	<b>Does not favor either the interven tion or the compari son</b>	Probably favors the interven tion	Favors the interven tion	Var ies	Don't know
EQUITY	Reduce d	Probabl y reduced	<b>Probably no impact</b>	Probably increase d	Increase d	Var ies	Don't know
ACCEPTABI LITY	No	Probabl y no	<b>Probably yes</b>	Yes		Var ies	Don't know
FEASIBILIT Y	No	Probabl y no	Probably yes	<b>Yes</b>		Var ies	Don't know

**Type of recommendation**

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

---

**Conclusions**

***Recommendation***

Un trattamento con anti-EGFR può essere preso in considerazione in pazienti più anziani di 80 anni con tumore avanzato del colonretto.





**- APPENDICE 2: STRATEGIE DI RICERCA E FLOW DI SELEZIONE DEGLI STUDI**



**GRADE Quesito 1 : E' raccomandato l'uso della VGM per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido?**

**MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumo\*r[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia\*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((("Geriatric Assessment"[Mesh]) OR (Geriatric Assessments[Title/Abstract])) OR ("Comprehensive Geriatric Assessment"[Title/Abstract])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 62**

**Embase (Embase.com) (2016 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj  
 #2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'aged'/exp/mj  
 #5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged):ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'geriatric assessment'/exp/mj OR 'comprehensive geriatric assessment'/exp/mj  
 #8 'geriatric assessment' OR 'comprehensive geriatric assessment':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 35**

**GRADE Quesito 2: È raccomandato l'intervento geriatrico nei pazienti anziani affetti da tumore solido?**

**MEDLINE (PubMed) (2020 a settembre 2022)**

((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged

>65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]) AND (((("Antineoplastic Agents/adverse effects"[Mesh] OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh]) OR ("chemotherapy toxicit\*"[Title/Abstract])) AND (((("Geriatric Assessment"[Mesh] OR (Geriatric Assessments[Title/Abstract])) OR ("Comprehensive Geriatric Assessment"[Title/Abstract])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

**Records: 8**

**Embase (Embase.com) (2020 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj

#5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('drug toxicity'/exp/mj OR chemotherapy NEAR/5 toxicity) AND ('geriatric assessment' OR 'comprehensive geriatric assessment':ti,ab)

#8 #3 AND #6 AND #7

**Records: 2**

**GRADE Quesito 3: Il test di screening G8 dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la vulnerabilità nei pazienti anziani con cancro?**

**MEDLINE (PubMed) (2016 a settembre 2022)**

((((((((((("Neoplasms"[Mesh] OR (((("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia\*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))))) AND (((((((("Aged"[Mesh] OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))))))) AND (((("Geriatric Assessment"[Mesh] OR (Geriatric Assessments[Title/Abstract])) OR ("Comprehensive Geriatric Assessment"[Title/Abstract])) AND ("G-8 screening tool" [Title/Abstract] OR "screening G8"[Title/Abstract] OR "G8 screening"[Title/Abstract])))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))))

**Results: 1**

**Embase (Embase.com) (2016 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj

#5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged):ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('geriatric assessment'/exp/mj OR 'comprehensive geriatric assessment'/exp/mj) OR ('geriatric assessment' OR 'comprehensive geriatric assessment':ti,ab)

#8 'screening for vulnerability' OR 'g-8 screening tool' OR 'screening g8' OR 'g8 screening':ti,ab

#9 #7 AND #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 25****GRADE Quesito 4: Nei pazienti anziani con cancro, una revisione della polifarmacoterapia dovrebbe essere utilizzata?****MEDLINE (PubMed) (2018 a settembre 2022)**

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (((("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia\*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((("Polypharmacy"[Mesh]) OR "multiple pharmacies"[Title/Abstract]) OR "multiple medicines"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Results: 6****Embase (Embase.com) (2018 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj

#5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged):ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'polypharmacy'/exp/ OR 'polypharmacy' OR 'multiple pharmacies' OR 'multiple medicines':ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 5**

**Q5: È indicato un trattamento della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano?**

**Q6: E' indicato un trattamento farmacologico della malnutrizione/cachessia nel paziente oncologico anziano?**

#### **MEDLINE (PubMed) (2020 a settembre 2022)**

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ((("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumo\*[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia\*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((("Energy Intake"[Mesh:NoExp] OR "Dietary Proteins/administration and dosage"[Mesh]) OR ("Protein energy supplements"[Title/Abstract] OR "oral nutritional supplementation"[Title/Abstract] OR "Protein[Title/Abstract] AND energy supplementation"[Title/Abstract] OR "nutritional supplementation"[Title/Abstract])) AND (((("Anorexia/drug therapy"[Mesh]) OR "Cachexia/drug therapy"[Mesh]) OR (geriatric[Title/Abstract] AND (cachexia[Title/Abstract] OR anorexia[Title/Abstract]))) AND ("Appetite Stimulants"[Mesh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 8**

#### **Embase (Embase.com) (2020 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj

#5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'diet supplementation'/exp/mj OR 'protein energy supplements' OR 'oral nutritional supplementation' OR 'protein and energy supplementation' OR 'nutritional supplementation':ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

**Records: 24**

**Q7: La valutazione geriatrica è raccomandabile per predire la tossicità da chemioterapia nel paziente anziano?**

**MEDLINE (PubMed) (2020 a settembre 2022)**

((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((("Antineoplastic Agents/adverse effects"[Mesh]) OR ("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects"[Mesh])) OR ("chemotherapy toxicit\*"[Title/Abstract]))) AND (((("Geriatric Assessment"[Mesh]) OR (Geriatric Assessments[Title/Abstract])) OR ("Comprehensive Geriatric Assessment"[Title/Abstract]))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))

**Records: 8**

**Embase (Embase.com) (2020 a settembre 2022)**

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 neoplasia\* OR neoplasm OR tumor\* OR tumour\* OR cancer\* OR malignan\* OR 'malignant neoplasm\*' OR 'benign neoplasm\*' OR carcinoma\* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours' OR sarcomas OR sarcoma OR lymphomas OR lymphoma:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'aged'/exp/mj

#5 (('elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('drug toxicity'/exp/mj OR chemotherapy NEAR/5 toxicity) AND ('geriatric assessment' OR 'comprehensive geriatric assessment':ti,ab)

#8 #3 AND #6 AND #7

**Records: 2**

**GRADE Quesito 8: Nel paziente anziano (>= 70 anni) fit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chार्टed study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?**

**GRADE Quesito 9: Nel paziente anziano (>= 70 anni) unfit con tumore della prostata metastatico ormono sensibile "high volume according to Chार्टed study" il trattamento chemiormonale è consigliabile rispetto al solo trattamento ormonale?**

**MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((("Prostatic Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR ("Prostate Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of Prostate"[Title/Abstract] OR "Hormone naïve advanced prostate cancer"[Title/Abstract]))) AND (((("Gonadotropin-Releasing Hormone/agonists"[Mesh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone/antagonists and inhibitors"[Mesh] )) OR ( "Hormone Antagonists/pharmacology"[Mesh] OR "Hormone Antagonists/therapeutic use"[Mesh] )) OR ("Gn-RH"[Title/Abstract] OR "Gonadoliberin"[Title/Abstract] OR "LHFSH Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR Luliberin[Title/Abstract] OR Gonadorelin[Title/Abstract] OR "Gonadotropin Releasing



Hormone"[Title/Abstract])) OR (("hormonal therapy"[Title/Abstract] OR "androgen deprivation therapy"[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh] OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title] OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 95**

#### **Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'aged'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'prostate cancer'/exp/mj

#5 'prostate neoplasms' OR 'prostate neoplasm' OR 'prostatic neoplasm' OR 'prostate cancer' OR 'prostate cancers' OR 'cancer of the prostate' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancers' OR 'cancer of prostate' OR 'hormone naïve advanced prostate cancer':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('gonadorelin'/exp/mj OR 'hormone antagonist'/exp/mj) OR ('gn-rh' OR 'gonadoliberin' OR 'lhfh releasing hormone' OR luliberin OR gonadorelin OR 'gonadotropin releasing hormone':ti,ab)

#8 #3 AND #6 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 10**

#### **GRADE Quesito 10: Nei pazienti anziani con cancro della prostata in terapia con antiandrogeni dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione del rischio di sindrome metabolica?**

#### **MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((((((((((("Aged"[Mesh] OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract])) OR (OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((("Androgen Antagonists"[Mesh] OR ("Androgen Antagonists"[Title/Abstract] OR Antiandrogen\*[Title/Abstract] OR "Androgen Antagonist"[Title/Abstract] OR "Anti-Androgen Effect"[Title/Abstract] OR "Anti Androgen Effect"[Title/Abstract] OR "Antiandrogen Effect"[Title/Abstract])) AND ((( "Metabolic Syndrome/chemically induced"[Mesh] OR "Metabolic Syndrome/therapy"[Mesh] )) OR ("Metabolic Syndromes"[Title/Abstract] OR "Metabolic Syndrome X"[Title/Abstract] OR "Insulin Resistance Syndrome X"[Title/Abstract] OR "Metabolic X Syndrome"[Title/Abstract] OR "Dysmetabolic Syndrome X"[Title/Abstract] OR "Reaven Syndrome X"[Title/Abstract] OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome"[Title/Abstract] OR "Cardiometabolic Syndrome"[Title/Abstract])) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]

NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 0**

#### **Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'aged'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antiandrogen'/exp/mj

