



Linee guida CARDIONCOLOGIA

Edizione 2021
Aggiornata ad aprile 2021

In collaborazione con:





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 18 giugno 2021**

Membri del panel di Esperti:**Coordinatore**

Antonio Russo **AIOM, Oncologo Medico**
UOC Oncologia Medica - Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo

Segretario

Lorena Incorvaia **AIOM, Oncologo Medico**
UOC Oncologia Medica - Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze Diagnostica Avanzata, Università di Palermo

Sandro Barni **AIOM, Oncologo Medico**
Oncologia Medica - Emerito Oncologia Medica ASST Bergamo Ovest Treviglio (BG)

Lucia Belli **Infermiera - Working Group Nurse AIOM**
Oncologia Medica - ASL12 VERSILIA

Irma Bisceglia **ANMCO, Cardiologo**
U.O.S.D. Servizi Cardiologici Integrati-A.O. San Camillo -Forlanini-Roma.

Ettore Capoluongo **SIBioC, Genetista Medico**
Dipartimento di Medicina Molecolare - Università Federico II – Napoli

Marcello Ciaccio **SIBioC, Endocrinologo**
Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo

Elena Coletti Moia **ARCA, Cardiologo**
Cardiologia - Ospedale Humanitas Gradenigo - Torino

Giuseppe Curigliano **ICOS, Oncologo Medico**
Oncologia Medica - Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano e Università di Milano

Romano Danesi **SIF, Farmacologo**
UO Farmacologia clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Medicina clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Marzia Del Re **SIF, Biochimico Clinico**
UO Farmacologia clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Medicina clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Floriana Di Bella **SIMG, Medicina di Medicina Generale**
Medico di Medicina Generale - Palermo

Stefania Gori **Fondazione AIOM, Oncologo Medico**
Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria -Negrar di Valpolicella (VR)

Valerio Gristina **AIOM, Oncologo Medico**
Oncologia Medica - Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo

Alessandro Inno **AIOM, Oncologo Medico**
Oncologia Medica- IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella (VR)

Nicola Maurea	AICO, Cardiologo S.C. Cardiologia - Istituto Nazionale Tumori, Fondazione G.Pascale - Napoli
Massimo Midiri	SIRM, Radiologo Radiologia - Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università di Palermo
Federica Miglietta	AIOM, Oncologo Medico Oncologia Medica - Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS - Padova
Giuseppina Novo	SIC, Cardiologo UOC di Cardiologia - Dipartimento Promise, Università di Palermo - A.O.U.P. Palermo
Mario Roselli	AIOM, Oncologo Medico Oncologia Medica - Università di Roma Tor Vergata - Roma
Sergio Siragusa	SIE, Ematologo Ematologia - A.O.U. Policlinico P.Giaccone - Palermo
Paolo Spallarossa	SIC, Cardiologo Cardiologia - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova
Luigi Tarantini	AIOM, Cardiologo Cardiologia - ASMN IRCCS Ausl Reggio Emilia

Revisori Esterni:

Eleonora Arboscello	SIC, Medicina Interna, Cardiologo S.S.D. Area Medica Critica, Dipartimento di Emergenza e di Accettazione Ospedale Policlinico San Martino di Genova
Liberato Berrino	SIF, Farmacologo Dipartimento di Medicina Sperimentale Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli
Daniela Maria Cardinale	ICOS, Cardiologo Direttore Unità di Cardioncologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
Katia Cicalotti	Paziente
Valerio De Stefano	SIE, Ematologo Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Sezione di Ematologia, Università Cattolica, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
Pasquale Perrone Filardi	AICO, Cardiologo Dipartimento Scienze Biomediche Avanzate e Mediterranea Cardiocentro, Università Federico II, Napoli
Ciro Indolfi	SIC, Cardiologo Unità Operativa complessa di Cardiologia – Emodinamica – UTIC, Centro di Ricerche delle Malattie Cardiovascolari dell'Università Magna Graecia.
Giuseppe Mercurio	SIC, Cardiologo Università di Cagliari, Past President SIC, Direttore Scuola Superiore di Cardiologia SIC
Stefano Nistri	ARCA, Cardiologo CMSR Veneto Medica-Servizio di Cardiologia
Iris Parrini	ANMCO, Cardiologo Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Mauriziano di Torino

Mario Plebani

SIBIOC, Dottore in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
Università di Padova, Direttore Dipartimento Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale-Università di Padova

Gruppo metodologico

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove

Ivan Moschetti

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove


Veronica Andrea Fittipaldo

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
<p style="text-align: center;">ALTA</p> 	<p>I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)</p>	<p style="text-align: center;">Forte a favore</p>

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yy”	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)
Condizionata a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in

	terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Forte a sfavore	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	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	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

Le Linee Guida AIOM Cardioncologia hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la definizione del rischio cardiovascolare e la valutazione cardiologica basale (capitolo 2); la prevenzione farmacologica della tossicità da agenti antitumorali (capitolo 3); il monitoraggio e il management delle complicanze cardiovascolari durante la terapia antitumorale (capitolo 4), con particolare riferimento al trattamento con Antracicline, con Farmaci anti-HER2 e con Farmaci inibitori del VEGF-pathway.

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui ci si rivolge è rappresentata da pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico o che sono già in trattamento, allo scopo di monitorare e gestire le eventuali complicanze cardiovascolari.

Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Per il capitolo sul monitoraggio durante trattamento con Farmaci inibitori

dei checkpoints immunitari (capitolo 4.4), si rimanda alla relativa Linea Guida “Gestione della tossicità da Immunoterapia”.

Indice

Figure	11
1. Introduzione. Definizione e principi generali di cardioncologia	13
1.1 Tipologia di tossicità cardiovascolare	14
1.2 Fattori di rischio	16
1.3 Terapie antitumorali	19
2. Definizione del rischio e Screening pre-terapia.....	24
2.1. Il ruolo dei biomarcatori cardiaci.....	37
3. Prevenzione farmacologica della tossicità da agenti antitumorali.....	41
4. Monitoraggio e management delle complicanze cardiovascolari durante la terapia antitumorale in pazienti asintomatici	47
4.1 . Monitoraggio durante trattamento con Antracicline	47
4.2 Monitoraggio durante trattamento con Farmaci anti-HER2.....	53
4.3 Monitoraggio durante trattamento con farmaci inibitori del VEGF-pathway	62
4.4 Monitoraggio durante trattamento con farmaci inibitori dei checkpoints immunitari	67

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 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 4: Commenti revisori esterni

Appendice 5: Conflitti di Interesse

Figure

Figura 1

Monitoraggio della funzione miocardica, in paziente sottoposto a trattamento antineoplastico.

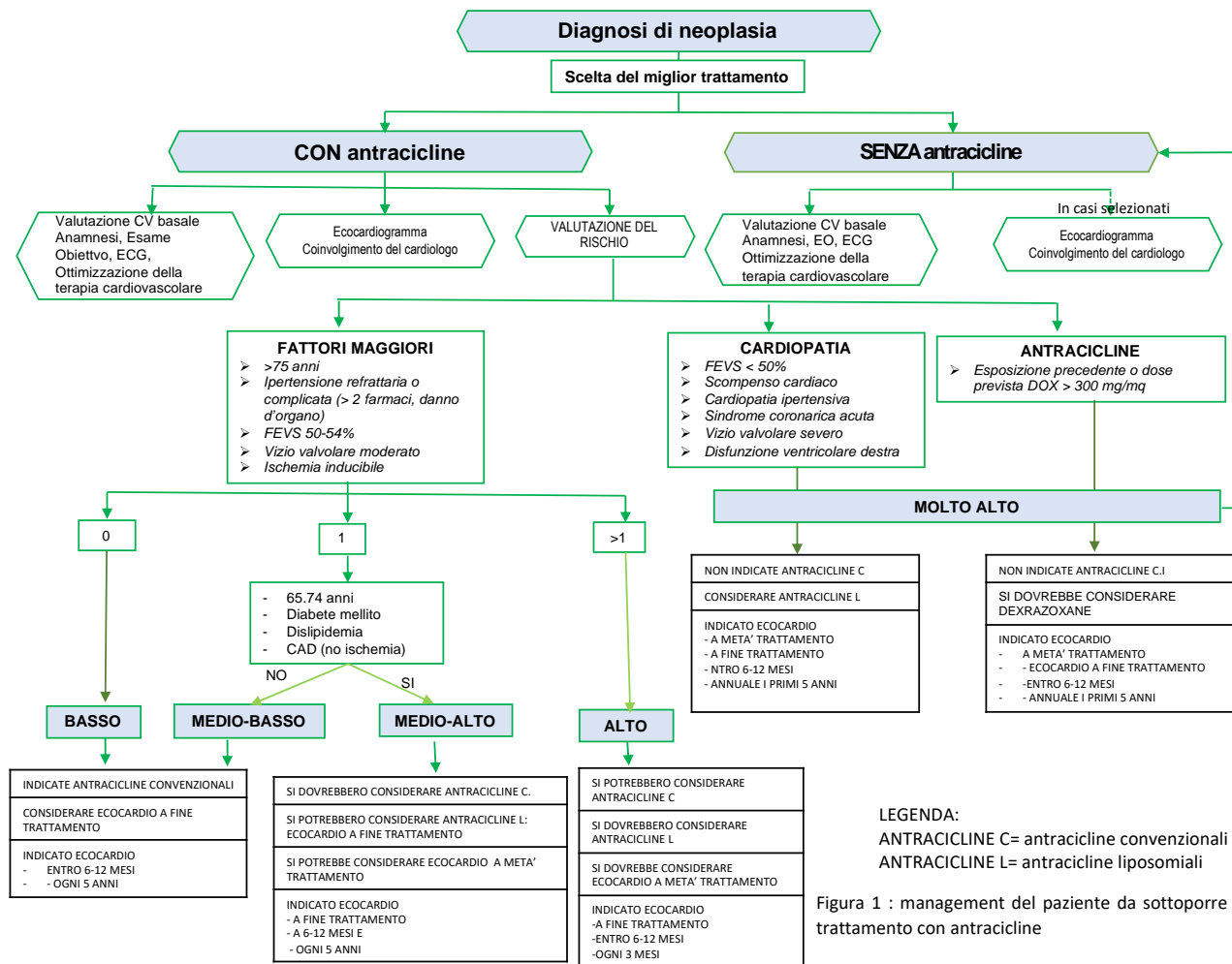


Figura 1 : management del paziente da sottoporre a trattamento con antracicline

Figura 2.

Monitoraggio della funzione miocardica e management del paziente sottoposto a trattamento con anti-HER2.