#5 antiandrogen\* OR 'androgen antagonist\*' OR 'anti-androgen effect\*' OR 'anti androgen effect\*' OR 'antiandrogen effect\*':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 21**

**GRADE Quesito 11: Nelle pazienti anziane fit (>= 70 anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, è indicata l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico?**

#### **MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((((((((((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (((("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract])) OR (OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))]))) AND (((("Ovarian Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR ("Ovarian Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Ovary Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "Ovary Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Ovarian Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Cancer of Ovary"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Ovary"[Title/Abstract])) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR ("Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedure\*"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surger\*"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgical Procedure\*"[Title/Abstract]))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 16**

#### **Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'aged'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab



#3 #1 OR #2

#4 'ovary tumor'/exp/mj

#5 'ovary cancer'/exp/mj OR 'ovary cancer' OR 'ovarian neoplasm\*' OR 'ovary neoplasm\*' OR 'ovary cancer\*' OR 'ovarian cancer\*' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'cytoreductive surgery'/exp/mj OR 'cytoreductive surgery' OR 'debulking surgery':ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 6**

**GRADE** **Quesito 12: L'uso dei PARP inibitori è raccomandato nelle pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale?**

**MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((((((((((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (((("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract])) OR (OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))]))) AND (( ("Ovarian Neoplasms/drug therapy"[Mesh]) OR ("Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Ovary Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Ovary Cancer"[Title/Abstract] OR "Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer of Ovary"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Ovary"[Title/Abstract])) AND (((("Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors"[Mesh]) OR ("Inhibitors of Poly(ADP-ribose) Polymerases"[Title/Abstract] OR "Poly(ADP-ribosylation) Inhibitors"[Title/Abstract] OR "PARP Inhibitors"[Title/Abstract]))) AND (((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*" [Title] OR "metaanaly\*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 15**

**Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'aged'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'ovary cancer'/exp/mj OR 'ovary cancer' OR 'ovarian neoplasm\*' OR 'ovary neoplasm\*' OR 'ovary cancer\*' OR 'ovarian cancer\*' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary':ti,ab

#5 'nicotinamide adenine dinucleotide adenosine diphosphate ribosyltransferase inhibitor'/exp/mj OR 'inhibitors of poly(adp-ribose) polymerases' OR 'poly(adp-ribosylation) inhibitors' OR 'parp inhibitors':ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 8**

**GRADE** **Quesito 13: Nelle pazienti anziane (>= 70 anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA, è indicato il trattamento chemioradioterapico con cisplatino rispetto al solo trattamento radioterapico?**

**MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((((((((((((((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh]))) OR (((("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract]) OR (OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])))]))) AND ((( "Uterine Cervical Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Uterine Cervical Neoplasms/pathology"[Mesh] ) OR ("Uterine Cervical Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cervical Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cervix Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Uterine Cervix"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Cervix"[Title/Abstract] OR "Cervical Cancer"[Title/Abstract] OR "Uterine Cervical Cancer"[Title/Abstract] OR "Uterine Cervical Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of Cervix"[Title/Abstract] OR "Cervix Cancer"[Title/Abstract])) AND ((("Neoadjuvant Therapy"[Mesh]) OR ("Neoadjuvant Therapies"[Title/Abstract] OR chemoradiotherapy[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract] OR radiotherapy[Title/Abstract]))) AND (((((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy"[Title] OR "metaanaly"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 20**

#### **Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'aged'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 70' OR 'aged 80' OR '70 years old' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR centenarians OR aged:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'uterine cervix tumor'/exp/mj OR 'uterine cervical neoplasm' OR 'cervical neoplasm\*' OR 'cervix neoplasm\*' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'uterine cervical cancer' OR 'uterine cervical cancers' OR 'cancer of cervix' OR 'cervix cancer':ti,ab

#5 'neoadjuvant therapy'/exp/mj OR 'neoadjuvant therapy' OR chemoradiotherapy OR chemotherapy OR radiotherapy:ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

**Records: 9**

**GRADE** **Quesito 14: Nei pazienti anziani (≥ 80 anni) con cancro del colon retto metastatico è indicato l'uso di farmaci anti EGFR?**

#### **MEDLINE (PubMed) (2021 a settembre 2022)**

((("Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (elderly population[Title/Abstract] OR elderly[Title/Abstract] OR elderly patients[Title/Abstract] OR aged[Title/Abstract])) OR ("older person"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title])) AND (((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Colorectal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Colorectal Tumor"[Title/Abstract] OR "Colorectal Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Colorectal Cancer"[Title/Abstract]))) AND (((("ErbB Receptors/antagonists and inhibitors"[Mesh])) OR (epidermal growth factor[Title/Abstract] OR EGR[Title/Abstract] OR EGFR[Title/Abstract] OR ErbB-1[Title/Abstract] OR HER1[Title/Abstract] OR Cetuximab[Title/Abstract] OR Panitumumab[Title/Abstract] OR Erlotinib[Title/Abstract] OR Gefitinib[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR

"trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) AND ("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MeSH Terms] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR ("randomized"[Title/Abstract] OR "randomised"[Title/Abstract] OR "randomly"[Title/Abstract])))

**Records: 12**

**Embase (Embase.com) (2021 a settembre 2022)**

#1 'very elderly'/exp/mj

#2 'elderly population' OR elderly OR elders OR 'elderly patient' OR 'elderly patients' OR 'elderly people' OR 'aged 80' OR 'older person' OR 'older persons' OR 'older adult\*' OR 'older adults' OR 'oldest old' OR nonagenarians OR octogenarians OR aged:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'colorectal tumor'/exp/mj OR 'colorectal neoplasm\*' OR 'colorectal tumor\*' OR 'colorectal carcinoma\*' OR 'colorectal cancer':ti,ab

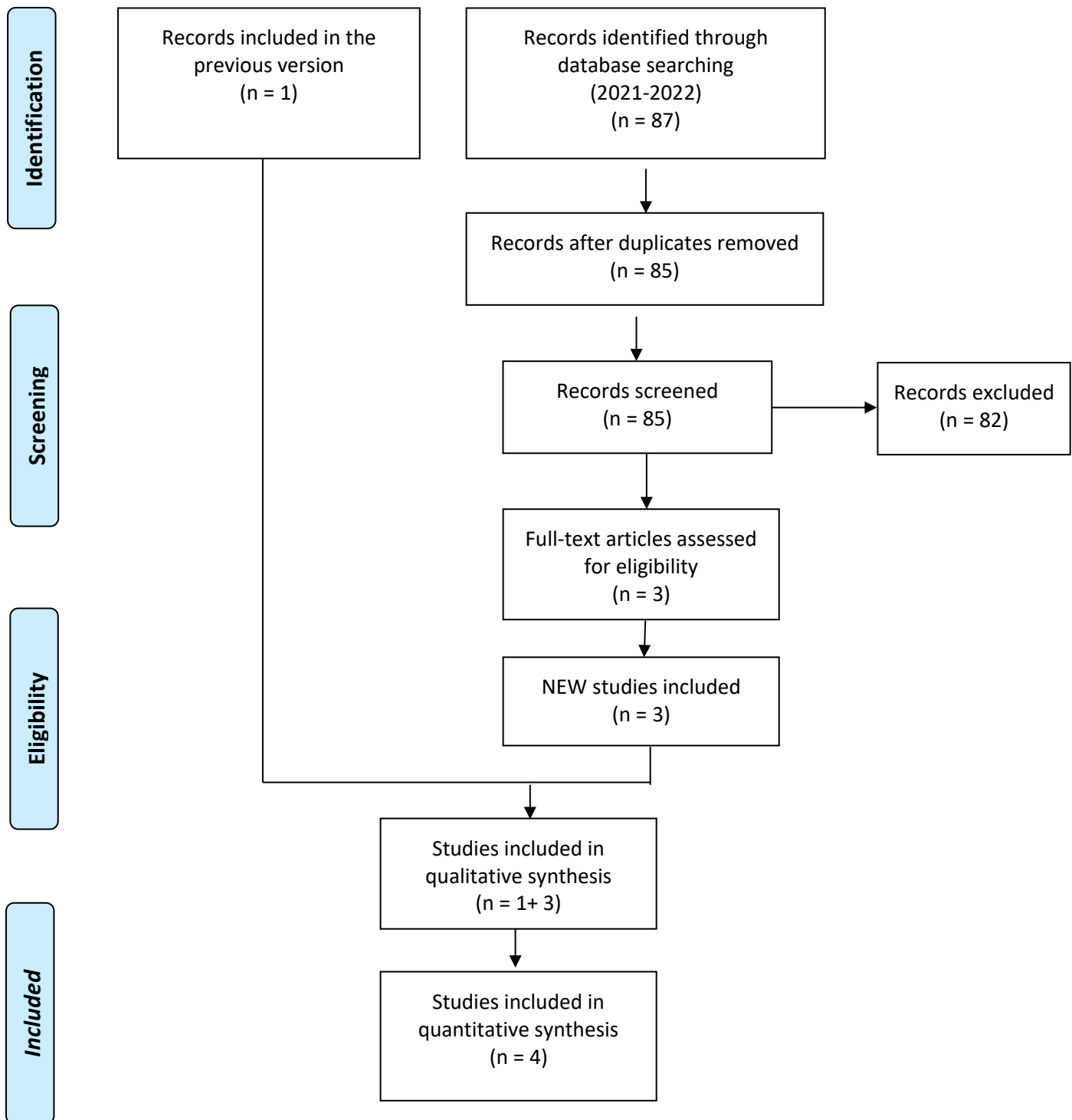
#5 'epidermal growth factor receptor kinase inhibitor'/exp/mj OR 'epidermal growth factor receptor kinase inhibitor' OR egr OR egfr OR 'erbb 1' OR her1 OR cetuximab OR panitumumab OR erlotinib OR gefitinib:ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

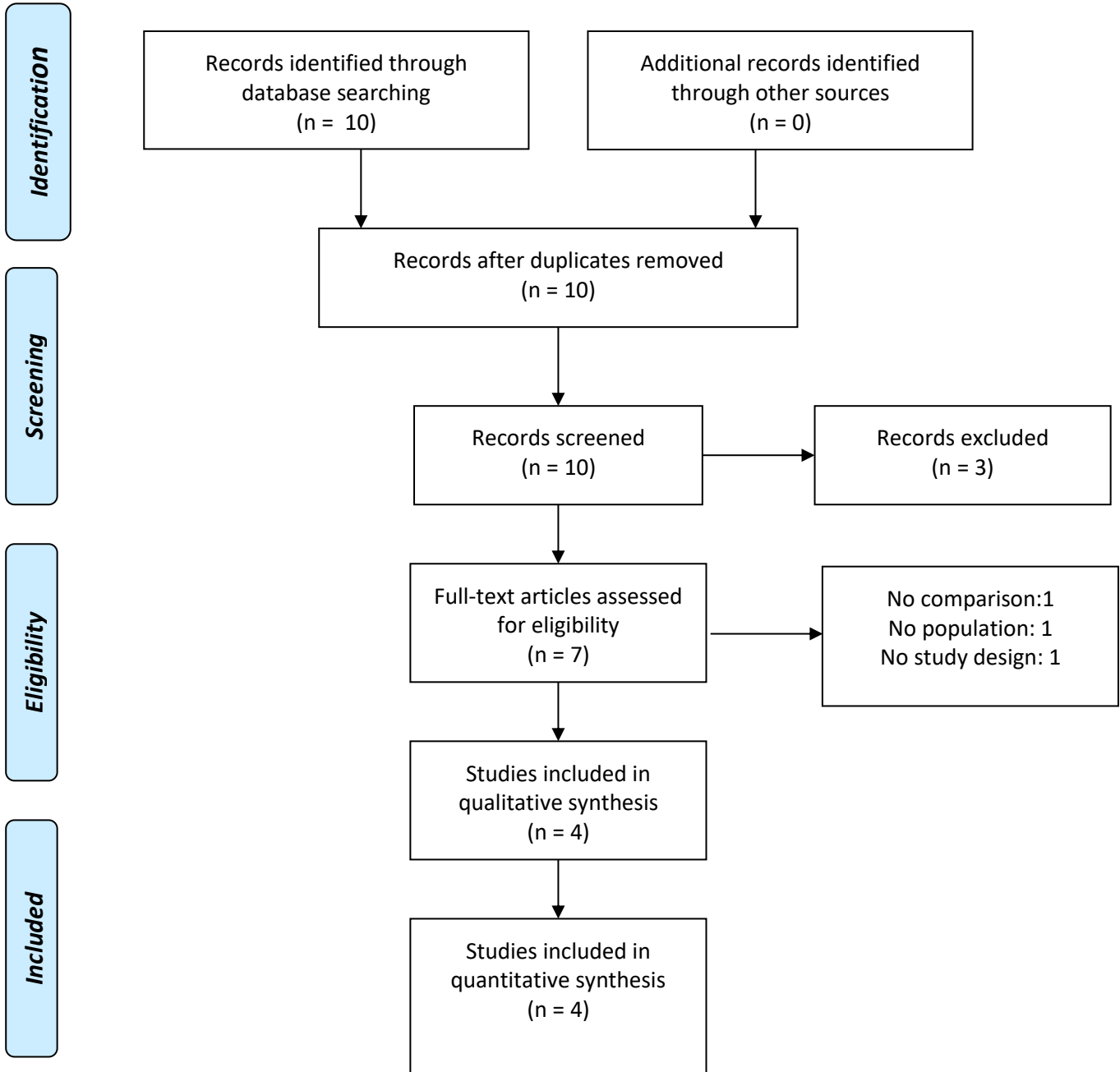
**Records: 2**

**PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE Quesito 1: E' raccomandato l'uso della VGM per la gestione dei pazienti anziani affetti da tumore solido?**



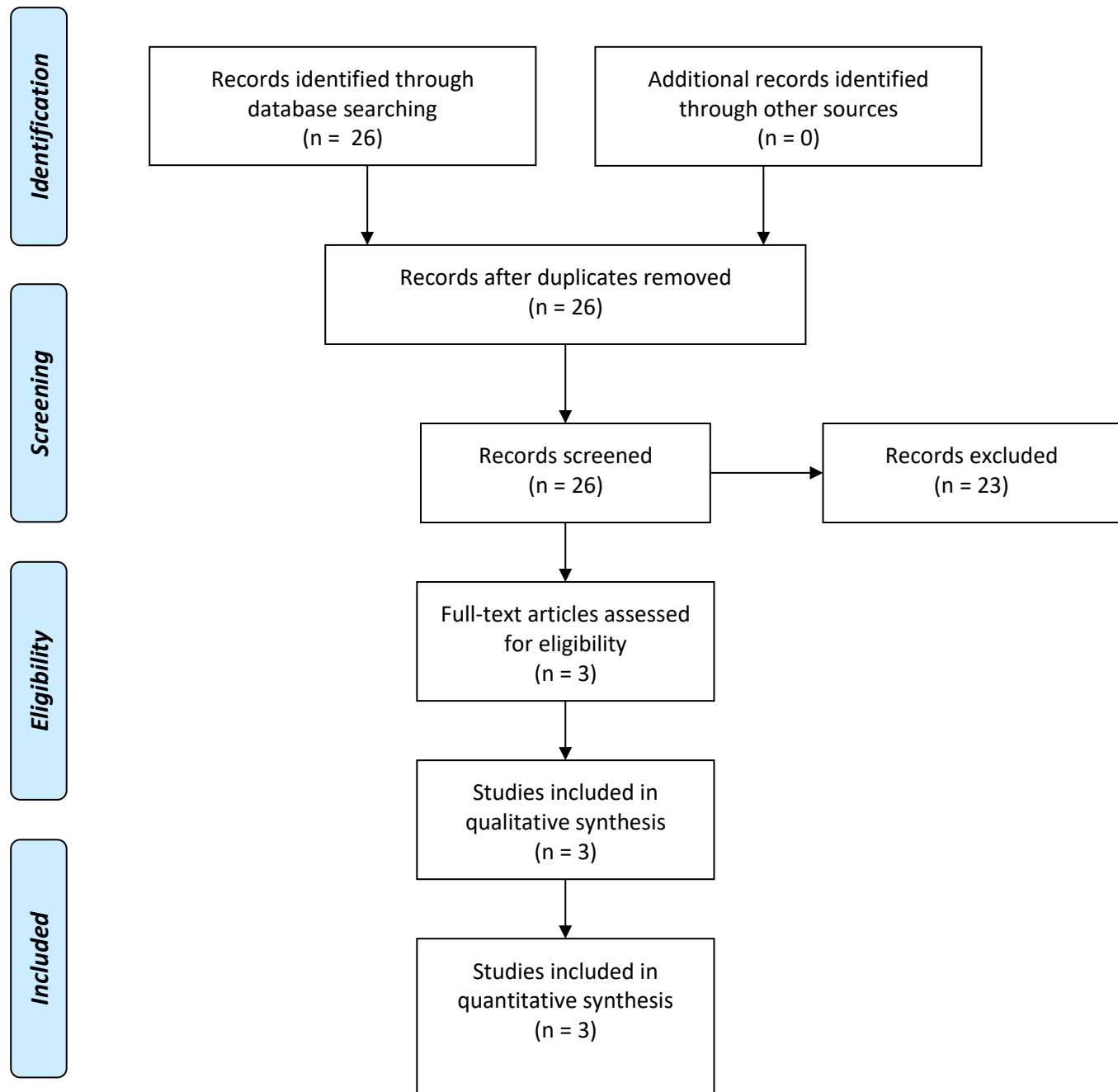


**PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE Quesito 2 : È raccomandato l'intervento geriatrico nei pazienti anziani affetti da tumore solido?**