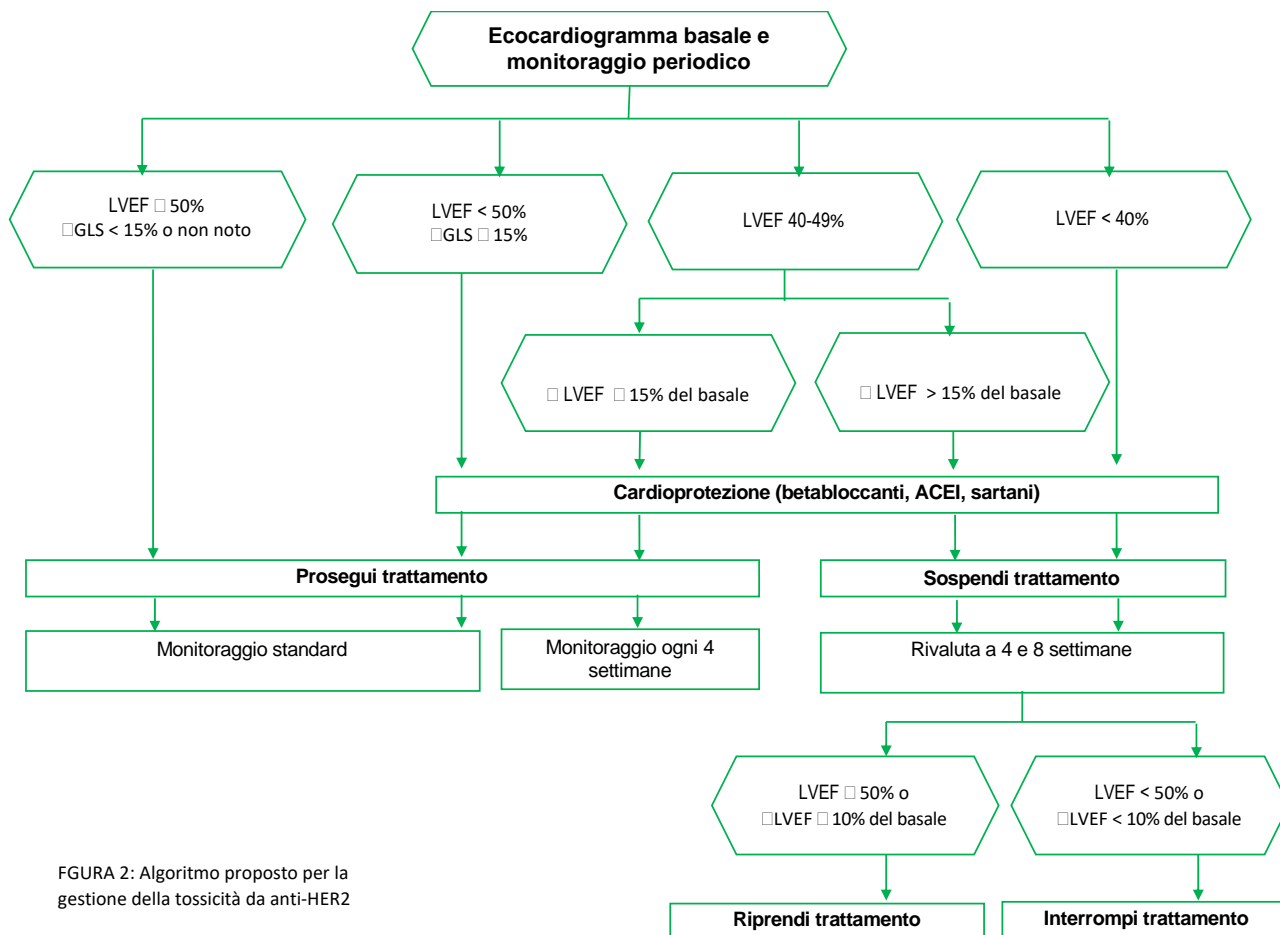


FIGURA 2: Algoritmo proposto per la gestione della tossicità da anti-HER2

1. Introduzione. Definizione e principi generali di cardioncologia

Le malattie cardiovascolari e le neoplasie causano circa i due terzi di tutti i decessi a livello mondiale e condividono spesso gli stessi fattori di rischio (1). La diagnosi precoce e il miglioramento delle terapie antitumorali fanno registrare ogni anno un sempre maggior numero di lungo-sopravvissuti dopo la diagnosi di cancro, che in Italia si stima al momento siano circa 3.400.000. Tali pazienti presentano nell'arco della loro vita una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare ed un maggior numero di eventi cardiovascolari rispetto alla popolazione generale (1), e necessitano pertanto di un monitoraggio a lungo termine. Tale esigenza interessa anche la popolazione pediatrica sopravvissuta al cancro, per la quale il rischio di complicanze cardiache rimane una delle principali cause di mortalità/morbilità anche a distanza di molti anni. L'invecchiamento della popolazione generale sta determinando un aumento di diagnosi oncologiche in pazienti fragili e con comorbidità, nei quali i bisogni di cura sia di natura fisica che psicosociale diventano più complessi e necessitano di un lavoro d'equipe multidisciplinare (1).

La CARDIO-ONCOLOGIA è una nuova disciplina volta alla prevenzione, diagnosi e trattamento delle complicanze cardiovascolari delle terapie antitumorali. Essa si fonda sulla collaborazione tra il cardiologo, l'ematologo e/o l'oncologo, e tutti gli specialisti e gli operatori sanitari che gestiscono il paziente oncologico (2). All'interno del team cardio-oncologico un ruolo di primo piano è svolto dal medico di assistenza primaria. Quest'ultimo, proprio per il rapporto di fiducia che instaura con il paziente e per la conoscenza del suo stile di vita, è il primo operatore sanitario in grado di svolgere un'attività di *counseling* appropriata e continua, rivolta alla prevenzione incentivando la partecipazione ai programmi di screening oncologici e perseguendo la correzione/controllo dei fattori di rischio. Il medico di assistenza primaria svolge un ruolo fondamentale nel garantire l'aderenza alla terapia, è il primo interlocutore in caso di complicanze o effetti collaterali delle terapie antitumorali, ed il suo coinvolgimento nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente, attraverso la valutazione di segni e sintomi, consente di rilevare una possibile recidiva o la comparsa di eventi cardiovascolari (CV) durante le fasi della malattia, ma soprattutto attuare un'efficace sorveglianza delle complicanze tardive (3).

1.1 Tipologia di tossicità cardiovascolare

Le complicanze cardiovascolari legate alla terapia antineoplastica sono svariate ed includono: disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, ipertensione polmonare, allungamento del QT (aritmie maggiori e minori), sindromi coronariche acute, valvulopatie, pericardiopatie, tromboembolismo arterioso e venoso, aumentato rischio di stroke, arteriopatia obliterante cronica periferica (3).

Il meccanismo attraverso il quale i farmaci antineoplastici inducono il danno è variabile: gli agenti chemioterapici, come ad esempio antracicline e fluorofolati, in generale esercitano un effetto citostatico con conseguente danno miocardico, tradizionalmente ritenuto irreversibile e correlato alla dose cumulativa (**danno cardiaco trattamento-correlato di tipo I**). Al contrario, gli agenti a bersaglio molecolare si associano prevalentemente ad ipertensione arteriosa, aritmie cardiache e disfunzione ventricolare, e tali eventi avversi appaiono solitamente reversibili, non sono correlati alla dose cumulativa di farmaco e non si associano ad alterazioni morfostrutturali a carico dei cardiomiociti (**danno cardiaco trattamento-correlato di tipo II**). Tale classificazione oggi non viene più considerata valida, in quanto è stato dimostrato che il danno da antracicline, se intercettato e trattato precocemente, può essere reversibile (4).

La tossicità da farmaci antineoplastici può essere distinta, a seconda del timing di insorgenza, in:

- acuta: quando si manifesta immediatamente dopo la somministrazione del farmaco
- subacuta: entro 2 settimane dal trattamento antineoplastico
- cronica a insorgenza precoce (entro un anno)
- cronica a insorgenza tardiva (oltre l'anno, mediamente dopo 7 anni dall'inizio del trattamento).

Classico esempio di tossicità acuta è la comparsa di una sindrome coronarica acuta nei pazienti trattati con fluoropirimidine [5FU e capecitabina, nei quali il rischio di ischemia miocardica acuta sintomatica e silente è aumentato (>18%) e, rispettivamente, >7-10%]. Altro esempio di tossicità acuta è l'insorgenza di aritmie minacciose per la vita (torsione di punta e successiva FV) causate dal progressivo allungamento del tratto QT (qualora quest'ultimo sia >500 ms vi è indicazione alla sospensione del trattamento). Le terapie oncologiche

che meritano attento monitoraggio sono molteplici ma, in particolare, alcune antracicline (doxorubicina), alcuni inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) (vandetanib) e il triossido di arsenico, quest'ultimo responsabile di aritmie maggiori in > 30% dei pazienti trattati.

Tipiche complicanze croniche sono la disfunzione ventricolare sinistra indotta da antracicline e il danno coronarico o pericardico indotto dalla radioterapia. Un ruolo nella genesi della tossicità cronica è svolto dai fattori di rischio tra cui anche l'età e le comorbidità (5).

1.1.2 Disfunzione ventricolare sinistra

La disfunzione ventricolare sinistra rappresenta una delle complicanze più temibili dei trattamenti antineoplastici. Si definisce cardiotossicità da trattamento con farmaci antitumorali un decremento della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FE) del 10% al di sotto del valore di normalità. Non vi è uniformità tra le diverse società scientifiche circa la definizione del *cut-off* di “normalità” che viene fissato al 50% nel *position paper* della Società Europea di cardiologia (ESC) e al 53% nel documento congiunto della Associazione Americana di ecocardiografia e dell'Associazione Europea di *imaging* cardiovascolare (ASE/EACVI) (2,6).

Il decremento della FE deve essere confermato in controlli successivi a distanza di 2-3 settimane dopo il primo riscontro (valutazione baseline al tempo zero), attraverso metodiche di *cardio-imaging* (ecocardiogramma, RMN ecc.) eseguite preferibilmente dallo stesso operatore ed utilizzando la medesima apparecchiatura, in modo da aumentare la riproducibilità del risultato e ridurre al minimo la variabilità. Sebbene la FE costituisca un parametro con elevato valore prognostico, non è in grado di rilevare precocemente il danno miocardico da farmaci antineoplastici. Il *Global Longitudinal Strain* (GLS) è un parametro ecocardiografico che rileva la deformazione delle fibre miocardiche sul piano longitudinale, intercettando alterazioni a carico delle fibre subendocardiche che si verificano precocemente, quando ancora la frazione di eiezione non è modificata. Il valore normale di GLS è $-20\% \pm 2\%$. Una riduzione del GLS al di sotto del 18% in termini assoluti o > del 15% rispetto al valore basale è fortemente suggestiva di “danno miocardico”. Può essere utile misurare il GLS in basale e durante il monitoraggio, possibilmente utilizzando sempre lo stesso ecocardiografo al fine di evitare variabilità inter-vendor, in pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici potenzialmente cardiotossici nel contesto dell'ecocardiogramma per identificare soggetti ad

alto rischio di sviluppare cardiotossicità, tuttavia il riscontro di una riduzione del GLS non rappresenta un criterio sufficiente all'interruzione del trattamento antineoplastico (6-7). Un altro parametro che può essere misurato in basale e prima di ogni ciclo di antracicline è la troponina (I o T). Anche questo marker, se subisce un incremento nel corso del trattamento, identifica soggetti a più alto rischio di sviluppare disfunzione ventricolare sinistra, che possono giovare di un trattamento cardioprotettivo con ace-inibitori o beta-bloccanti. Al contrario se si mantiene persistentemente normale individua soggetti a basso rischio (8). La misurazione del BNP può essere presa in considerazione prima di e durante il trattamento antineoplastico, nei pazienti a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca per valutare segni di stress emodinamico, per valutare la necessità di controlli ecocardiografici più ravvicinati e guidare l'inizio/implantazione di terapia cardioprotettiva (9).

1.2 Fattori di rischio

Il rischio di sviluppare cardiotossicità non è analogo per tutti i pazienti, ma dipende da fattori correlati al trattamento antineoplastico (tipo e dose di farmaco utilizzato, precedente esposizione a trattamenti chemio- o radioterapici) e da fattori correlati al paziente, come la presenza di fattori di rischio cardiovascolari (FRCV) (età, fumo, consumo di alcolici, ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, disfunzione renale) o malattie cardiovascolari preesistenti (funzione cardiaca compromessa, malattia coronarica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie, aritmie che necessitano di trattamento). L'ESC classifica il rischio cardiovascolare dei pazienti in 4 classi (rischio Basso, Moderato, Alto e Molto Alto) (Tabella 1) sulla base della presenza/assenza di cardiopatia, di malattie a forte impatto sul sistema CV (ad es. il diabete) o di un punteggio di rischio (SCORE) derivato dalla presenza di FRCV facilmente estrapolabili in sede di visita medica o con i comuni esami di laboratorio (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>)(10).

Tabella 1. Classi di rischio secondo le linee guida sulla Prevenzione Cardiovascolare della Società Europea di Cardiologia.

Classi di rischio cardiovascolare	
MOLTO ALTO	Malattia cardiovascolare documentata clinicamente o da inequivocabili reperti ai test di <i>imaging</i> . <ul style="list-style-type: none"> Documentazione clinica: pregresso IM, SCA, rivascolarizzazione coronarica o in altri distretti arteriosi, ictus o TIA, aneurisma dell'aorta, arteriopatia periferica. Documentazione all'<i>imaging</i>: presenza di significative placche aterosclerotiche coronariche o nei distretti carotidei; NON include alcuni aspetti quali l'aumento dello spessore medio-intimale carotideo
	DM con danno d'organo (es. proteinuria) o con altri fattori di rischio maggiori come il fumo, marcata ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa non controllata
	Disfunzione renale severa (eGFR<30 mL/min/1,73 mq)
	SCORE > 10%
ALTO	Singolo fattore di rischio molto elevato: colesterolemia >8 mmol/L (>310 mg/dL) (ipercolesterolemia familiare), PA ≥180/110 mmHg
	La maggior parte dei pazienti con DM (fatta eccezione per i giovani pazienti con DM di tipo 1 senza altri fattori di rischio maggiori, da considerare soggetti a rischio basso o moderato)
	Disfunzione renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 mq)
	SCORE ≥5% e <10%
MODERATO	SCORE ≥1% e <5% (La maggior parte dei pazienti di mezza età appartengono a questa categoria)
BASSO	SCORE <1%
CKD = Malattia renale cronica; DM = Diabete mellito; GFR = Filtrato glomerulare; IM: Infarto Miocardico; PA: Pressione Arteriosa; SCA: Sindrome Coronarica Acuta; TIA: <i>Transient Ischemic Attack</i>	

In assenza di dati provenienti da studi dedicati, anche in ambito cardio-oncologico, valgono le raccomandazioni proposte dalle Società scientifiche sugli obiettivi del trattamento volto al raggiungimento del controllo “ottimale” dei fattori di rischio (10).

Oltre alla valutazione del rischio metabolico rilevabile attraverso lo SCORE, per stratificare il rischio di sviluppare cardiotossicità in seguito ad un trattamento antineoplastico, va tenuto in considerazione il rischio conferito dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, di concomitanti cardiopatie come cardiopatia ischemica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie e scompenso cardiaco, la precedente esposizione a trattamenti antineoplastici, il tipo di trattamento oncologico programmato nonché la dose cumulativa prevista. Un recente documento congiunto dell' European Heart Failure Association, European Association of Cardiovascular Imaging e del Cardio-Oncology Council dell'ESC, consiglia di stratificare il

rischio di tossicità cardiovascolare in base a caratteristiche proprie del paziente e caratteristiche correlate al trattamento antineoplastico pianificato, in basso, intermedio ed elevato (Tabella 2).