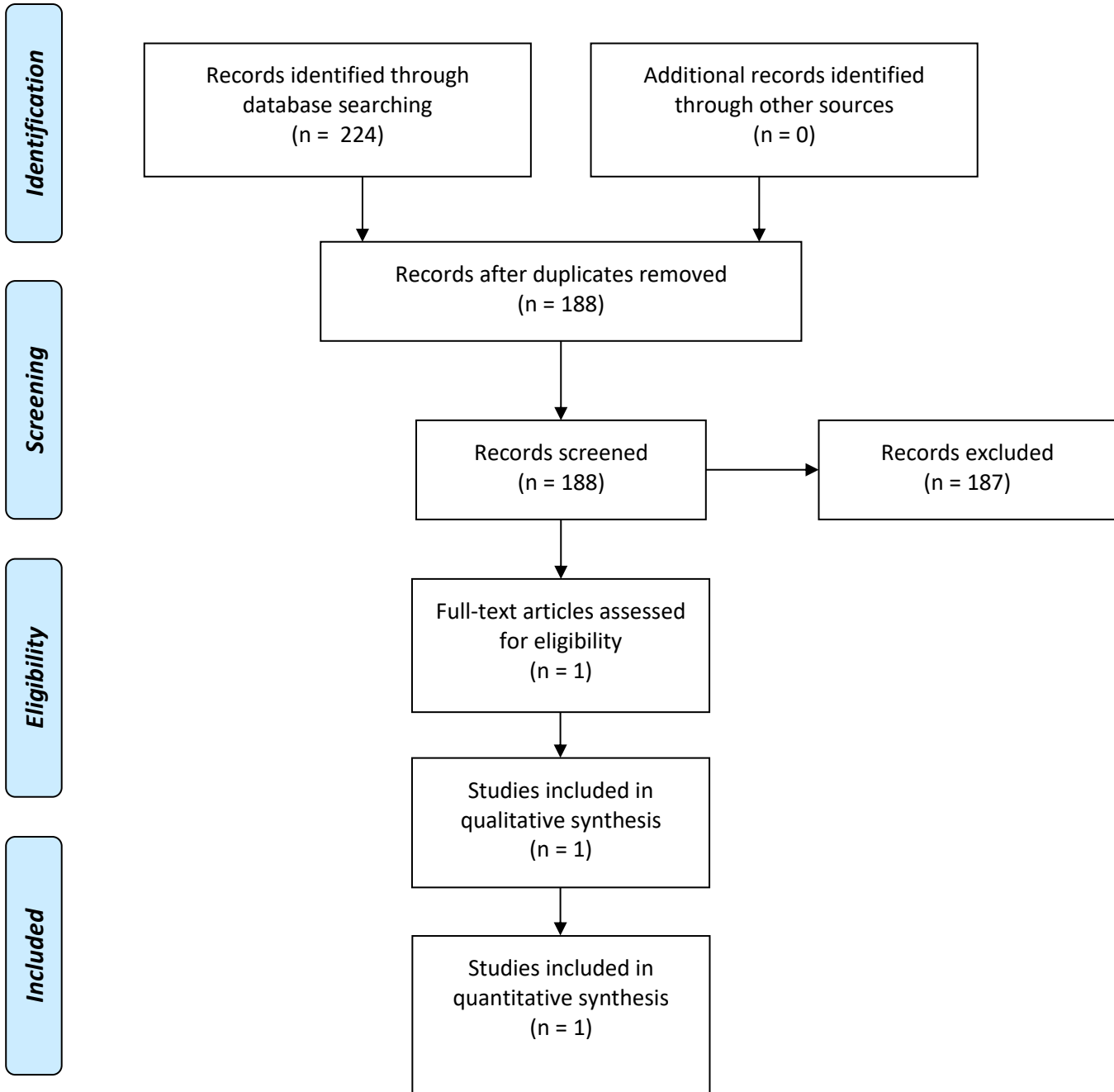


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Il test di screening G8 dovrebbe essere utilizzato per diagnosticare la vulnerabilità nei pazienti anziani con cancro?**



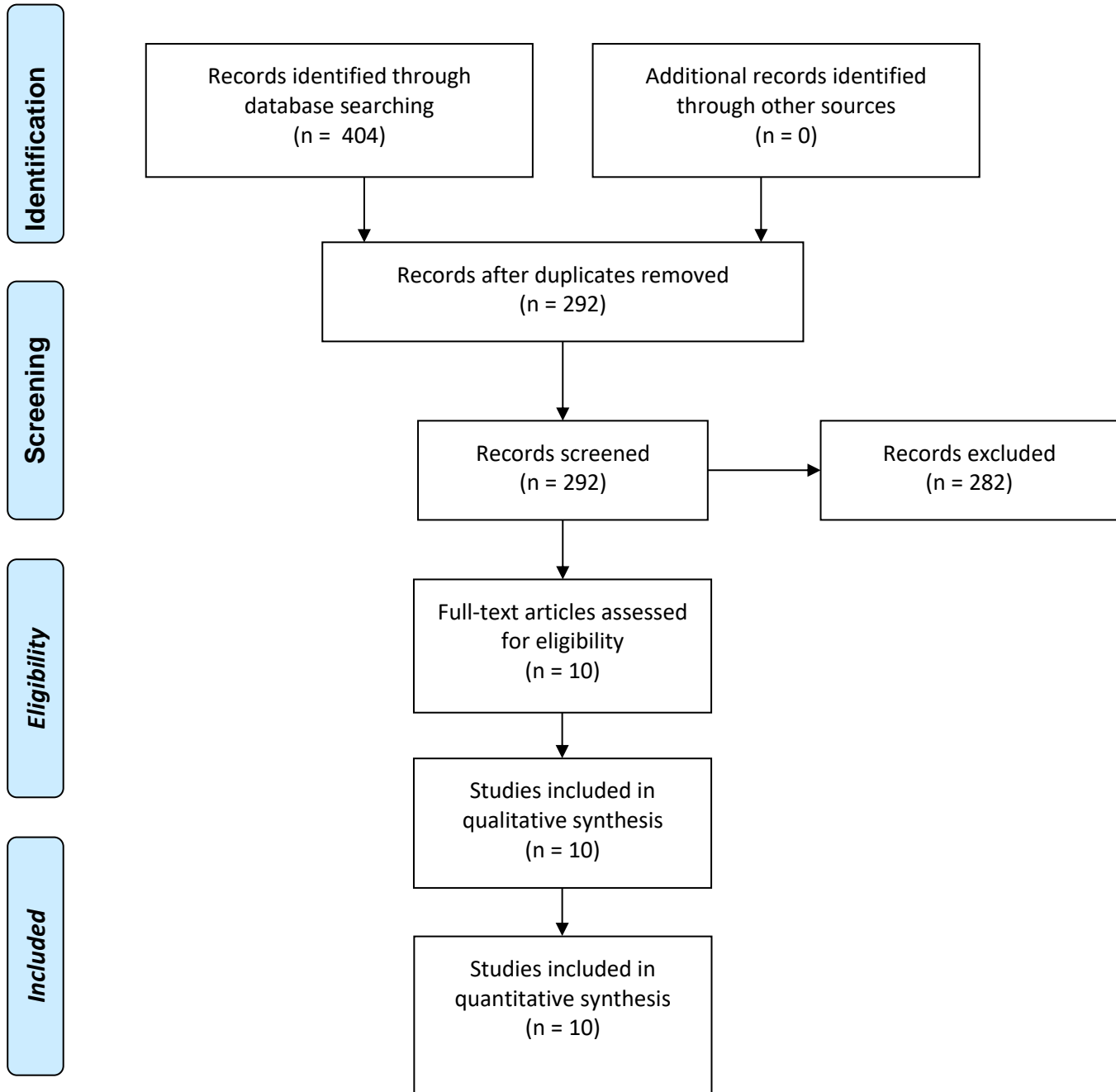


**PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE Q4: Nei pazienti anziani con cancro, una revisione della polifarmacoterapia dovrebbe essere utilizzata?**





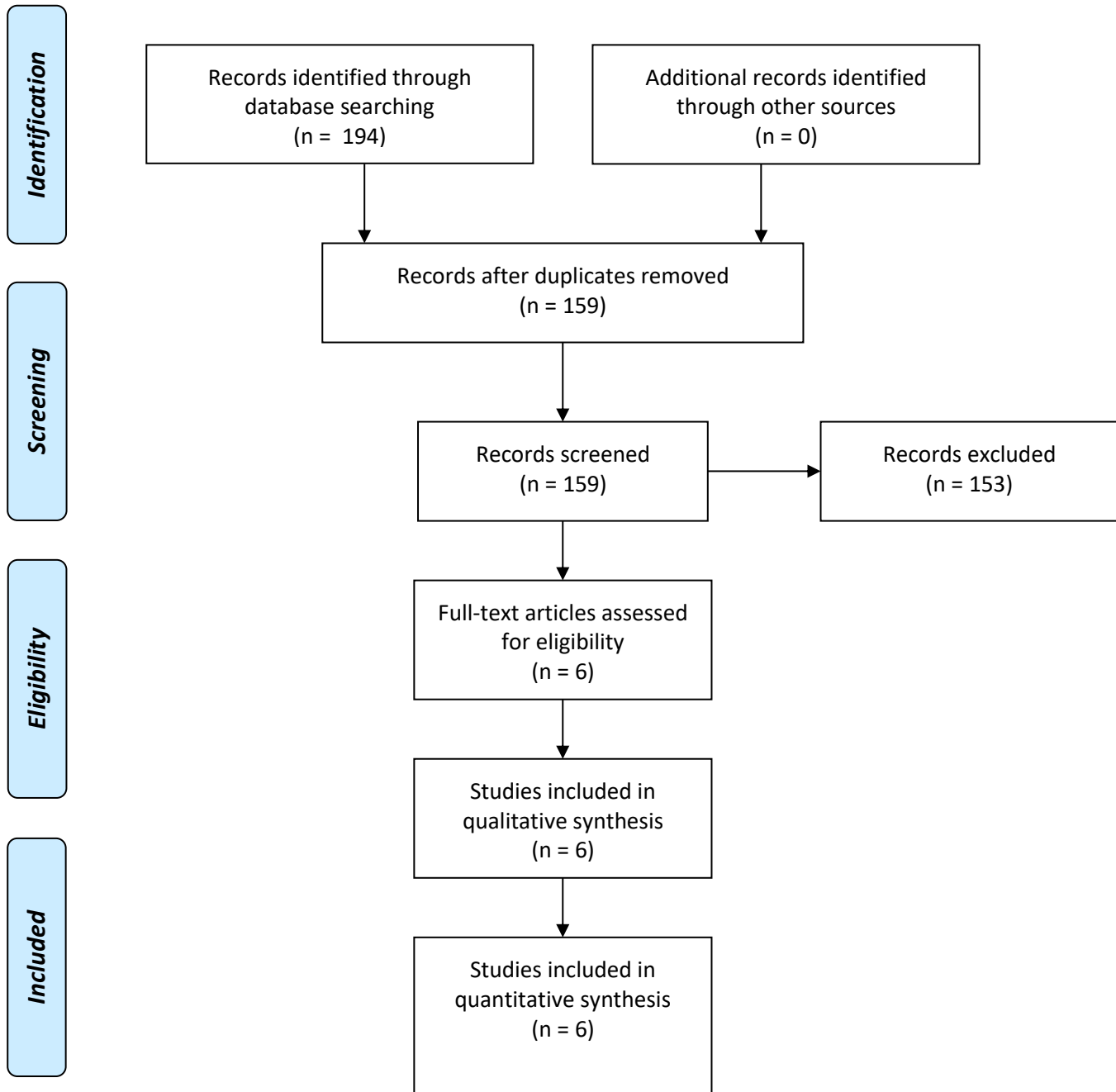
### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 & Q6





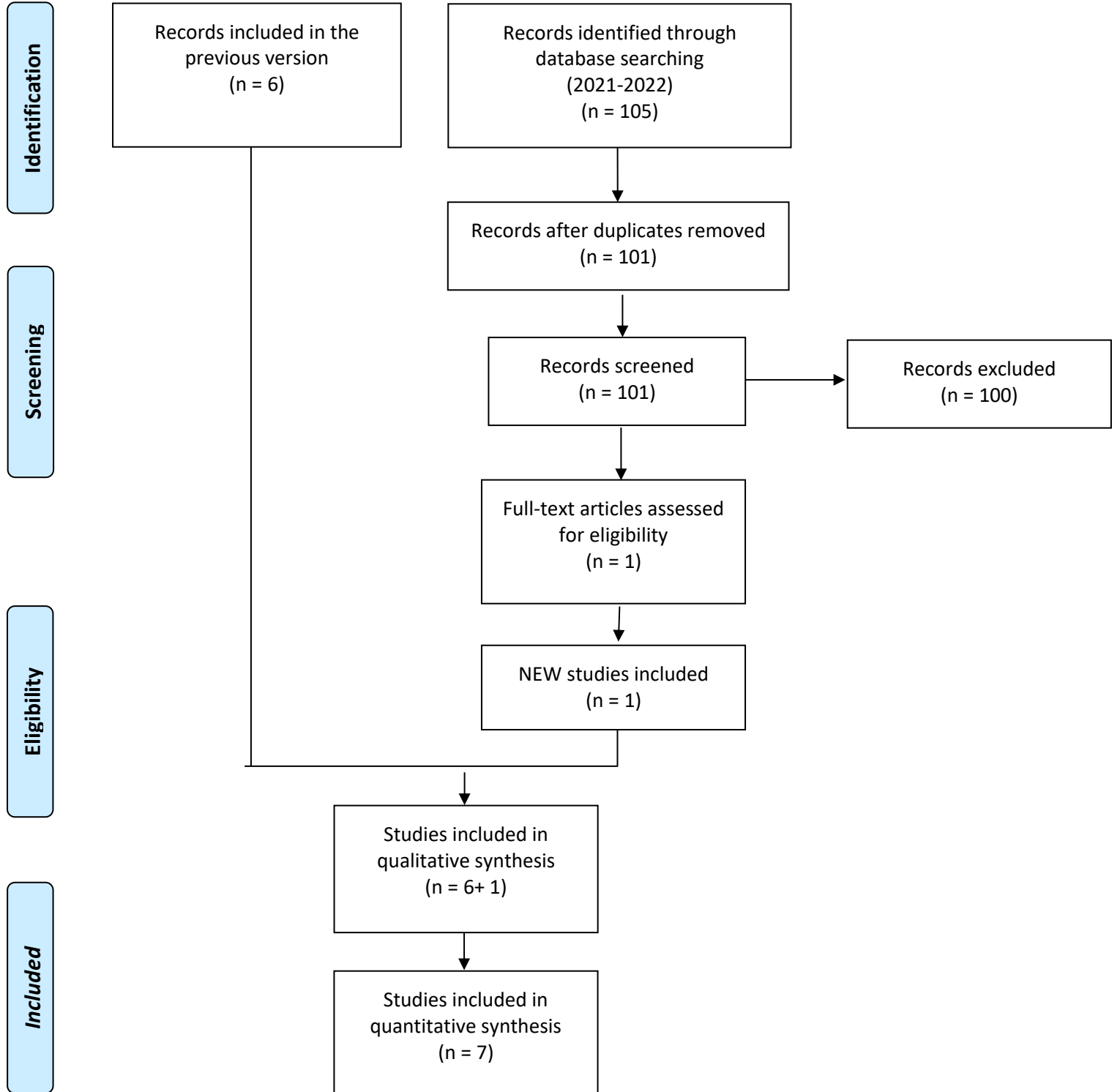


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: La valutazione geriatrica è raccomandabile per predire la tossicità da chemioterapia nel paziente anziano?**