Tabella 2. Valutazione del rischio di sviluppare cardiotossicità.
(modificata da Čelutkienė J) (11)

Fattori correlati al trattamento antineoplastico	Fattori correlati al paziente
Basso rischio: Basse dosi di antracicline (es. doxorubicina <200 mg/m ² , epirubicina <300 mg/m ²), formulazioni liposomiali Trastuzumab senza antracicline	Età >18 e <50 anni
Rischio intermedio: Dosi moderate di antracicline (doxorubicina 200–400mg/m ² and epirubicina 300–600 mg/m ²) Antracicline seguite da trastuzumab Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF Inibitori delle tirosin-kinasi anti Bcr-Abl di seconda e terza generazione Inibitori del proteosoma Immunocheckpoint inibitori in combinazione	Età compresa tra 50–64 anni 1–2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, insulino resistenza, fumo
Rischio elevato : Utilizzo simultaneo di antracicline e trastuzumab Alte dosi di antracicline (doxorubicina ≥400 mg/m ² o epirubicina ≥600 mg/m ²) Dosi modeste di antracicline più radioterapia del torace sinistro Elevati valori di troponina post-antracicline e prima della terapia anti-HER2 Alte dosi di radioterapia ≥30 Gy coinvolgente la regione cardiaca Trattamento con Inibitori delle tirosin-kinasi anti-VEGF dopo precedente terapia con antracicline	Età ≥65 anni >2 fattori di rischio cardiovascolare tra cui ipertensione, dislipidemia, obesità, fumo, diabete Patologia cardiaca concomitante: cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica, cardiomiopatia, valvulopatia severa, scompenso cardiaco Frazione di eiezione ridotta o ai limiti inferiori 50–54%) prima del trattamento Precedente trattamento antineoplastico

Secondo le linee guida dell’American Society of Clinical Oncology (ASCO) sono ritenuti ad alto rischio di cardiotossicità e pertanto dovrebbero essere sottoposti a valutazione approfondita presso ambulatorio cardioncologico:

1. pazienti trattati con alte dosi di antracicline (es, doxorubicina ≥250 mg/m², epirubicina ≥ 600 mg/m²)
2. pazienti con tumore della mammella sinistra trattati con alte dosi di radioterapia (RT ≥30 Gy) nel caso in cui il cuore si trovi nel campo di irradiazione
3. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m², epirubicina <600 mg/m²) in combinazione con basse dosi di RT (<30 Gy) qualora il cuore sia nel campo di irradiazione

4. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m², epirubicina <600 mg/m²) seguite da trastuzumab (terapia sequenziale)
5. pazienti trattati con basse dosi di antracicline (es, doxorubicina <250 mg/m², epirubicina <600 mg/m²) o con solo trastuzumab, in presenza di uno dei seguenti fattori:
 - due FRCV tra fumo, ipertensione, obesità, diabete, dislipidemia, obesità.
 - età >60 anni.
 - funzione cardiaca compromessa es. FE ai limiti inferiori della norma [50%-55%], storia di infarto del miocardio, valvulopatie di grado almeno moderato (12).
 - è auspicabile che nella lettera di dimissione dei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici vengano esplicitate tutte le informazioni necessarie per la corretta attribuzione del rischio di sviluppare cardiotossicità.

1.3 Terapie antitumorali

Sono di seguito riportate le terapie antineoplastiche di maggiore utilizzo nella pratica clinica:

- a) ANTRACICLINE:** sono tra i più potenti farmaci chemioterapici, efficaci nel trattamento di svariati tumori solidi ed ematologici. Tuttavia, il loro impiego risulta limitato dai possibili effetti collaterali ed in particolare dalla possibilità di causare disfunzione ventricolare. Il danno da antracicline dipende dalla dose di farmaco somministrato e dalle condizioni funzionali e strutturali del cuore al momento del trattamento. La maggiore suscettibilità alla cardiotossicità da antracicline si ha quando è già presente una disfunzione del ventricolo sinistro, e precisamente tanto più è diminuita la FE, tanto maggiore è il rischio. Il danno da antracicline è tradizionalmente considerato irreversibile, tuttavia una diagnosi precoce e una cardioprotezione tempestiva con farmaci utili per il trattamento dello scompenso cardiaco come ace-inibitori e beta-bloccanti hanno dimostrato di poterlo rendere reversibile. Altre strategie per limitare il rischio di cardiotossicità consistono nella riduzione della dose cumulativa di farmaco somministrato, nell'infusione lenta di antracicline, nell'utilizzo di antracicline liposomiali e nell'impiego

del dexrazoxano, un agente chelante del ferro, che può diminuire la formazione di radicali liberi dell'ossigeno attraverso la prevenzione della formazione di complessi antracicline-ferro e inibire la formazione del complesso di clivaggio Top2B-DNA che compromette la riparazione del DNA, attualmente indicato solo nel carcinoma mammario metastatico in donne già esposte in precedenza a elevate dosi di antracicline. Qualora il paziente presenti un rischio cardiovascolare molto elevato va valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio del trattamento e, se disponibile, utilizzato un farmaco alternativo (13-14). In corso di trattamento con antracicline è consigliato un monitoraggio della funzione miocardica, in genere mediante ecocardiografia, con follow-up più o meno stretti a seconda del rischio del paziente (**Figura 1**) (2,5,10).

b) FARMACI ANTI-HER 2 La classe di farmaci anti-HER2 è costituita da anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab), anticorpi monoclonali coniugati ad agente chemioterapico (trastuzumab-emtansine) ed inibitori tirosinocinasi (lapatinib, neratinib). La tossicità cardiovascolare da farmaci anti-HER2 consiste principalmente nella disfunzione ventricolare sinistra. Trastuzumab può causare cardiotossicità di qualsiasi grado nel 3-7% dei pazienti quando somministrato come agente singolo e nel 13% dei pazienti quando somministrato in combinazione con taxani; l'incidenza di cardiotossicità aumenta fino al 27% quanto trastuzumab è somministrato in concomitanza a regimi chemioterapici contenenti antracicline, per cui questa associazione è generalmente evitata nella pratica clinica. La cardiotossicità da trastuzumab può essere severa (definita come scompenso cardiaco congestizio, aritmie, infarto miocardico acuto, riduzione della FE $\leq 40\%$ o altre tossicità cardiache di grado 3 e 4 secondo NCI-CTCAE) in circa il 3% dei pazienti trattati, più frequentemente se i pazienti hanno ricevuto anche antracicline. Si tratta comunque di una tossicità reversibile in circa l'80% dei casi. Considerata l'incidenza di cardiotossicità da trastuzumab, per i pazienti trattati con tale farmaco sono indicati una valutazione basale ed un monitoraggio periodico della FE, personalizzato in base al rischio del paziente (ogni 4 cicli nel paziente a basso rischio, ogni 3 cicli da ridurre ad ogni 4 cicli dopo i primi 4 mesi se FE stabile nel paziente a rischio intermedio, ogni 2 cicli da ridurre a 3 se dopo i primi 3 mesi

FE stabile nel paziente a rischio elevato) (11). La figura 2 mostra lo schema suggerito per il *management* dei pazienti trattati con trastuzumab (modificata da AIOM Cardio-oncologia 2019).

c) FLUOROPIRIMIDINE: Le fluoropirimidine, 5-fluorouracile (5-FU), capecitabina e trifluridina (in combinazione con tipiracile), costituiscono la pietra angolare di diversi regimi chemioterapici e il 5-FU è il terzo chemioterapico più impiegato nel trattamento dei tumori solidi, in particolare quelli a sede testa-collo e gastrointestinali. La cardiotossicità da 5-FU rappresenta la seconda forma più comune di cardiotossicità dopo quella indotta da antracicline. Gli studi disponibili in letteratura hanno mostrato una estrema variabilità nell'incidenza della cardiotossicità per una serie di motivazioni che comprendono l'adozione di differenti criteri di valutazione della tossicità, i diversi regimi di somministrazione impiegati e la tipologia degli studi clinici. La terapia con trifluridina/tipiracile non sembra invece significativamente associata ad eventi cardiaci.

I fattori di rischio per sviluppare cardiotossicità da fluoropirimidine sono: età >55 anni, malattia renale preesistente (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), ipertensione, dislipidemia, fumo, storia di cardiopatia ischemica.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi la cardiotossicità si manifesta in pazienti che non presentano malattie cardiovascolari preesistenti. L'incidenza di tossicità è correlata alla durata di somministrazione: 8,5% per il regime FOLFOX (che utilizza 5-FU in bolo e in infusione di 24 ore), verso 3% per i regimi con il solo bolo, mentre per la capecitabina è pari al 3-9%. Una relazione tra la dose somministrata di 5-FU e cardiotossicità non è stata dimostrata.

Questi farmaci possono causare principalmente ischemia miocardica acuta, talora provocata da eventi aterotrombotici coronarici, ma più frequentemente in presenza di coronarie indenni, verosimilmente per un meccanismo di danno endoteliale e vasospasmo (2-3).

d) INIBITORI VEGF E TKI: tali farmaci sono noti per essere causa di trend ipertensivo, specialmente all'inizio della terapia. Prima di iniziare il trattamento è consigliabile ottenere un ottimale controllo dei valori pressori e nelle prime otto settimane di trattamento è suggerito un monitoraggio settimanale della

PA con controllo pressorio prima di ogni infusione o ciclo. Una sospensione di questa classe di farmaci si rende indispensabile solo in presenza di reiterate crisi ipertensive oppure ipertensione arteriosa non controllata nonostante OMT (terapia medica ottimizzata). Più raramente possono determinare eventi trombotici sia a livello vascolare periferico sia coronarico (vedi sezione dedicata) (2-3).

e) IMMUNO-CHECKPOINT INIBITORI

I pazienti trattati con immunocheckpoint inibitori (ICI) possono sviluppare eventi avversi cardiovascolari. L'evento avverso cardiovascolare più frequentemente osservato è la miocardite, ma sono stati descritti anche casi di pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, aritmie ed anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, arresto cardiaco, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco e vasculite. Recenti studi retrospettivi hanno riportato una incidenza di miocardite di 1,14% nei pazienti trattati con ICI, con una incidenza minore nei pazienti trattati con anti-PD1/anti-PDL1 come agente singolo (0,5%), ed una incidenza maggiore nei pazienti trattati con combinazioni di agenti anti-PD1/PDL1 e anti-CTLA-4 (2,4%). La terapia di combinazione sembra dunque rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di miocardite. Gli eventi avversi cardiovascolari si presentano in genere precocemente nel corso del trattamento: si possono manifestare già dopo la prima infusione e nella maggior parte dei casi si verificano entro i primi 3-4 cicli di terapia, sebbene siano stati descritti eventi anche più tardivi. La tossicità cardiovascolare è gravata da un elevato tasso di mortalità. Tra i casi di miocardite da ICI riportati nel database internazionale VigiBase dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, infatti, la mortalità è risultata circa del 40% (15). Si rimanda ad un'apposita sezione per il *management* dei pazienti trattati con ICI per una trattazione più approfondita.

Bibliografia

1. Aboumsallem JP, Moslehi J, de Boer RA. Reverse Cardio-Oncology: Cancer Development in Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e013754.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42.
3. Russo A, Novo G, Lancellotti P, (editor)s. *Cardiovascular complications of cancer therapy*, Springer Nature 2018.
4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-8.
5. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):155-66.
6. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(9):911-39.
7. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5:596-603.
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
9. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1966-83.
10. Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
11. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancerpatients receiving cardiotoxic therapies:a position statement on behalf of the HeartFailure Association (HFA), the EuropeanAssociation of Cardiovascular Imaging(EACVI) and the Cardio-Oncology Council ofthe European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-24.
12. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.
13. Smith LA, Cornelius V, Plummer C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
14. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):938-45.
15. Varicchi G, Marone G, Mercurio V, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiac toxicity: An emerging issue. *Curr Med Chem.* 2018;25(11):1327-39.

2. Definizione del rischio e Screening pre-terapia

Le complicanze cardiovascolari possono compromettere la prosecuzione della cura oncologica determinando grave disabilità o perfino la morte dei pazienti. Un ulteriore aspetto oggi non più trascurabile è dato dal fatto che il danno cardiovascolare (CV) può manifestarsi anche a distanza di tempo dalla conclusione della terapia ed il paziente lungo vivente al proprio tumore che sviluppa un danno CV ha una prognosi peggiore rispetto a pazienti con la sola neoplasia o a pazienti cardiopatici senza neoplasia (1).

Un momento fondamentale, da questo punto di vista, è l'inizio della terapia, soprattutto se è previsto un trattamento con agenti dagli effetti potenzialmente cardiotossici. Lo screening basale dei fattori di rischio CV e la valutazione di un'eventuale cardiopatia preesistente prima del trattamento consentono di identificare i soggetti a maggior rischio di cardiotossicità e di approntare la più appropriata strategia di monitoraggio e trattamento per ridurre lo sviluppo di complicanze CV correlate con la terapia oncologica (2-6). Lo screening CV basale è fortemente consigliato dai documenti di consenso delle società scientifiche nazionali ed internazionali (7-9).

Nell'ambito della pratica cardiologica è ben noto il concetto di fattore rischio, così come la consapevolezza che nello stesso paziente possono essere presenti fattori di rischio plurimi dal reciproco effetto sinergico. Da tempo sono stati elaborati sistemi di punteggio che consentono di categorizzare i pazienti in classi di rischio crescente per eventi CV futuri che permettono di approntare appropriati programmi di gestione (10-13). In questa prospettiva è molto utile il modello elaborato dalla European Society of Cardiology che classifica i pazienti in 4 classi di rischio CV crescenti (Basso, Moderato, Alto e Molto Alto) (Tabella 3) sulla base della presenza/assenza di cardiopatia, di malattie a forte impatto sul sistema CV (ad es. il diabete) o di un punteggio di rischio (SCORE) derivato dalla presenza di fattori di rischio CV facilmente estrapolabili in sede di visita medica o con i comuni esami di laboratorio. Il sistema di punteggio di rischio CV può essere utile in ambito cardio-oncologico perché la stima della classe di rischio permette di pianificare il programma terapeutico, il percorso e l'intensità di cura ed il monitoraggio del paziente. Consente inoltre di stimare gli effetti degli interventi terapeutici in corso di follow up. Le evidenze attualmente disponibili, derivati da registri retrospettivi, indicano che tale approccio è fattibile e clinicamente valido. Ad esempio Armenian (1),

in una coorte di 36.232 pazienti adulti di età >40 anni affetti da diversi tipi cancro e lungo viventi per più di 2 anni dal trattamento, ha riscontrato un aumento significativo di eventi CV durante il follow-up nei soggetti in cui erano presenti due o più fattori di rischio CV (fumo, obesità, ipertensione, diabete, dislipidemia) con conseguente significativa riduzione della sopravvivenza, rispetto ai pazienti che non sviluppavano eventi CV, in un orizzonte temporale di 8 anni. In ambito cardioncologico, per delineare il profilo di rischio di cardiotoxicità si devono testare/incrociare le caratteristiche del paziente con i dati del trattamento oncologico, e questo approccio è quanto proposto dagli esperti del Gruppo di lavoro sulla Cardio-oncologia della Società Europea di Cardiologia che, in collaborazione con la Società internazionale di Cardio-oncologia, ha elaborato delle raccomandazioni per delineare il profilo basale del paziente a rischio considerevole (medio, alto e molto alto) di eventi CV e candidato a terapie potenzialmente cardiotoxiche (antracicline, agenti anti-HER2, inibitori del VEGF e TKI, inibitori di *RAF/MEK*, terapia di deprivazione androgenica, terapia con inibitori del checkpoint immunitario, inibitori del proteasoma, inibitori della chinasi multi-target *BCR-ABL*) (9).

Quesito 1: *Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico, è indicata la valutazione cardiologica basale che includa ECG?*

Per identificare gli studi che hanno stabilito la necessità della valutazione cardiologica basale che includa l'elettrocardiogramma (ECG) in pazienti affetti da tumori solidi candidati a trattamento antineoplastico è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 2.193 record dopo eliminazione dei risultati. Sono stati esclusi da pdf 141 records: revisioni narrative della letteratura, case reports, studi di fase I, abstracts non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 3 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico. Tuttavia, si deve rimarcare che in ciascuno di essi sono stati posti criteri di selezione dei pazienti improntati sul rischio “a priori” di cardiotoxicità o per le caratteristiche dei pazienti e/o per la tipologia del trattamento. La valutazione specialistica e l'esecuzione di eventuali accertamenti cardiologici ha lo scopo principale di agevolare la cura del tumore e non deve ritardare l'inizio del programma terapeutico oncologico dilazionando i tempi della terapia, né di imporre oneri superflui di tipo economico o organizzativo che possano creare condizioni di non equa realizzazione della cura (14-15).

I risultati del registro prospettico multicentrico CARDIOTOX (16), effettuato in 7 centri con team cardioncologico, che ha valutato 865 pazienti (età $54,7 \pm 13,9$; 16,3% uomini), selezionati in base all'età,

pregressa cardiopatia, fattori di rischio CV, pregressa neoplasia, frazione d'eiezione basale > 50%, e candidati a chemioterapia potenzialmente cardiotossica (Tabella 3), evidenziano che l'utilizzo combinato di biomarcatori di danno cardiaco, ECG ed ecocardiogramma ha permesso di identificare al basale una cardiotossicità lieve (biomarcatori e/o parametri ecocardiografici alterati ma con frazione d'eiezione \geq 50%) nel 37,5% dei casi e di modulare di conseguenza la terapia cardioprotettiva in accordo con le linee guida cardiologiche. Al follow up mediano di 24 mesi solo il 3,1% dei casi presentava cardiotossicità severa (scompenso cardiaco sintomatico o frazione d'eiezione \leq 40%).

Tabella 3. I farmaci considerati potenzialmente cardiotossici nel Registro CARDIOTOX per incidenza di effetti cardiotossici > 2% riportati in letteratura (16).

Agenti Alchilanti	bendamustina, busulfan, carmustina, ciclofosfamide, clofosfamide, cisplatino, ifosfamide, mitomocina c, thiotepa
Agenti Antimicrotubuli	docetaxel, paclitaxel
Alcaloidi della Vinca	vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina
Anticorpi Monoclonali	alemtuzumab, bevacizumab, catumaxomab, cetuximab, gemtuzumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab
Antimetaboliti	capecitabina, citarabina, clofarabina, fluorouracile, gemcitabina
Antracicline	aclarubicin, doxorubicina (adriamicina), daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrone, pirarubicina, valrubicina, zorubicina
Inibitori dell'Angiogenesi	Lenalidomide
Interleuchine	Aldesleukin
Inibitori della tirosina chinasi	dasatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinibanib, axitinib, lapatinib, erlotinib, gefitinib, temsirolimus
Altri agenti antineoplastici	anagrelide, bleomicina, bortezomib, estramustina, etoposide, irinotecan, mitotane, arsenico triossido

L'importanza della stretta collaborazione tra cardiologo ed oncologo emerge soprattutto in particolari contesti, uno dei quali è rappresentato dall'uso di nuovi farmaci dal potenziale effetto cardiotossico. Seferina 2016 (17), in uno studio multicentrico di serie di casi di tipo retrospettivo condotto in 5 ospedali su tutti le pazienti con carcinoma mammario in stadio I-III diagnosticato nei primi anni dopo l'introduzione della terapia 'adiuvante con trastuzumab (2005-2007), hanno studiato l'incidenza della cardiotossicità utilizzando gli *endpoints* cardiaci simili a quelli dello studio *Herceptin Adjuvant* (HERA). Delle 269 pazienti con tumore HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante 230 (85,5%) sono state trattate anche con trastuzumab. Venti delle 230 pazienti (8,7%) hanno presentato sintomi compatibili con cardiotossicità che ha portato alla definitiva interruzione del trattamento con trastuzumab e solo in 15 (6,5%) di esse l'ecocardiogramma ha documentato un calo significativo della frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FE) definito come la

perdita, rispetto al basale, di almeno 10 punti percentuali al di sotto del 50%. La diagnosi di cardiotoxicità, infatti, nel singolo paziente, può non essere agevole per l'aspecificità dei sintomi, per il decorso silente o per la presenza di comorbidità. La collaborazione tra oncologo e cardiologo è particolarmente utile anche in tale contesto perché di solito si tratta di pazienti "complessi" poco rappresentati negli studi randomizzati e controllati (RCT) che pongono di solito dei criteri di selezione nell'arruolamento. Il problema della trasferibilità dei risultati nei pazienti della vita reale e scarsamente rappresentati dagli RCT può essere rilevante in una società dal progressivo invecchiamento. Tarantini 2012 (18) analizzando retrospettivamente i dati di una serie di casi multicentrica di 499 donne in trattamento adiuvante con trastuzumab della vita reale, hanno riscontrato che oltre un terzo delle pazienti presentava età avanzata, uno dei più comuni criteri d'esclusione dagli RCT. Queste pazienti esibivano frequentemente comorbidità e/o elementi di alto rischio CV, rispetto alle pazienti più giovani, sviluppando più spesso cardiotoxicità durante il trattamento e di conseguenza determinando la sospensione della terapia. Tuttavia, anche in tale gruppo, attraverso il monitoraggio e la modulazione della terapia cardiologica, non sono state riscontrate differenze sostanziali nella percentuale delle pazienti che hanno ripreso e completato la cura con trastuzumab nonostante il significativo maggior numero di casi con scompenso cardiaco clinicamente manifesto.

Per quanto riguarda l'ECG, esame poco costoso, di facile esecuzione ed innocuo per il paziente, esso è parte integrante ed indispensabile nella valutazione cardiologica e non esistono studi specificamente dedicati alla risposta del quesito. La valutazione basale ed il monitoraggio durante la terapia del tracciato elettrocardiografico è ritenuta indispensabile nei pazienti candidati a chemioterapia con farmaci che determinano modifiche del QT poiché un suo allungamento predispone alle aritmie cardiache e ad eventi fatali per morte aritmica. L'ECG è anche necessario nel caso di utilizzo di farmaci che possono indurre altre aritmie come gli inibitori dell'angiogenesi (lenalidomide, talidomide, etc.) oppure ischemia miocardica (come gli antimetaboliti, i derivati del platino, gli inibitori del fattore di crescita endoteliale e gli inibitori del checkpoint immunitario). Un tracciato elettrocardiografico basale, infine, può essere utile per valutare il possibile danno d'organo cardiaco che insorga nel follow-up nei pazienti sottoposti ad un trattamento che possa peggiorare il rischio cardiovascolare indicendo o aggravando l'ipertensione, quali gli inibitori del fattore di crescita endoteliale, l'abiraterone ed enzalutamide o gli analoghi del GhRH che possono portare alla sindrome metabolica.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate alcune limitazioni in termini di rischio di bias (studi relativi a serie di casi senza braccio di controllo) e diretta applicabilità dei risultati (*indirectness*) legata al tipo di popolazione, poiché quella inclusa negli studi è ultra-selezionata in termini di co-morbilità e limite di età, risultando difficilmente sovrapponibile alla popolazione Real World. Inoltre, la maggior parte degli studi citati è basata su pazienti affette da tumore mammario in trattamento con trastuzumab adiuvante e non altre terapie oncologiche.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, le evidenze disponibili suggeriscono che nell'attuale contesto di prolungamento della sopravvivenza determinata dall'utilizzo, spesso combinato, di farmaci dal potenziale effetto cardiotossico in pazienti sempre più anziani e con crescente peso delle comorbilità, la valutazione cardiologica basale con ECG debba essere considerata elemento qualificante e per particolari ambiti (ad esempio pazienti con pregressa malattia cardiaca o ad alto rischio CV) indispensabile. Il rapporto rischio/beneficio è grandemente a favore del beneficio in quanto l'ECG è un esame non invasivo, innocuo, poco costoso e fa parte della comune pratica clinica anche in vista del futuro follow up dei pazienti.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico, la valutazione cardiologica basale che includa ECG dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, soprattutto nei pazienti con cardiopatia pregressa e/o fattori di rischio cardiovascolare e candidati a trattamenti potenzialmente cardiotossici (16-18).	Forte a favore
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. Tarantini, Dr. Gori		

Bibliografia

1. Armenian SH, Xu L, Ky B, et Al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: A community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1122-30.
2. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et Al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1720-9.
3. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et Al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981-8.
4. Khan AA, Ashraf A, Singh R, et Al. Incidence, time of occurrence and response to heart failure therapy in patients with anthracycline cardiotoxicity. *Intern Med J.* 2017;47(1):104-9.
5. Ohtani K, Fujino T, Ide T, et Al. Recovery from left ventricular dysfunction was associated with the early introduction of heart failure medical treatment in cancer patients with anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clin Res Cardiol.* 2019;108(6):600-11.
6. Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, et Al. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail.* 2013;19(9):629-34.

7. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et Al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017;18(1):14-66.
8. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et Al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90.
9. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et Al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60.
10. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(12):1169-77.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *Eur Heart J*. 2016;29(1):2315-81.
12. Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt A):2886.
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099.
14. Asteggiano R, Aboyans V, Lee G, et al. Cardiology care delivered to cancer patients: The results of a questionnaire survey by the Council for Cardio Oncology and Council for Cardiology Practice of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(2):205-6;
15. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J*. 2019;40(22):1756-63.
16. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, et Al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720-9.
17. Seferina SC, de Boer M, Derksen MW, et Al. Cardiotoxicity and cardiac monitoring during adjuvant trastuzumab in daily dutch practice: A study of the southeast netherlands breast cancer consortium. *Oncologist* 2016;21(5):555-62.
18. Tarantini L, Gori S, Faggiano P, et Al. Adjuvant trastuzumab cardiotoxicity in patients over 60 years of age with early breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3058-63.

Quesito 2: Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico con antracicline e/o farmaci anti-HER2, è indicata la valutazione basale della FE?

Per identificare gli studi che hanno valutato la necessità di effettuare la valutazione basale della FE nei pazienti che devono intraprendere trattamento antineoplastico con antracicline e/o farmaci anti-HER2 è stata eseguita una ricerca bibliografia che ha identificato complessivamente 7.684 record dopo eliminazione dei duplicati. Sono stati esclusi da pdf 356 record: file duplicati, revisioni narrative della letteratura, *case reports*, studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes* di interesse.

Alla luce della forte raccomandazione sulla valutazione basale della FE espressa in alcune linee guida e documenti di consenso nazionali e internazionali (1-3), questi sono stati considerati di interesse specifico per il quesito clinico perché utili per la pratica clinica corrente, soprattutto per le antracicline, essendo già prevista nella scheda tecnica dei farmaci la valutazione basale della FE nel caso degli anti-HER2.