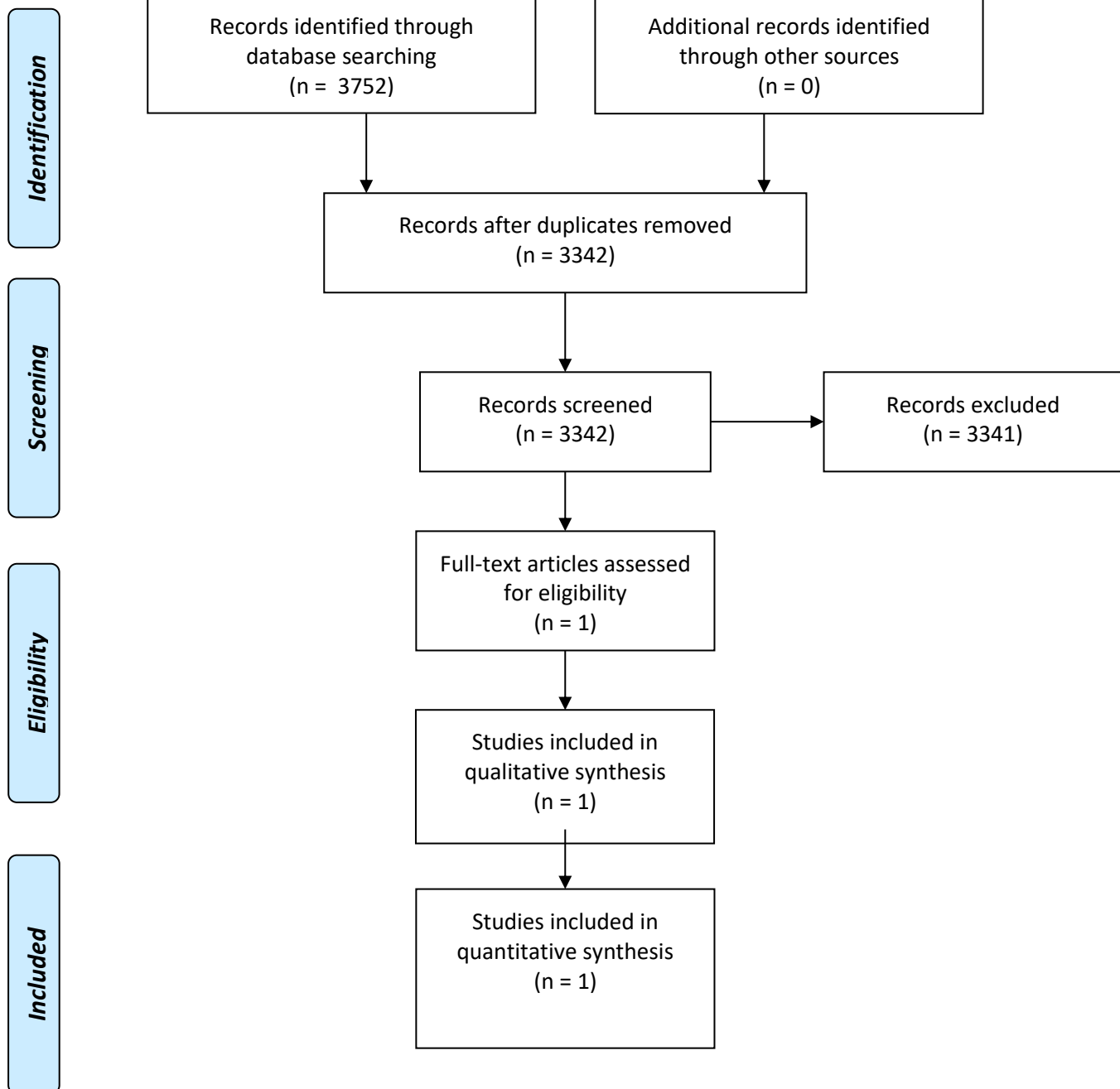


### PRISMA 2009 Flow Diagram: GRADE Quesito 8 & 9



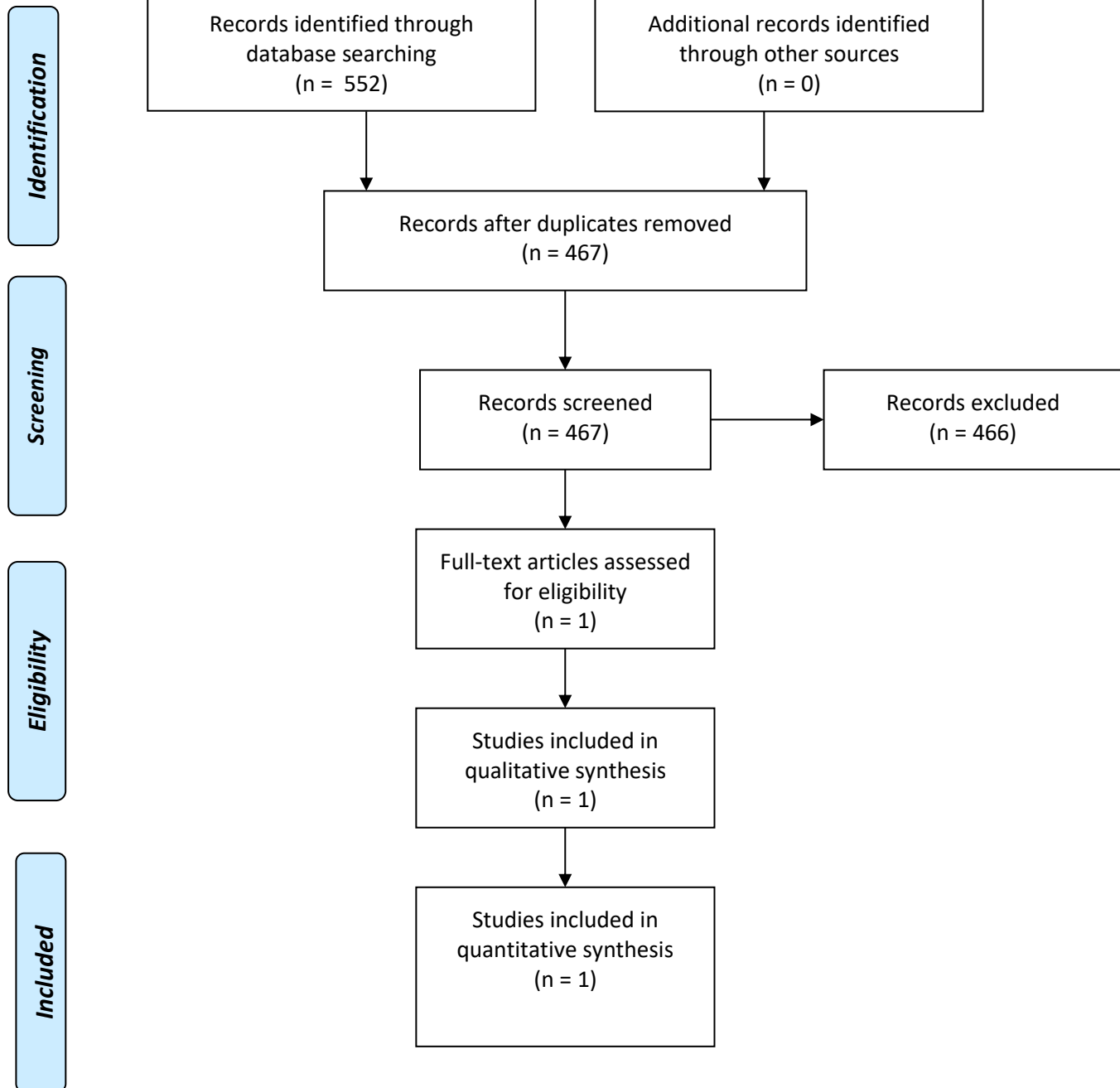


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 : Nei pazienti anziani con cancro della prostata in terapia con antiandrogeni dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione del rischio di sindrome metabolica?**



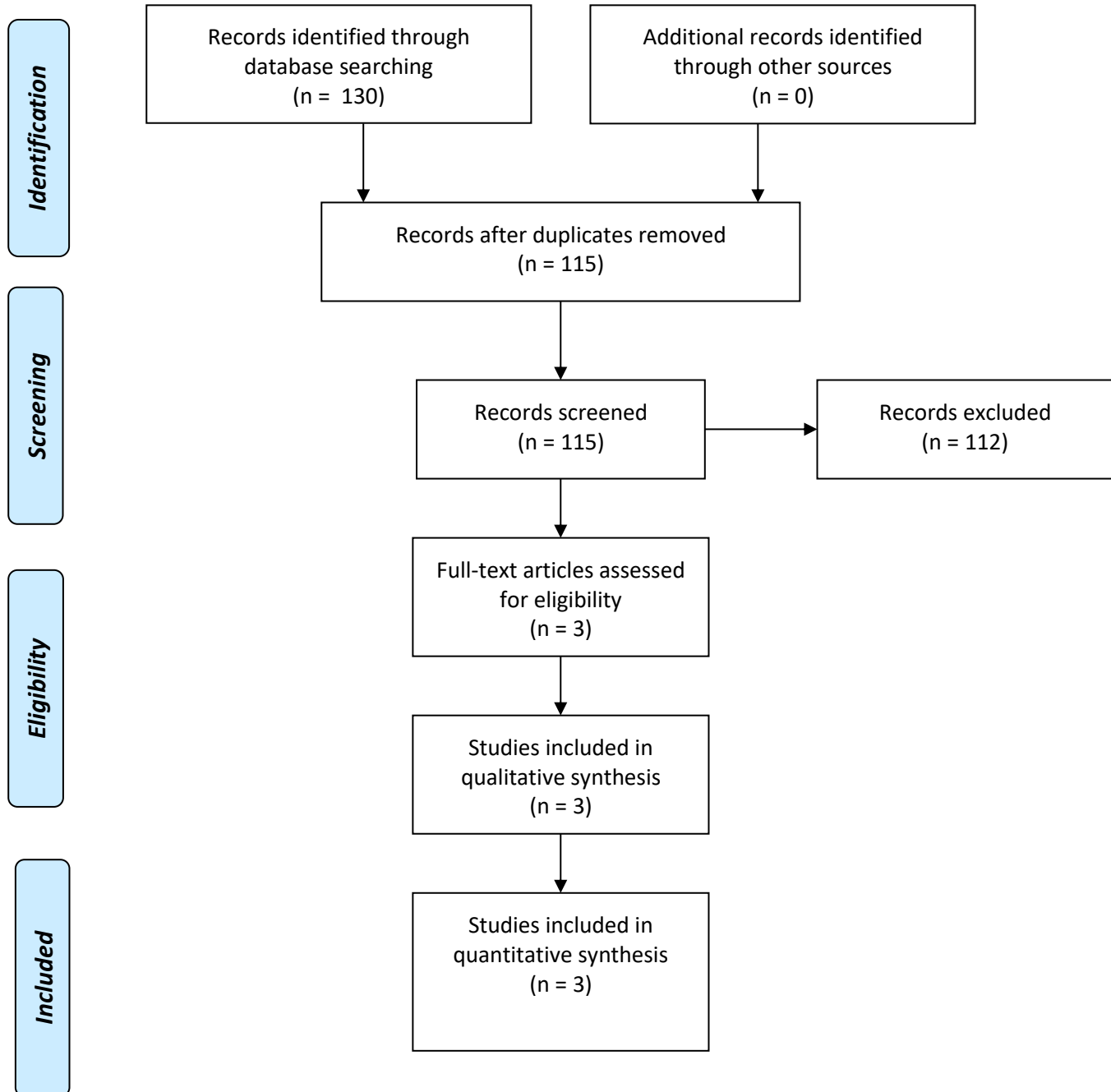


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 : Nelle pazienti anziane fit ( $\geq 70$  anni) con tumore ovarico epiteliale, stadio III-IV, trattato con chirurgia di debulking, è indicata l'associazione tra polichemioterapia e farmaco antiangiogenetico?**