Cardinale 2015 (4) su un campione di 2.625 pazienti consecutivi (età media, 50 ± 13 anni) candidati a terapia con antracicline ed inviati dagli oncologi a valutazione cardiologica per vari tipo di tumori (74%

donne; 51% carcinoma mammario e 28% linfoma non-Hodgkin), hanno eseguito un'ecocardiogramma con valutazione della LVEF basale che è stato ripetuto successivamente ogni 3 mesi durante la chemioterapia, entro 1 mese dalla fine del trattamento, ogni 3 mesi durante il primo anno e ogni 6 mesi durante i 4 anni successivi. La cardiotossicità si è verificata in 226 (9%) pazienti con un tempo d'insorgenza mediano dalla valutazione basale di 3,5 mesi (*range* interquartile: 3-6 mesi) ed in 221 pazienti (98% dei casi di cardiotossicità) entro il primo anno; 185 (82%) dei pazienti con cardiotossicità hanno risposto favorevolmente alla terapia con ACE-i e betabloccanti con un tempo medio di recupero pari a 8 ± 5 mesi. Dei 226 pazienti 25 (11%) hanno avuto con recupero completo della FE e 160 (71%) un recupero parziale. Tale studio indica, pertanto, che nel contesto della pratica clinica corrente la cardiotossicità da antracicline non è rara (1 paziente su 10), nella maggioranza dei casi è precoce e risente favorevolmente della attuale terapia farmacologica anti-scompenso cardiaco. La valutazione basale della FE e il successivo stretto monitoraggio consentono una appropriata gestione del paziente candidato a terapia con antracicline soprattutto se sono previste alte dosi, nelle donne e nel paziente anziano. Risultati analoghi sono riportati da Wang 2015 (5) sulla serie retrospettiva di 2.285 pazienti del *Massachusetts General Hospital* candidati a terapia con antracicline che avevano eseguito la valutazione ecocardiografica basale della FE. La finalità dello studio era la verifica di eventi clinici molto rilevanti, i casi di scompenso o morte cardiovascolare (MACE = *Major Adverse Cardiovascular Events*) avvenuti in seguito alla chemioterapia con antracicline. Nel periodo considerato si sono verificati 124 MACE (2,4%); l'ecocardiogramma basale ha offerto informazioni molto utili e significative nella identificazione dei pazienti a rischio e tra queste il valore della FE, soprattutto se con valori borderline (55-55%) o a dimensioni cavitare del ventricolo sinistro aumentate. La valutazione basale della FE prima della somministrazione della chemioterapia con antracicline è importante se sono previste alte dosi di antracicline o se il paziente presenta consistente rischio CV perché punto di riferimento per comprendere meglio la dinamica dello sviluppo della eventuale cardiotossicità subacuta o tardiva. Nel *French Adjuvant Study Group* sull'uso del protocollo FEC con differenti dosaggi di epirubicina, Boneterre (6) riporta i dati relativi a 150 donne con carcinoma mammario N+ che avevano eseguito determinazione della FE al basale ed erano poi state seguite nel follow up. Le pazienti che avevano sviluppato un danno cardiaco (scompenso cardiaco clinicamente manifesto nel 2,4% e disfunzione sistolica ventricolare asintomatica nel 21,3%) ad un follow-up mediano di 102 mesi appartenevano al gruppo con più

alta dose di epirubicina (FEC100) e con maggior prevalenza di fattori di rischio CV (ipertensione arteriosa, diabete, ipercolesterolemia).

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate alcune limitazioni in termini di rischio di bias (studi relativi a serie di casi senza braccio di controllo), e diretta applicabilità dei risultati (*indirectness*) legata al tipo di popolazione non solo, ultraselezionata per comorbidità ed età, ma anche eterogenea per tipo di tumore e dosi di antraciclina utilizzate. Pertanto difficilmente sovrapponibili alla popolazione Real World. Inoltre gli studi inclusi nella valutazione fanno riferimento maggiormente ad antracicline e meno a farmaci anti-HER 2.

Bilancio beneficio/danno: Pur con i limiti sopra riportati, le evidenze disponibili suggeriscono che nell'attuale contesto di un prolungamento della sopravvivenza determinata dall'utilizzo, spesso combinato, di farmaci dal potenziale effetto cardi tossico in un contesto di pazienti nella vita reale sempre più anziani e con crescente peso delle comorbidità, la valutazione della FE basale nei pazienti candidati a terapia con antracicline e agenti anti-HER2 debba essere considerata elemento qualificante e per particolari ambiti (ad esempio pazienti con pregressa malattia cardiaca o ad alto rischio CV, o alte dosi di antracicline) indispensabile. Il rapporto rischio beneficio è certamente a favore del beneficio in quanto la valutazione della FE è un esame non invasivo, innocuo, poco costoso e fa parte della pratica clinica perchè la possibilità di trattare i pazienti con antracicline e/o anti-HER2 e di proseguire il trattamento è legata alla valutazione e al monitoraggio della FE ed alle sue variazioni (come prescritto nella scheda tecnica).

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico con antracicline e/o farmaci anti-HER2, la valutazione basale della FE dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione (4-6).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et Al. Documento di consenso ANMCO/AICO/AIOM: Snodi clinico-gestionali in ambito cardioncologico. G Ital Cardiol (Rome). 2017;18(1):14-66.

2. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et Al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90.
3. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et Al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60.
4. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et Al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981-8.
5. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015;116(3):442-6.
6. Bonneterre J, Roché H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3070-9.

Quesito 3: *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, è indicata l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici e l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione?*

Per identificare gli studi che hanno valutato l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici e l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 316 record dopo eliminazione dei duplicati. Escludendo da pdf le revisioni della letteratura, i *case reports*, gli studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes*, non è stato riscontrato alcuno studio che rispondesse specificamente al quesito ed in particolare all'uso dell'eco-Doppler dei tronchi sovraortici.

Di seguito sono elencate diverse revisioni sistematiche che riportano i dati di incidenza degli eventi cardiovascolari legati alle principali terapie sistemiche antineoplastiche.

L'ipertensione arteriosa è tra i più frequenti e potenti fattori di rischio per lo sviluppo di danno cardiovascolare oltre ad essere il più facilmente gestibile.

Una recente metanalisi realizzata da Santoni 2019 (1) condotta su 68.077 pazienti inclusi in 93 studi di fase III ha analizzato il rischio d'ipertensione nei pazienti trattati con terapia *targeted*. Questa metanalisi ha confermato come l'ipertensione arteriosa sia frequente nei pazienti trattati con agenti target, con un'incidenza globale del 23,47% ed un'incidenza di ipertensione severa dello 8,57%. La più alta incidenza d'ipertensione grave è stata riportata negli studi con sunitib/sorafenib (29,03%). Il più alto rischio relativo per ipertensione severa è stato osservato invece con bevacizumab (RR 24.55%, 95%CI 19.33–30) nelle pazienti con

carcinoma cervicale avanzato. Per categoria di farmaci, il più alto rischio d'ipertensione di alto grado è stato riportato per gli agenti della classe VEGFR/EGFR TKI.

Sempre in merito all'ipertensione arteriosa occorre menzionare la metanalisi di Iacovelli 2018 (2) che ha esplorato gli effetti CV dei nuovi agenti abiraterone ed enzalutamide in una recente metanalisi che ha accorpato i dati di 8.660 pazienti esaminati in sette RCT. L'uso di questi nuovi agenti ormonali era associato a un aumento del rischio di ipertensione di tutti i gradi (RR = 1,98, IC 95%, 1,62-2,43; p = 0,001) e di alto grado (RR = 2,26, IC 95%, 1,84 -2,77; p = 0,004) rispetto ai controlli. Mentre per enzalutamide il rischio cardi tossico era limitato all'ipertensione, per abiraterone vi era un aumento, rispetto ai controlli, di tossicità cardiaca di tutti i gradi (11.7% vs. 8.6%; RR = 1,36, IC 95%, 1,13-1,64; p = 0,001) e di alto grado (3.7% vs. 2.0%; RR = 1,84, IC 95%, 1,21-2, 80; p = 0,004), suggerendo pertanto la necessità di una attenta sorveglianza del rischio cardiovascolare dei pazienti in terapia con tali farmaci.

E' importante menzionare la metanalisi di Bosco 2015 (3) che ha quantificato il rischio di eventi avversi CV associati alla terapia androgeno-deprivativa nei pazienti con cancro della prostata. Analizzando i dati di otto studi osservazionali per un campione complessivo di 491.258 pazienti in terapia soppressiva del testosterone, gli autori hanno riscontrato un eccesso di eventi cardiovascolari pari al 38% circa rispetto ai controlli, nei pazienti in trattamento con gli agonisti del GhRH (RR 1,38 [IC 95%, 1,29-1,48]. Il rischio per IMA e per ictus era ancora più elevato (RR:1,57 (95% CI, 1,26-1,94) e RR: 1,51 (95% CI, 1,24-1,84), rispettivamente).

La cardiopatia ischemica rientra nel panorama degli effetti cardi tossici di altre classi di farmaci.

Per quanto riguarda gli agenti anti-VEGF, metanalisi hanno esplorato tale fenomeno cercando di quantificarne l'entità ed il possibile impatto nella pratica clinica. Totzeck e collaboratori hanno analizzato in due metanalisi gli effetti del bevacizumab (4) e delle piccole molecole TKI (5).

Per quanto riguarda il bevacizumab, su un campione di 20.050 pazienti osservati in 22 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno valutato i pazienti con differenti tipi di cancro trattati con o senza bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia standard, il rischio di eventi avversi arteriosi e venosi era più elevato nei gruppi bevacizumab (rischio relativo [RR], 1,37; 95% CI, 1,10-1,70 [P = 0,004] e RR, 1,29; 95% CI, 1,12-1,47 [P < 0,001]. Il trattamento con bevacizumab si associava anche ad un significativo aumento del rischio di ischemia cardiaca e cerebrale nei gruppi bevacizumab ad alto dosaggio (RR, 4,4; 95% CI, 1,59-12,70 [P =

0,004] e RR, 6,67; 95% CI, 2,17-20,66 [P = 0,001], di sanguinamento (RR, 2,74; 95% CI, 2,38-3,15 [P <0,001]) e ipertensione arteriosa (RR, 4,73; 95% CI, 4,15-5,39 [P <0,00001] (4).

Relativamente alle piccole molecole, lo studio pubblicato da Totzeck nel 2018 (5) ha analizzato un campione di 29.252 pazienti osservati in 71 studi (RCT) sull'utilizzo in differenti molecole utilizzate in diversi tipi di tumore: 7.492 pazienti (25,6%) cancro polmonare, 5.716 (19,5%) cancro renale, 2.898 (9,9%) cancro ovarico, 2.858 (9,7%) epatocarcinoma 2.762 (9,4%) cancro gastrointestinale, 1.853 (6,3%) cancro alla mammella, 1.647 (5,6%) cancro pancreatico, 1.283 (4,3%) cancro tiroideo, 1.159 (3,9%) melanoma, 952 (3,2%) cancro alla prostata, 543 (1,8%) sarcomi dei tessuti molli e 89 (0,3%) carcinomi uroteliale. L'età media della popolazione trattata con TKI era di 59 ± 4 anni rispetto a 59 ± 4 anni nel gruppo di controllo ($p = 0,9$). La distribuzione per sesso non era diversa tra il gruppo TKI e il gruppo di controllo nei singoli studi. Gli eventi avversi considerati sono stati suddivisi in differenti sottotipi: eventi avversi trombotici (incluso la cardiopatia ischemica, gli eventi ischemici cerebrovascolari e l'embolia polmonare), eventi avversi emorragici, disfunzione ventricolare sinistra, allungamento dell'intervallo corretto QT (QTc) dell'ECG quale fattore predisponente le aritmie, ipertensione arteriosa. Per quanto riguarda la cardiopatia ischemica l'analisi ha evidenziato che i pazienti trattati con TKI erano, rispetto ai controlli, a maggior rischio (RR = 1,69; IC 95%: 1,12-2,57; $p = 0,01$). Questo risultato è stato ottenuto unendo i dati estratti da 15 studi che hanno riportato risultati per un totale di 9.948 pazienti: 5.109 nel gruppo TKI e 4.839 nel gruppo di controllo. Analizzando separatamente i differenti farmaci, il rischio più elevato è stata segnalato per il sorafenib (RR = 2,01; IC 95%: 1,21-3,32; $p = 0,007$). Lo studio non ha rilevato un eccesso di rischio relativamente agli eventi cerebrovascolari. Per quanto riguarda il rischio di sanguinamento e la trombocitopenia, che possono complicare la gestione e le scelte terapeutiche della terapia antitrombotica in caso di cardiopatia ischemica (soprattutto acuta), l'analisi, raggruppando i dati di nove studi comprendenti 6.083 pazienti, con 3.306 nel gruppo TKI e 2.777 nel gruppo di controllo, ha rilevato un rischio di sanguinamento significativamente maggiore nel gruppo TKI (RR = 1,19; IC 95%: 1,04-1,37; $p = 0,01$). Il rischio più elevato di sanguinamento è stato associato a sunitinib e nintedanib (RR = 21,08; IC 95%: 1,34– 331,06, $p = 0,03$ e RR = 1,3; IC 95%: 1,07–1,59; $p = 0,01$, rispettivamente). Il rischio relativo per sunitinib si basava, tuttavia, sui risultati di un solo studio. Anche se rara, la disfunzione ventricolare sinistra rientra nello spettro degli effetti cardiotossici di tali farmaci. I pazienti trattati con TKI erano a più alto rischio di sviluppare disfunzione sistolica LV, con

un RR di 2,53 (IC 95%: 1,79-3,57; $p < 0,001$), rispetto ai soggetti di controllo. Questo risultato è stato ottenuto dalla metanalisi di 21 studi con 12.034 pazienti: 6.294 nel gruppo TKI e 5.740 nel gruppo di controllo. Il rischio di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro nel gruppo TKI era più alto per sunitinib (RR = 2,96; IC 95%: 1,93-4,53; $p \leq 0,001$). In relazione all'allungamento del QTc e al rischio aritmico, i pazienti trattati con TKI hanno mostrato un rischio più elevato di prolungamento dell'intervallo QTc (RR= 6,25; IC 95%: 3,44-11,38; $p < 0,001$). Questa analisi includeva 17 studi composti da 6.586 pazienti: 3.699 nel gruppo TKI e 2887 nel gruppo di controllo. Il RR più alto per il prolungamento del QTc è stato ottenuto per vandetanib (RR = 7,11; IC 95%: 3,66-13,81; $p < 0,001$). In questa metanalisi il rischio di ipertensione arteriosa era più alto nel gruppo TKI (RR = 3,78; IC 95%: 3,15-4,54; $p < 0,001$). L'analisi includeva dati aggregati da 66 studi con 28.524 pazienti: 15.573 nel gruppo TKI e 12.951 nel gruppo di controllo. Il rischio di ipertensione arteriosa era più alto per sunitinib (RR = 5,02; 95% IC: 3,41-7,37; $p < 0,001$), lenvatinib (RR = 7,4; 95% IC 4,29-12,78; $p < 0,001$) e vandetanib (RR = 4,53; IC 95%: 3,33-6,16; $p < 0,001$). L'analisi di sottogruppo per tipo di tumore ha evidenziato che i pazienti con cancro renale rappresentavano la categoria di pazienti a maggior rischio ischemia cardiaca in casi di trattamento con TKI (RR = 2,19; IC 95% 1,24–3,90; $p = 0,007$), con un RR superiore a quello dell'analisi globale.

Un'altra categoria di farmaci dal ben noto effetto cardiotossico di tipo ischemico, tuttavia mal quantificato perché non sufficientemente indagato con studi "ad hoc" di adeguata potenza, è rappresentato dal gruppo di farmaci appartenenti alla categoria delle fluoropirimidine. In una recente revisione retrospettiva di una coorte di 2.236 pazienti osservati consecutivamente in un singolo centro e che hanno eseguito chemioterapia con fluoropirimidine per cancro del colon, Dyhl-Polk 2020 (6) ha valutato l'incidenza ed i fattori di rischio della cardiotossicità ottenendo i seguenti risultati: l'incidenza della cardiotossicità da 5-FU è stata del 5,2% [IC 95%: 3,8-6,6%] e del 4,1% (IC 95%: 3,0-5,2%) per la capecitabina ($p = 0,21$). Gli eventi più comuni sono stati: angina senza ischemia all'ECG (5-FU: 1,6%, capecitabina: 1,3%, $p = 0,53$), angina con ischemia all'ECG (5-FU: 0,9%, capecitabina: 0,8%, $p = 0,53$). Molto rari l'infarto miocardico con sopra livellamento ST (STEMI) (5-FU: 0,5%; capecitabina: 0,4%, $p = 0,76$), l'infarto miocardico senza sopra livellamento ST (NSTEMI) (5-FU: 0,7%, capecitabina: 0,5%, $p = 0,50$) e l'arresto cardiaco o morte improvvisa, rispettivamente nello 0,5 e 0,4% ($p=1$). Non sono stati identificati marker di rischio per la cardiotossicità indotta dal 5-FU, viceversa, nel gruppo capecitabina, la presenza di una cardiopatia ischemica preesistente

rappresentava un marker di rischio (*odds ratio*: 2,9, IC 95%: 1,2–7,0, $p = 0,016$). Questo ultimo dato è particolarmente rilevante in considerazione soprattutto del fatto che tale farmaco, assunto per via orale di solito ambulatorialmente, determina crisi ischemiche soprattutto nel corso delle prime somministrazioni, pertanto è importante educare il paziente a riconoscere i sintomi ed allertare il curante.

Eventi ischemici sono stati segnalati anche in corso di terapia con ICI. Questo tipo di eventi non è inaspettato considerato che l'infiammazione, soprattutto cronica e di basso grado, rappresenta un elemento fondamentale per la genesi e la progressione, spesso accelerata, dell'aterosclerosi. In un recentissimo studio, Drobnj 2020 (7) hanno cercato di verificare se la terapia con ICI determinava una maggior incidenza di eventi ischemici su base aterosclerotica su un campione di 2.842 pazienti in terapia con ICI per differenti tipi di tumore. Lo studio su base retrospettiva e controllato è stato organizzato in duplice disegno, il primo con pazienti di controllo abbinati (1:1) per età, storia CV e tipologia di tumore, il secondo di tipo *crossover* in cui ogni paziente in ICI era il controllo di sé stesso considerando "a rischio" il periodo di trattamento con ICI rispetto ai due anni precedenti. L'*outcome* primario era rappresentato dagli eventi cardiovascolari (infarto miocardico acuto, rivascolarizzazione coronarica, ictus ischemico). Mediante l'uso di un software dedicato, in 40 pazienti con melanoma è stata analizzata la progressione delle placche aterosclerotiche aortiche ai controlli seriati con la TAC toracica nell'anno prima e dopo l'inizio della terapia con ICI e valutato l'effetto della terapia con statine e steroidi. Lo studio ha evidenziato che i pazienti in ICI, rispetto ai controlli, presentavano un rischio 3 volte più elevato di eventi cardiovascolari dopo l'inizio della terapia (RR, 3,3 [95% CI, 2,0-5,5]; $P < 0,001$). Tale risultato è stato confermato dal disegno di *crossover* (RR aggiustato, 4,8 [95% CI, 3,5-6,5]; $P < 0,001$). Nel gruppo di pazienti dello studio di *imaging*, il tasso di progressione del volume totale della placca aortica era tre volte più veloce dopo l'inizio della terapia con gli ICI (progressione del 2,1% nell'anno prima vs 6,7% nell'anno dopo) e l'aumento nella progressione della placca aterosclerotica era attenuata con l'uso concomitante di statine o corticosteroidi.

In accordo con i documenti di consenso internazionali (ESC-ICOS) e le linee guida ESC sulla prevenzione CV e nell'attuale contesto di un prolungamento della sopravvivenza determinata dall'utilizzo, spesso combinato, di farmaci dal potenziale effetto cardi tossico in un contesto di pazienti nella vita reale sempre più anziani e con crescente peso delle comorbidità, nel caso di pazienti affetti da tumori solidi in trattamento

con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, il trattamento di prevenzione dei fattori di rischio è fortemente raccomandato a prescindere dal livello di rischio.

Per quanto riguarda l'eco-doppler dei tronchi sovra-aortici, a fronte di assenza di evidenza e in linea con quanto già in uso nella pratica clinica, il panel non ne suggerisce l'esecuzione.

Good practice statement:

- *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione dovrebbe essere presa in considerazione*
- *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, se non in casi particolari dettati dalla valutazione clinica.*

Bibliografia

1. Santoni M, Conti A, Massari F, et al. Targeted therapy for solid tumors and risk of hypertension: a meta-analysis of 68077 patients from 93 phase III studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(12):917-27.
2. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *clin genitourin cancer.* 2018;16(3):e645-53.
3. Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol.* 2015;68(3):386-96.
4. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular adverse events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis of more than 20 000 patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e006278.
5. Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(5):482-94.
6. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2020;59(4):475-83.
7. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *circulation* 2020;142(24):2299-2311.

2.1. Il ruolo dei biomarcatori cardiaci

Quesito 4: *Nei pazienti con tumori solidi, ad alto rischio cardiovascolare, che devono intraprendere un trattamento con antracicline, è indicata la valutazione basale e durante il trattamento della troponina?*

Per identificare gli studi che hanno valutato l'esecuzione di una valutazione al basale e durante il trattamento della troponina nei pazienti affetti da tumori solidi, ad alto rischio cardiovascolare, e che devono intraprendere un trattamento con antracicline è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 1244 record. Escludendo dai 15 pdf le revisioni narrative della letteratura, i *case reports*, gli studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes*, è stata inclusa una revisione che risponde in maniera indiretta al quesito.

La metanalisi recentemente pubblicata da Michel 2020 (1) ha valutato l'associazione tra rischio di disfunzione ventricolare sinistra ed incremento di troponine su 2393 pazienti oncologici inclusi in 23 studi, confermando l'utilità della valutazione di questi biomarcatori nel predire il rischio di disfunzione ventricolare sinistra correlata a trattamenti antineoplastici. Nello specifico, la metanalisi ha identificato 9 studi per un totale di 508 pazienti trattati con antracicline in associazione o meno a HER2 inibitori, evidenziando una maggiore associazione con disfunzione ventricolare sinistra in pazienti che presentavano un rialzo di troponine sia in trattamento con le sole antracicline (*odds ratio* 7.00, 95% CI 1.44–34.10; n = 326) che in associazione a HER2 inibitori (*odds ratio* 5.13, 95% CI 1.70–15.52; n = 182).

A supporto dell'uso della troponina T (TnT), in particolare quando determinata con metodi ad alta sensibilità, hs-cTnT, vi è il recente studio di Demissei 2020 (2) su una coorte prospettica di 323 pazienti trattati con antracicline e/o trastuzumab, che è stata seguita per un massimo di 3,7 anni con determinazioni in campioni di siero ed ecocardiogrammi seriali. Aumenti precoci di tutti i biomarcatori si sono verificati nei pazienti in trattamento con antracicline. Livelli di hs-cTnT > 14 ng/L al completamento del trattamento con antracicline erano associati a un rischio di disfunzione cardiaca correlata alla terapia del cancro (CTRCD) aumentato di 2 volte (HR = 2.01; IC 95%, 1.00-4.06). Questo studio conclude che la TnT può svolgere un ruolo importante nella previsione del rischio di CTRCD in pazienti con neoplasia mammaria che ricevono una terapia con farmaci potenzialmente cardiotossici, in particolare in quelli trattati con antracicline e trastuzumab in modo sequenziale.

Dati meno convincenti sull'utilizzo della troponina sono emersi dallo studio International Cardio-Oncology Society-one trial (ICOS-ONE) condotto in 21 ospedali italiani su pazienti senza evidenza di malattie

cardiovascolari in trattamento chemioterapico con antracicline. I pazienti venivano assegnati in modo casuale a due strategie: terapia con enalapril iniziata prima della chemioterapia (braccio di "prevenzione") e terapia con enalapril iniziata nei pazienti con un aumento della troponina durante o dopo la chemioterapia (braccio "trigger dalla troponina"). La troponina è stata dosata localmente in 2596 campioni di sangue, prima e dopo ogni ciclo di chemio e ad ogni visita di studio; elettrocardiogramma ed ecocardiogramma sono stati eseguiti al basale e al follow-up di 1, 3, 6 e 12 mesi. L'incidenza dell'aumento della troponina è stata simile tra i due bracci: 23% nel braccio della prevenzione e 26% nel gruppo trigger dalla troponina ($p = 0,50$). Solo tre pazienti (1,1%), due nella prevenzione e uno nel gruppo trigger dalla troponina, hanno sviluppato una riduzione del 10% della frazione di eiezione del ventricolo sinistro con valori inferiori al 50%. Tali dati si riferiscono comunque ad una popolazione prevalentemente a basso rischio, difficilmente sovrapponibili a pazienti ad alto rischio CV.(3)

Limiti: indirectness legata al fatto che gli studi a supporto della raccomandazione non valutavano il confronto specifico richiesto dal quesito ma una proxy. Inoltre, il funnel plot suggerisce un bias di pubblicazione

Bilancio beneficio/danno: Nei lavori attualmente impiegati come riferimento è stata riscontrata l'assenza di un cut-off clinico di cTn che tenga conto di alcune variabili importanti: sesso dei pazienti, età, momento in cui vengono fatte le misurazioni e metodo di dosaggio. Sono necessari modelli in grado di combinare biomarcatori sierici, fattori di rischio cardiaco, tipo di trattamento antineoplastico e parametri di imaging, in modo da aumentare la accuratezza nell'individuazione dei soggetti a più alto rischio di cardiotossicità legata a terapia antineoplastica. Quindi sono necessari per il dosaggio della troponina ulteriori studi per identificare gli standard per quanto riguarda i valori di cut-off, i tempi di campionamento e valutare quindi la reale evidenza che le strategie di intervento basate sull'utilizzo della troponina siano efficaci e abbiano un impatto nel ridurre la morbilità e mortalità indotta dalla cardiotossicità nei pazienti con cancro. Non vi sono infatti studi importanti che dimostrino che una gestione clinica guidata dalla troponina sia ugualmente efficace di quanto si fa normalmente nella pratica clinica. In attesa di un percorso di armonizzazione della terminologia e di criteri diagnostici relativi al rischio di cardiotossicità, la qualità delle prove e dei risultati degli esiti di beneficio sono a favore di un livello di evidenza moderato dell'uso del dosaggio delle cTn nella predizione

del rischio cardiovascolare, anche se non sempre dimostrato in fase precoce. Ma il beneficio nel determinare i livelli di cTn supera i rischi, ancor più se nel contesto di modelli di valutazione multiparametrica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bsssa	Nei pazienti con tumori solidi, ad alto rischio cardiovascolare, che devono intraprendere un trattamento con antracicline, la valutazione basale e durante il trattamento della troponina cardiaca può essere presa in considerazione (1).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:350–61.
2. Demissei BG, Hubard R, Zhang L, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014708.
3. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail.* 2020;7(4):1452-66.