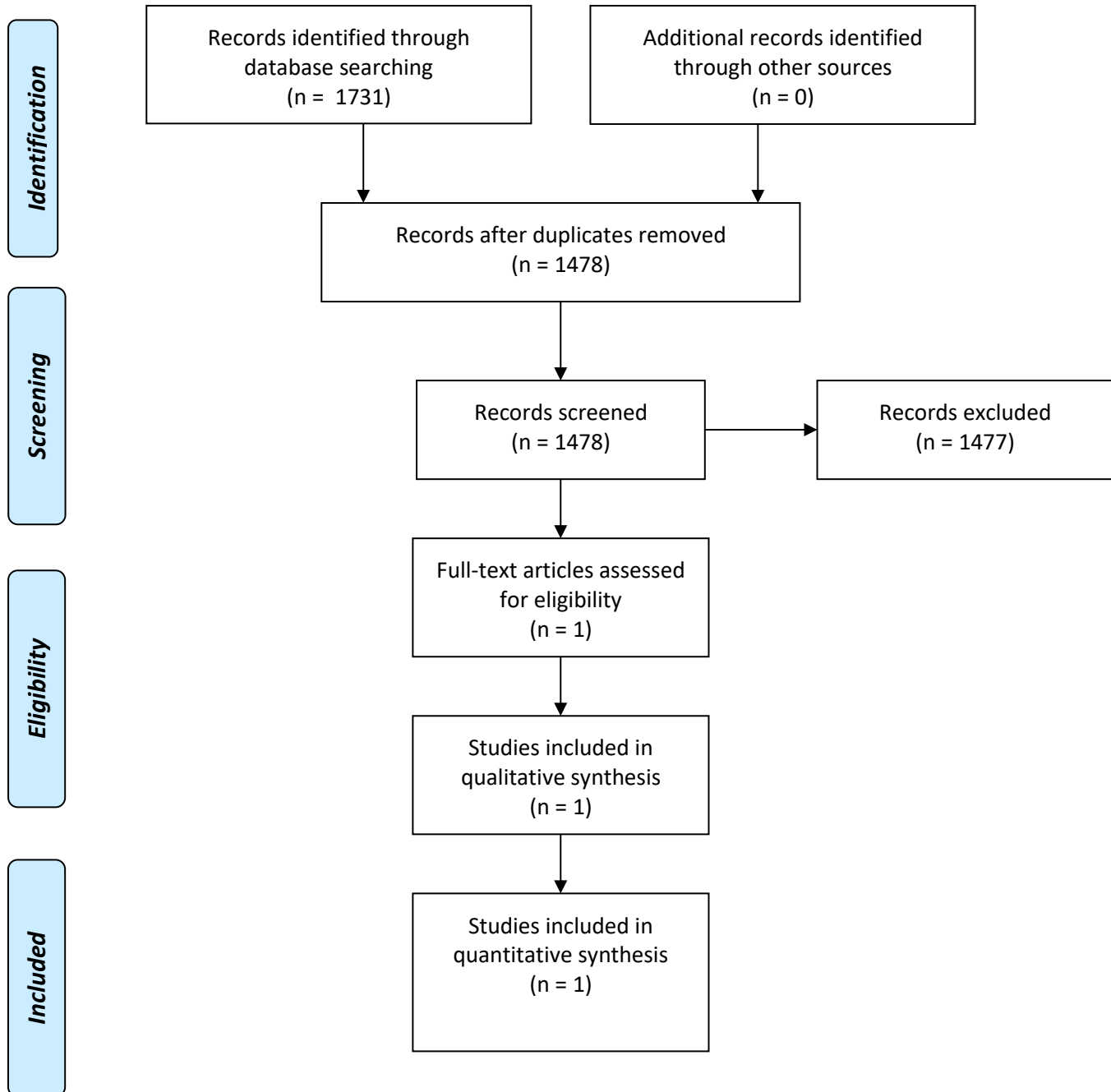


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 : L'uso dei PARP inibitori è raccomandato nelle pazienti anziane (età maggiore od uguale a 70 anni) affette da carcinoma ovarico epiteliale?**



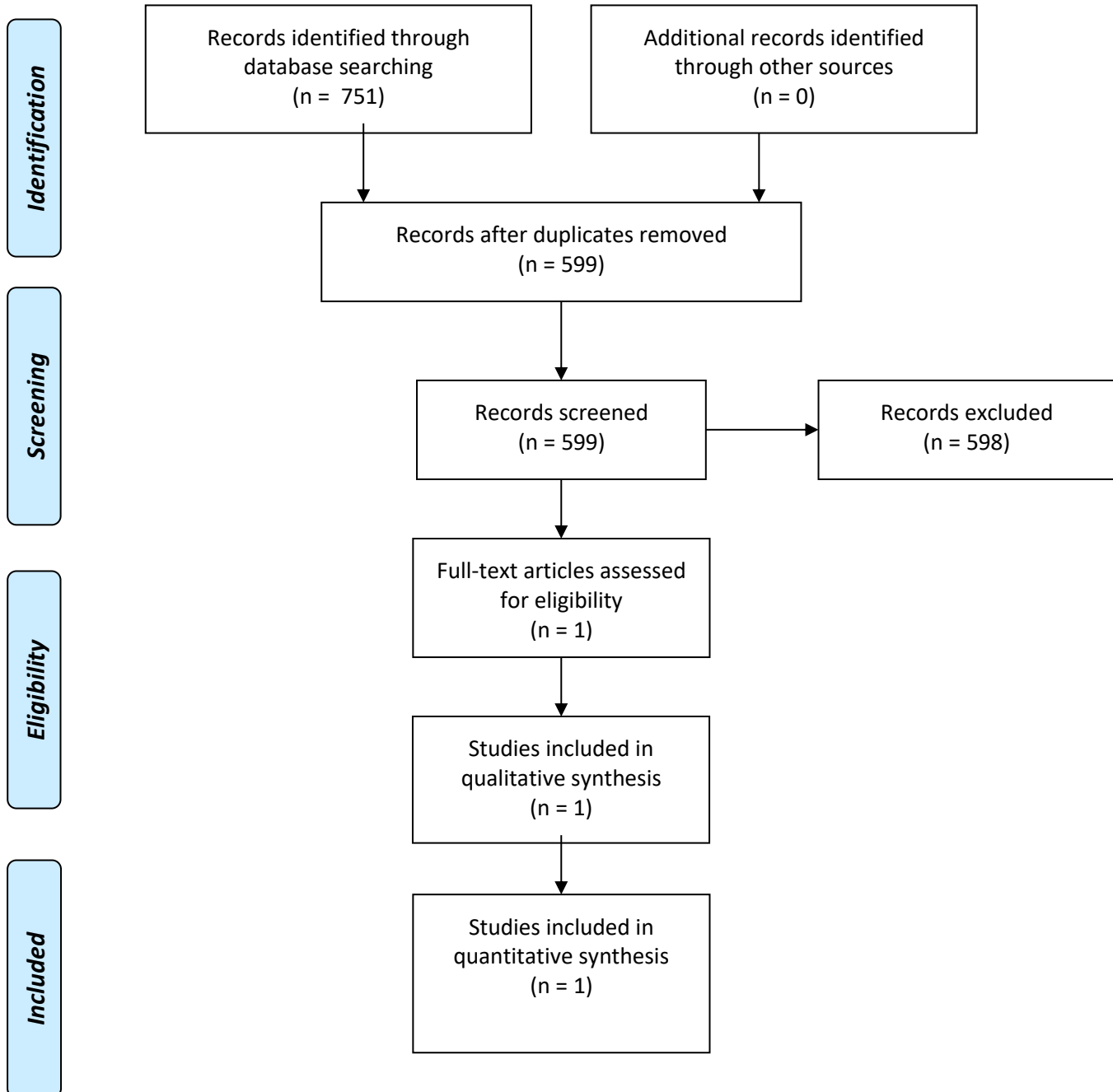


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 : Nelle pazienti anziane ( $\geq 70$  anni) con carcinoma delle cervice uterina, stadio IB2-IVA, è indicato il trattamento chemioradioterapico con cisplatino rispetto al solo trattamento radioterapico?**





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14 : Nei pazienti anziani (≥ 80 anni) con cancro del colon retto metastatico è indicato l'uso di farmaci anti EGFR?**





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







Associazione Italiana Oncologia Medica

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

**24 giugno 2021**

# Indice

<b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE .....</b>	<b>306</b>
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....	306
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	306
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	306
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	306
C. METODOLOGIA	307
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	312
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	312
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	312
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	312
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	312
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....	313
4. BIBLIOGRAFIA.....	315
<b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM .....</b>	<b>316</b>
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE.....	316
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA .....	316
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	316
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	317
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	318
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	318
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	318
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	320
Qualità dell'evidenza (GRADE)	321
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni	323
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	324
3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE .....	324
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche	325
3.2. GRADE-Adolopment	327
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA .....	327
5. CRITICAL APPRAISAL.....	327
6. VOCI BIBLIOGRAFICHE.....	330

## **LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE**

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

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

### **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

### **2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM**

#### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

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

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

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

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

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

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

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le

competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

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

### C. METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l’inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà

avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).

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

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

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

### 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

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

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

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

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

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana:

[http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

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

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

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

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

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

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

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

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

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

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

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

<b>Rating (mediana del voto)</b>	<b>Importanza</b>	<b>Incluso in</b>
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG.

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità),

avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (–) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (–) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

---

<sup>1</sup> descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

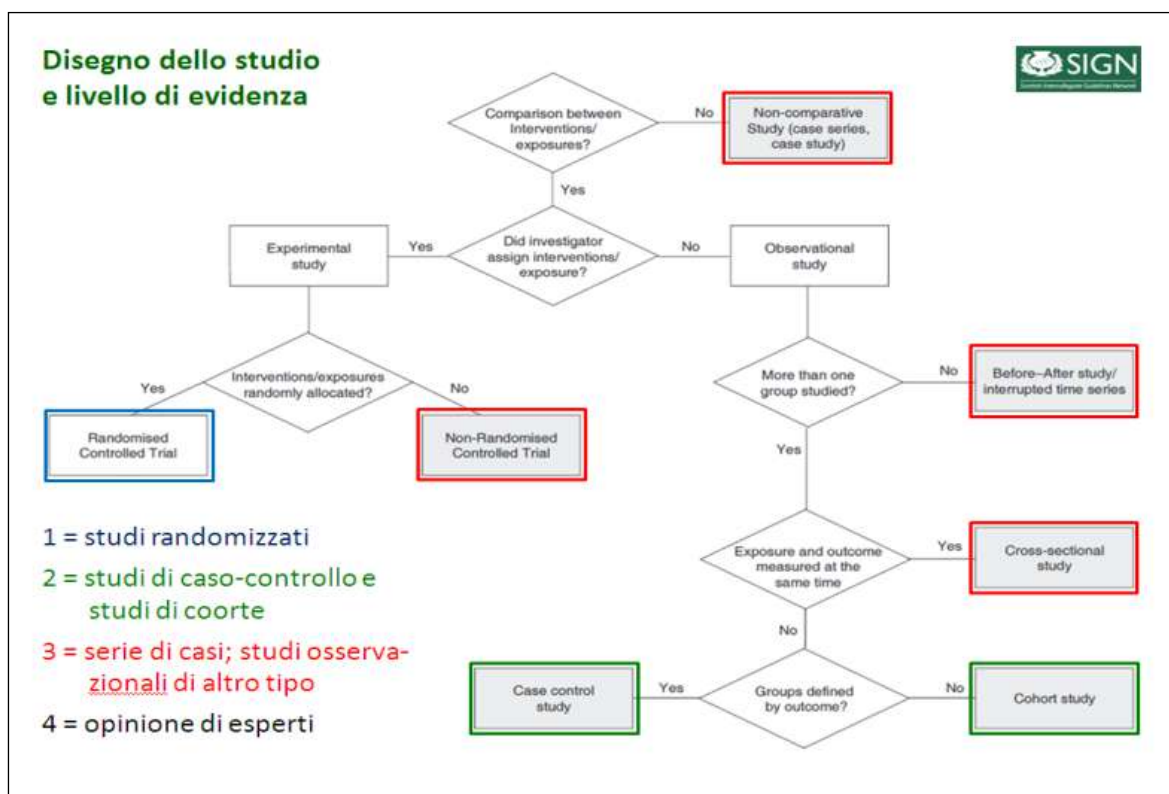


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata



	probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

<b>A</b>	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
<b>B</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
<b>C</b>	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
<b>D</b>	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a) studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- b) studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- c) popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- d) differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- e) differenze di etnia
- f) etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**<sup>2</sup> a **B**<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
    - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
    - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
    - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
      - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
    - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
      - altri bias outcome specifici: *crossover*.
    - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
  - ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
    - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
    - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
  - ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
    - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
    - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
      - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
-

- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
  1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

<b>Tipo di prove</b>	<b>Studio controllato e randomizzato = alta</b> <b>Studio osservazionale = bassa</b> <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>
<b>A.</b> Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>
<b>B.</b> Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol>

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

<b>Livello certezza</b>	<b>Significato</b>	<b>Conseguenza</b>
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### **2.3.3. Bilancio tra benefici e danni**

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro

prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni “forti” (a favore o contro l’uso dell’intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell’intervento)
- ✓ sfavorevole

#### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell’EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell’EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

### 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l’importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all’importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l’intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di</i>	l’intervento in esame non deve essere in

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

	<i>selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non</b> <b>deve</b> essere preso in considerazione	alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)
--	---	---

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup>	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

### 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.



Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in

dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensitività, meta-regressioni)
---	---

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del

reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati.** Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### **Esempio**

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
ESEMPIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Inserimento voci bibliografiche</li> <li>b) Modifiche stilistiche ed editoriali</li> <li>c) Trattazione del ruolo dei peptidi natriuretici all'interno del quesito 4</li> <li>d) Modifica raccomandazione clinica Q4</li> <li>e) Modifica forza della raccomandazione Q4</li> <li>f) Modifica formulazione Q5</li> <li>g) Modifica formulazione Q7</li> <li>h) Modifica testo, qualità delle prove, raccomandazione clinica e forza della raccomandazione Q9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisione accettata</li> <li>b) Revisione accettata</li> <li>c) Revisione non accettata: poiché la ricerca bibliografica sistematica riguardava esclusivamente il ruolo delle troponine, si valuterà l'inserimento di un ulteriore quesito nella versione successiva delle LG</li> <li>d) Revisione accettata</li> <li>e) Revisione non accettata</li> <li>f) Revisione non accettata</li> <li>g) Revisione accettata</li> <li>h) Revisione accettata</li> </ul>



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**



---



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SILVANA  
Cognome..... LEO  
Qualifica..... Direttore V.O.C. Oncologia  
Ente di appartenenza..... Osp. V. FAZZI..... LECCÉ

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Blanc J.L. Data 14/09/22





**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANDREA

Cognome LUCIANI

Qualifica DIRETTORE ONCOLOGIA

Ente di appartenenza ASST BERGAMO OVEST- OSPEDALE DI TREVIGLIO (BG)

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

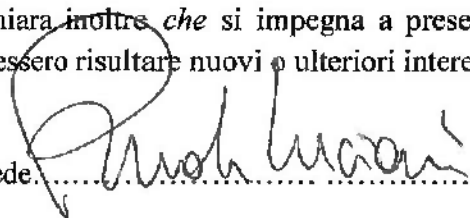
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. 

Data 12/01/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CRISTINA  
Cognome..... FALCI  
Qualifica..... ONCOLOGO  
Ente di appartenenza..... ISTIT. ONCOLOGICO VENEZO (IOU), IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

- PARTECIPAZIONE A CONVEGANI (ISCRIZIONE)
- COMPENSI PER RELAZIONI ORALI A MEETING PER AMGEN, LILLY E NOVARTIS

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede PADOVA Data 19/7/22



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONELLA  
Cognome BRUNELLO  
Qualifica DIRIGENTE MEDICO DI 1° LIVELLO  
Ente di appartenenza ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO IOV – IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
ADVISORY BOARD per PHARMAMAR, GSK, EISAI, ELI LILLY; CONSULENZA PER ROCHE

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NESSUNO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

TRAVEL GRANTS DA PHARMAMAR

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede

Data 18 Luglio 2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Lucia .....

Cognome..... Fratino.....

Qualifica.....Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza...Centro di Riferimento Oncologico di Aviano IRCCS .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....**Nessuno**.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....**Nessuno**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

.....**Nessuno**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **Nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
    ... **nessuno** .....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
    Astellas, Janssen,

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..... **Nessuno** .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 17/01/2022







## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....DOMENICO .....

Cognome...FUSCO.....

Qualifica...DIRIGENTE MEDICO.....

Ente di appartenenza...FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI IRCCS -  
ROMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

NESSUNA.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede ..... Data 14/06/2022



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ISABELLA MARIA GIOVANNA .....  
Cognome..... GARASSINO .....  
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO .....  
Ente di appartenenza..... ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA .....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. JPauem Data 16/01/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Clelia

Cognome Madeddu

Qualifica Professore Associato Oncologia Medica

Ente di appartenenza Università degli Studi di Cagliari, AOU Cagliari

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede - 

Data 26 Gennaio 2022



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MARIA GRAZIA  
Cognome..... RODRIQUENZ  
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO  
Ente di appartenenza..... CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
.....  
.....  
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
.....  
.....  
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....*Amy Rodriguez*..... Data.....*20/01/2022*.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....LAURA.....

Cognome.....BIGANZOLI.....

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO, DIRETTORE FF SOC ONCOLOGIA MEDICA NUOVO  
OSPEDALE DI PRATO S. STEFANO.....

Ente di appartenenza.....AZIENDA USL TOSCANA CENTRO.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NA.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NA.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Personal financial interests (honoraria, consulting or advisory role):

AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, Exact Sciences, Gilead, Lilly, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi, Seattle Genetics.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NA.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NA.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Sponsorizzazione congressi: Pfizer, Roche, Celgene

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

- Research Funding: Celgene, Genomic Health, Novartis

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  ..... Data...15/02/2022.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giuseppe Ferdinando.....

Cognome.....Colloca.....

Qualifica.....medico chirurgo geriatra.....

Ente di appartenenza.....fondazione policlinico A Gemelli IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....

.....Nessuna partecipazione

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....

..... Nessuna appartenenza

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....

..... Nessun lavoro di consulenza o di altro genere con ditte farmaceutiche

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....nessun interesse finanziario.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....no.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....  
.....no.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....nessun altro interesse .....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  ..... Data...Roma 28/12/2022.



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Antonio

Cognome Cherubini

Qualifica Direttore Geriatria

Ente di appartenenza IRCCS INRCA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Studio PRESBUS (Bristol Myers Squibb)

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  ..... Data 15 marzo 2022



## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Alessio

Cognome: Nencioni

Qualifica: Professore Ordinario di Medicina Interna e Geriatria

Ente di appartenenza: Università degli Studi di Genova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

N/A

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

N/A

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

N/A

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: N/A

Tipo di azione: N/A Numero di azioni: N/A

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria: N/A
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica: N/A

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

N/A

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alessio Menicani". The signature is written in a cursive style and is contained within a light gray rectangular box.

Data 29/12/22





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... RODOLFO  
Cognome..... PERFIDINI  
Qualifica..... LIBERO PROFESSIONISTA  
Ente di appartenenza..... CIA MED. ONCOLOGIA PASCALINI NORD

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 16/2/2022

**Dott. RODOLFO MATTIOLI**  
Specialista in Oncologia  
Radioterapia - Ematologia  
Via Bastarda, 8 - 60015 FALCONARA M. (AN)  
Cellulare 335 8005295  
Fax: MTT RLF 52018 D4689Y  
P.I. 02938990423



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

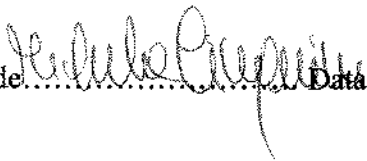
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

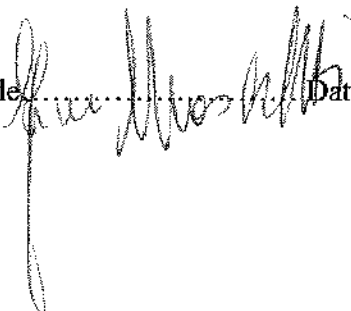
.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  
.....  
Data...07/01/2020..



**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..





**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... ANTONINO... CARULLO.....

Cognome... TRAKSNIKOV.....

Qualifica... DIRUTTA MEDIC.....

Ente di appartenenza... VARESTE I..... S.P.A.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. S. RAWVA ..... Data 17/6/2011 .....

*S. Rawva*



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM  
Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dr. Saverio Cinieri  
Presidente AIOM