3. Prevenzione farmacologica della tossicità da agenti antitumorali

Quesito 5: *Nei pazienti con tumori solidi e ipertensione o cardiopatia, in trattamento con antracicline, è indicato l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) per la riduzione del rischio CV?*

Per rispondere al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 136 record dopo eliminazione dei duplicati. Escludendo dai 14 pdf le revisioni narrative della letteratura, i *case reports*, gli studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes*.

Non sono stati identificati studi *ad hoc* effettuati su pazienti con tumori solidi, sottoposti a trattamento con antracicline, con ipertensione arteriosa o cardiopatia, in cui venga valutata la terapia con beta bloccanti e/o modulatori neuro-ormonali per la riduzione del rischio cardiovascolare. In questi casi, valgono le raccomandazioni espresse dalle linee guida delle società di cardiologia internazionali (ESC, AHA/ACC) (1, 2) per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e per la prevenzione cardiovascolare ed il trattamento di cardiopatie le quali considerano gli ACE-I/ARB come farmaci di prima scelta per il trattamento dell'ipertensione arteriosa e i beta-bloccanti come prima scelta in presenza di specifiche indicazioni come insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, cardiopatia ischemica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti con tumori solidi e ipertensione o cardiopatia, in trattamento con antracicline, l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

*LG ESC (1) e ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA (2)

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), Eur. Heart J. 2018;33(1):3021–3104.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269-1324. Erratum in: Hypertension. 2018 Jun;71(6):e136-e139. Erratum in: Hypertension. 2018 Sep;72(3):e33. PMID: 29133354.

Quesito 6: *Nei pazienti con tumori solidi a basso rischio cardiovascolare in trattamento con antracicline, è indicato l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria?*

Per identificare gli studi che che rispondevano al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 136 record. Escludendo da pdf 32 le revisioni della letteratura, i *case reports*, gli studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes*, è stata inclusa una revisione sistematica e l'aggiornamento di uno degli studi inclusi.

La metanalisi di Vaduganathan, pubblicata nel 2019 (1), ha incluso 17 studi per un totale di 1984 pazienti adulti con indicazione a chemioterapia. I criteri d'inclusione degli studi erano i seguenti: 1) i partecipanti agli studi dovevano essere di età >18 anni; 2) gli studi dovevano essere prospettici e randomizzati; 3) la randomizzazione doveva prevedere il gruppo di "terapia neuro-ormonale" (beta-bloccanti, ace-inibitori, inibitori del recettore dell'angiotensina, inibitori del recettore dell'aldosterone) e il gruppo "placebo"; 4) doveva essere stata valutata la frazione d'eiezione ventricolare sinistra al basale e alla fine del trattamento chemioterapico; 5) follow-up a 4 settimane o più. L'*endpoint* primario consisteva nella variazione della FE, valutata all'ecocardiogramma, alla fine degli studi rispetto al basale. La metanalisi ha evidenziato che la terapia neuroormonale era associata ad una frazione ventricolare sinistra significativamente maggiore al follow-up (differenza media standardizzata 1.04 [95% intervallo di confidenza: 0.57 to 1.50]), ma con una significativa eterogeneità nel pool analizzato ($I^2=96\%$). I pazienti in trattamento neuroormonale avevano una diminuzione inferiore al 3.96% (95% CI: 2.90 to 5.02) rispetto al gruppo placebo, ma con significativa eterogeneità ($I^2=96\%$). Per quanto riguarda le gli eventi avversi clinici non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (*risk ratio*: 0.80 [95% CI: 0.53 to 1.20]; $I^2=71\%$).

Lo studio PRADA (*Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy*) (2), già incluso nella meta-analisi sopradescritta, ha pubblicato un aggiornamento nel 2018. Lo studio era stato condotto su un campione di 120 pazienti con cancro alla mammella precoce destinate ad essere trattate con terapia adiuvante dopo chirurgia senza altre patologie di rilievo né precedenti patologie cardiovascolari. I pazienti erano randomizzati con rapporto 1:1:1:1 a ricevere una delle seguenti combinazioni di trattamento: 1) candesartan 32 mg e metoprololo succinato 100 mg 1 volta al giorno; 2) candesartan 32 mg e placebo 1 volta al giorno; 3) metoprololo 100 mg e placebo 1 volta al giorno; 4) placebo e placebo 1 volta al giorno. Le pazienti sono state sottoposte a risonanza magnetica cardiaca prima di iniziare la chemioterapia con antracicline combinata ad altri farmaci, e alla fine del ciclo, per la valutazione del volume extracellulare, della frazione d'iezione ventricolare sinistra e delle loro variazioni dopo terapia. In questo aggiornamento lo studio ha evidenziato che le pazienti che ricevevano candesartan avevano una diminuzione del volume cellulare totale (-3.5 mL [95% CI - 4.7, -2.2], $P < 0.001$) rispetto a quelle che non lo assumevano ($P = 0.45$; differenza tra i gruppi $P = 0.003$), mentre il metoprololo non determinava variazioni della composizione tissutale. L'analisi della frazione d'iezione ventricolare sinistra ha mostrato che la diminuzione è stata di 2.6 punti percentuale (intervallo di confidenza (IC) 95%; 1.5-3.8) nel gruppo placebo e di 0.8 (95% IC; 0.4-1.9) nel gruppo candesartan (p-value 0.026); il metoprololo non mostrava alcun effetto protettivo sulla funzione ventricolare sinistra. Nel gruppo candesartan, la frazione d'iezione ventricolare sinistra era diminuita da un valore del 62,1 % (61,0-63,3) al 61,4 % (60,2-52,6), mentre nel gruppo che non aveva assunto il farmaco in prevenzione, la variazione era stata dal 63,2 % (62,0-64,4) al 60,6 % (59,4-61,8): si tratta di valori di frazione d'iezione che rientrano nel *range* della normalità e di variazioni che non possiedono un significato clinico rilevante.

The International CardioOncology Society-one trial (ICOS-ONE) trial (3), pubblicato da Cardinale et al. nel 2018, è uno studio randomizzato condotto su 273 pazienti oncologici in trattamento con antracicline. I pazienti venivano randomizzati a ricevere due strategie di trattamento: 1) enalapril prima del trattamento chemioterapico; 2) enalapril all'incremento della troponina durante o dopo il trattamento chemioterapico. I risultati in pazienti a basso rischio cardiovascolare e in trattamento con basse dosi cumulative di antracicline non mostravano differenze significative tra le due strategie.

Limiti: Nei principali studi sull'efficacia degli agenti neuro-ormonali nella prevenzione primaria da cardiotossicità da antracicline, il campione dei pazienti è di piccole dimensioni (imprecisione), il follow-up è nella maggioranza dei casi di breve durata (indirectness) e le differenze riguardanti la frazione d'eiezione sinistra, sebbene statisticamente significative, non possiedono un significato clinico rilevante, con valori di frazione d'eiezione che rientrano nel *range* della normalità. I risultati della metanalisi sono eterogenei ($I^2=99\%$) e difficili da interpretare.

Bilancio beneficio/danno: gli studi attuali non hanno dimostrato un chiaro beneficio clinico nella somministrazione di agenti neuro-ormonali in prevenzione primaria prima dell'inizio della chemioterapia

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con tumori solidi a basso rischio cardiovascolare in trattamento con antracicline, l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria non dovrebbe essere considerato come opzione di prima scelta (1-2).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Vaduganathan M, Sameer A, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC Cardiology* 2019;1(1):54-65.
2. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-80.
3. Cardinale D ET AL. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial *Eur J Cancer* 2018;94:126-37.

Quesito 7: *Nei pazienti con tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicato il trattamento farmacologico con farmaci ipolipemizzanti a scopo cardioprotettivo?*

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 34 record. E' stata inclusa una revisione sistematica e uno studio RCT pubblicato successivamente.

La metanalisi di Undela 2012 non supporta l'ipotesi che le statine abbiano un effetto protettivo contro il cancro al seno. Tale metanalisi eseguita su un totale di 24 studi osservazionali (13 di coorte e 11 caso-controllo) che hanno coinvolto più di 2,4 milioni di partecipanti, inclusi 76.759 casi di cancro al seno ha concluso che l'uso di statine e l'uso a lungo termine di statine non influenzano in modo significativo il rischio di cancro al seno (RR = 0,99, IC 95% = 0,94, 1,04 e RR = 1,03, IC 95% = 0,96, 1,11, rispettivamente). (1)

Inoltre uno studio randomizzato ha valutato l'utilizzo di atorvastatina profilattica vs. placebo in 40 pazienti che ricevevano antracicline e non ha rilevato differenze significative nell'evidenziare una riduzione della FE<50% dopo 6 mesi di trattamento (2).

Diverso è il caso di pazienti con riscontro di ipercolesterolemia o aumentato rischio di eventi avversi cardiovascolari che in tal caso devono essere trattati adeguatamente con una statina. Per l'uso delle statine per il trattamento delle dislipidemie, si rimanda alle linee guida delle società internazionali di cardiologia (ESC, AHA/ACC).(3)

Limiti: Sono stati riscontrati problemi bias legati alla natura osservazionale degli studi inclusi nella meta-analisi (coorte e caso-controllo). Non sono stati riscontrati ulteriori limitazioni.

Bilancio beneficio/danno: Durante il trattamento con antracicline, dunque lo screening CV basale è fortemente consigliato così come definito dai documenti di consenso delle società scientifiche nazionali ed internazionali (4-5). Il rischio cardiovascolare dovrebbe essere ridotto con interventi come mantenimento di un peso appropriato, una dieta sana per il cuore, un esercizio fisico adeguato ed evitare l'esposizione al tabacco (6). Sono in corso due trials controllati randomizzati in cui vengono somministrati atorvastatina o placebo prima di iniziare il trattamento chemioterapico (7-8) per esaminare gli effetti cardioprotettivi della terapia con statine in pazienti sottoposti a chemioterapia a base di antracicline.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con tumori solidi in trattamento con antracicline, il trattamento farmacologico dell'iperlipidemia non dovrebbe essere considerato come opzione di prima scelta (1-2).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(1):261-9.
2. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(9):988-9.
3. Grundy S, Stone S, Baily A, et al. ACC/AHA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2019;139(25): e1082-e1143.
4. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et Al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-90.
5. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et Al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60.
6. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, et al. Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology* 2019;5(18):1-22.
7. NCT01988571. Preventing anthracycline cardiovascular toxicity with statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571> (first received 01 November 2013).
8. NCT02943590. STOP-CA (statins to prevent the cardiotoxicity from anthracyclines). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT029435901> (first received 21 October 2016).

4. Monitoraggio e management delle complicanze cardiovascolari durante la terapia antitumorale in pazienti asintomatici

4.1. Monitoraggio durante trattamento con Antracicline

Quesito 8: *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline che presentano una FE ridotta in basale (50-54%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?*

Per identificare gli studi che che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 2106 record dopo eliminazione dei duplicati. 50 record sono stati valutati da pdf ed esclusi in quanto abstract senza esiti di interesse o revisioni narrative o case report.

Nessuna evidenza è stata trovata in letteratura che possono dare una risposta ferma a questa domanda.

La tempistica della sorveglianza cardiologica con ecocardiogrammi dovrebbe essere personalizzata in base al rischio cardiovascolare di ciascun paziente (1). Non c'è dubbio che un una FE tra 50-54% sia un fattore di rischio che aumenta la tossicità cardiovascolare da trattamento con antracicline.

Una FE tra 50-54% è un fattore di rischio di medio che vale due punti (mentre la maggior parte degli altri fattori di rischio medio valgono un punto soltanto) (2). Un paziente che ha una FE tra 50-54% è da definirsi a rischio medio, ma se si aggiungono altri fattori di rischio medio che valgono un punto (diabete, fumo, ipertensione, obesità, malattia renale cronica, innalzamento dei *biomarkers* e precedenti trattamenti chemioterapici senza antracicline) o due punti (età avanzata) e che portano il punteggio totale a 5 o più di 5, quello stesso paziente è da definirsi a rischio alto. Per intendersi, un paziente che ha una FE tra 50-54% ed un punteggio globale maggiore o uguale a 5, ha lo stesso alto rischio cardiovascolare di chi ha almeno una di queste condizioni: coronaropatia, angina pectoris, pregressi infarti, pregressa rivascolarizzazione coronarica, pregressa terapia con antracicline, pregressa radioterapia, più di 80 anni. Conseguentemente, per i pazienti con FE 50-54% e con rischio complessivo cardiovascolare calcolato alto, un monitoraggio ecocardiografico ravvicinato è raccomandato, mentre per i pazienti con FE 50-54% e con rischio complessivo cardiovascolare calcolato medio, un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato può essere preso in considerazione.

Si sottolinea altresì l'importanza di inserire il monitoraggio più ravvicinato in un programma di prevenzione proattiva che preveda in primo luogo l'ottimizzazione del trattamento farmacologico anti-remodeling basato su ACE-inibitori e betabloccanti.

Good practice statement:

- *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline che presentano una FE ridotta in basale (50-54%), un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato può essere preso in considerazione.*

-

Bibliografia

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;17(36):2768–2801.
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(11):1945-60.

Quesito 9: Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicata la misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma per identificare la disfunzione subclinica?

Il GLS è un parametro ecocardiografico che esprime l'accorciamento longitudinale delle fibre miocardiche e viene espresso come una percentuale negativa rispetto alla lunghezza basale. Viene ottenuto utilizzando una tecnica chiamata *speckle-tracking* che viene applicata in corso della visualizzazione apicale del ventricolo sinistro. Fornisce una accurata valutazione della funzione cardiaca e l'interesse circa la sua utilità in corso di trattamenti cardiotossici nasce dal fatto che è in grado di scoprire alterazioni subcliniche quando i tradizionali parametri ecocardiografici sono ancora normali. Allo stato attuale, l'utilizzo dello *speckle-tracking* e la misurazione del GLS cominciano ad essere introdotte nell'attività routinaria dei laboratori ecocardiografici di Cardioncologia. L'analisi del GLS potrebbe avere un ruolo in cardio-oncologia. Infatti, il riconoscimento precoce di disfunzione ventricolare in corso di trattamenti con farmaci antineoplastici cardiotossici, tra cui le antracicline, potrebbe essere di utilità clinica per prendere decisioni relative

all'eventuale implementazione di trattamenti cardiologici e alle modalità di successivo monitoraggio dei pazienti. In questa ottica il valore aggiunto dato del GLS è potenzialmente maggiore nei pazienti a basso rischio cardiovascolare perché negli altri soggetti la valutazione globale dei dati clinici e degli altri parametri ecocardiografici offre già molti elementi per la gestione dei pazienti. Conseguentemente, gli studi che hanno investigato il ruolo del GLS in corso di chemioterapia hanno prevalentemente arruolato soggetti non cardiopatici, a basso profilo di rischio cardiovascolare e FE non compromessa.

Per rispondere al quesito è stata sviluppata una strategia di ricerca che ha restituito 927 risultati dopo eliminazione dei duplicati. 30 record sono stati valutati da pdf e 27 esclusi in quanto abstract senza esiti di interesse o revisioni narrative o case report.

3 studi sono stati inclusi: due revisioni sistematiche e uno studio primario pubblicato successivamente.

La revisione sistematica della letteratura con metanalisi recentemente pubblicata da Bergamini 2019 (1) ha identificato 13 studi osservazionali prospettici per un totale di 835 pazienti affetti da neoplasie mammarie ed ematologiche in trattamento con antracicline per valutare il ruolo dell'ecocardiografia *speckle-tracking* nella diagnosi precoce di danno miocardico. Nonostante la significativa eterogeneità nella selezione degli studi e nella definizione di cardiotossicità, i risultati di questa metanalisi mostrano come in pazienti oncologici sottoposti a trattamento con antracicline l'analisi del GLS si riduca significativamente a fronte di esigue variazioni iniziali della FE, confermando l'importanza dell'analisi del parametro GLS nella valutazione precoce globale della funzione ventricolare sinistra correlata al trattamento con antracicline.

Oikonomou 2019 (2), hanno effettuato una revisione sistematica e metanalisi di 21 studi che hanno incluso in totale 1782 pazienti. Molti degli studi esaminati in questa revisione furono condotti prima della pubblicazione dei criteri EACVI. Pertanto, le definizioni di cardiotossicità utilizzate erano due: quella del CERC secondo cui doveva essere presente almeno uno dei seguenti criteri: 1) cardiomiopatia con riduzione della FE e alterazioni della cinetica globale o più evidenti nel setto; 2) sintomi di insufficienza cardiaca; 3) segni di insufficienza cardiaca; 4) riduzione di FE di almeno 5% se sono presenti sintomi o di almeno il 10% se non ci sono sintomi, con un valore finale $< 55\%$. Quella EACVI prevede un calo della FE maggiore di 10% raggiungendo una $FE < 53\%$. E' emerso che le misurazioni del GLS hanno una buona performance prognostica per il rischio di sviluppare cardiotossicità sia come valore assoluto post trattamento (*odds ratio*,

12.27; 95% CI, 7.73-19.47; area under the HSROC, 0.86; 95% CI, 0.83-0.89), sia come variazione rispetto al basale (*odds ratio*, 15.82; 95% CI, 5.84-42.85; area under the HSROC, 0.86; 95% CI, 0.83-0.89).

I risultati dello studio Succour (3), pubblicato in questi giorni hanno dato sicuramente un importante contributo ai fini di identificare il ruolo del GLS nei pazienti in trattamento con antracicline. Il trial è uno studio prospettico randomizzato internazionale multicentrico, ed è stato condotto su 331 pazienti trattati con antracicline, la maggior parte donne con cancro al seno, con almeno un altro fattore di rischio per insufficienza cardiaca, seguiti con un follow up di un anno. I pazienti sono stati randomizzati ad inizio di terapia cardioprotettiva guidata o da una riduzione relativa $\geq 12\%$ del GLS (n=166) o una riduzione assoluta $>$ del 10% della LVFE. Le conclusioni di questo studio sono state che in pazienti che ricevevano antracicline e che erano ad elevato rischio di disfunzione ventricolare sistolica sinistra, un approccio di monitoraggio basato sul GLS seguito dall'inizio della terapia cardioprotettiva riduceva il grado di diminuzione della frazione di eiezione, e quindi l'incidenza di disfunzione cardiaca indotta dalla terapia ad un anno di follow up.

Limiti: I Principali limiti sono rappresentati dalla natura retrospettiva e dal piccolo *sample size* analizzato in molti degli studi considerati, eterogenei nella selezione della popolazione. Non ci sono dati sul valore incrementale fornito dal GLS rispetto alla valutazione dei dati clinici e degli altri parametri ecocardiografici; la definizione di cardiotossicità definita negli articoli è eterogenea e spesso rappresentata da una riduzione per lo più molto modesta e asintomatica della FE, un'evenienza comune con questi trattamenti che potrebbe non traslare mai in situazioni più gravi quali la severa disfunzione VS e/o l'insufficienza cardiaca. Lo studio SUCCOUR sembra invece superare questi limiti anche se considera pazienti in trattamento con antracicline e un altro fattore di rischio per scompenso cardiaco.

Bilancio beneficio/danno: Sulla base delle evidenze disponibili, la misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma eseguito in corso di trattamento con antracicline nei pazienti affetti da tumori solidi è in grado di identificare la disfunzione subclinica prima che questa si manifesti come riduzione della FE e di conseguenza permettere di avviare precocemente un trattamento cardioprotettivo prima di una evoluzione clinica in scompenso cardiaco.

È tuttavia necessario acquisire dati di migliore qualità sotto forma di studi prospettici di maggiori dimensioni utilizzando anche altri *end-points* quali la disfunzione sistolica severa e/o lo scompenso cardiaco e valutare

tale misurazione anche su differenti popolazioni (basso, intermedio o alto rischio cardiovascolare) e indagare se utile anche nel monitoraggio della cardiotossicità relata ad altri trattamenti cardiotossici.

Lo studio Succour, comunque, sembra poter dimostrare l'utilità di un trattamento farmacologico di cardioprotezione iniziato molto precocemente e soprattutto i vantaggi del trattamento iniziato al momento della riduzione del GLS rispetto al trattamento iniziato quando il calo della FE raggiunge la soglia del valore inferiore della norma. Anche i documenti di consenso e position paper della Società Europea di Cardiologia e della EACVI si sono espressi a favore dell'utilizzo del GLS in questo setting di pazienti (4-5).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline, la misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma per identificare la disfunzione subclinica potrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima scelta (1-3).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

- Bergamini C, Dolci G, Truong S, et al. Role of speckle tracking echocardiography in the evaluation of breast cancer patients undergoing chemotherapy: Review and meta-analysis of the literature. *Cardiovasc Toxicol.* 2019;19(6):485-92.
- Oikonomou EK, Kokkinides D, Kampaktis P, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology* 2019;4(10):1007-18.
- Thavendiranathan P, Tomoko N, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol* 2020;77(4):392-401.
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Kardiol Pol.* 2016;74(10):1037-1147.
- Čelutkienė J, Pudil R, Lopez Fernandez T, et al. The role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a Position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-24.

GRADE Quesito 10: *In pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa, è indicato un trattamento con doxorubicina liposomiale?*

RACCOMANDAZIONE: In pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa può essere presa in considerazione una strategia terapeutica che preveda la prosecuzione

di una terapia a base di doxorubicina liposomiale.

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Ai fini dell'identificazione degli studi che hanno valutato lo spettro di attività e di sicurezza di un trattamento a base di doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura che ha identificato 1346 documenti dopo rimozione dei duplicati, *reviews*, *case reports*, studi di fase I, *abstracts* non contenenti i dati circa gli *outcomes* di interesse.

Nel complesso, 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico (1-2). Tuttavia, nessuno di essi ha specificamente confrontato l'efficacia e la tollerabilità della doxorubicina liposomiale verso la sola osservazione in pazienti con carcinoma della mammella metastatico trattati con antracicline dopo il raggiungimento della effettiva dose massima cumulativa ed in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli.

Lo studio GEICAM 2001-01 (1) è un trial multicentrico randomizzato di fase III volto ad indagare il ruolo di un mantenimento con doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) contro la sola osservazione dopo un trattamento chemioterapico di induzione di prima linea a base di tre cicli di doxorubicina (75 mg/m²) e docetaxel (100 mg/m²). Lo studio è stato condotto con una randomizzazione 1:1 su un campione di 155 pazienti affetti da tumore mammario metastatico con caratteristiche clinico-patologiche ben bilanciate tra i due bracci. Come *endpoint* primario dello studio è stato scelto il tempo alla progressione (TTP), statisticamente significativo in favore del braccio sperimentale (8.4 vs. 5.1 mesi; HR=0.54, 95% IC: 0.39-0.76, p=0.0002). Tuttavia, ad un follow-up mediano di 20 mesi, il tasso di risposte obiettive è risultato maggiore nel braccio di controllo con soli 6 (16%) dei 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione ad ottenere una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD nel braccio sperimentale; la sopravvivenza complessiva (OS), nonostante il trial non fosse stato disegnato ed adeguatamente potenziato per questo *endpoint*, non è stata significativamente aumentata dalla terapia di mantenimento con PLD (n=78), rispetto al braccio di osservazione (n=77) (24.8 vs 22.0 mesi; HR = 0.86, IC 95%: 0,58-1,27, p=0,435). L'analisi di *safety* non ha evidenziato differenze significative in termini di cardiotossicità tra i due bracci di trattamento con nessun decremento clinicamente rilevante di disfunzione ventricolare sinistra né eventi di insufficienza cardiaca congestizia. La maggior parte di eventi indesiderati riportati è stata di grado lieve-moderato.

Lo studio osservazionale pubblicato da Rom 2016 (2) ha retrospettivamente valutato l'attività e la tollerabilità di un trattamento a base di PLD su 126 pazienti affetti da tumore mammario metastatico, di cui circa la metà pretrattata con almeno 5-6 linee di trattamento chemioterapico. Sebbene non sia nota l'effettiva dose cumulativa di antracicline precedentemente somministrata e le caratteristiche dei pazienti non risultino perfettamente omogenee tra di loro, lo studio dimostra come una terapia con PLD possa essere efficace e tollerata in una popolazione fortemente pretrattata, raggiungendo tutti gli *endpoints* con una TTP ed una OS di 6.5 e 13 mesi, rispettivamente, ed un profilo di *safety* accettabile. Per quel che riguarda la cardiotossicità, non è stato registrato nessun episodio di scompenso cardiaco e solo 3 pazienti hanno invece mostrato eventi cardiaci (1 con una riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra minore del 15% e 2 con aritmia di cui un paziente, trattato precedentemente con antracicline e nessuna storia di malattia cardiaca, ha sviluppato fibrillazione atriale sintomatica dopo la prima somministrazione di PLD).

Ad oggi non sono disponibili robuste evidenze di natura prospettica che suggeriscano un chiaro vantaggio conferito da un trattamento a base di doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa.

Pertanto, anche in considerazione di una preservata attività antitumorale ed una minore cardiotossicità rispetto alle antracicline convenzionali in neoplasie solide (3-5), le esigue evidenze in letteratura di concerto con l'esperienza clinica individuale degli Estensori di queste linee guida suggeriscono nel complesso come sia ragionevole una strategia terapeutica che preveda la prosecuzione di una terapia a base di doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e pretrattati con antracicline.

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di distorsione (*performance* e *detection bias*), imprecisione ed *indirectness*. Inoltre, non sono disponibili studi che abbiano valutato l'impatto della doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella

<p>metastatico trattati con antracicline dopo il raggiungimento della effettiva dose massima cumulativa ed in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli. Per tali motivi, la qualità delle prove è da ritenersi molto bassa.</p> <p>Bilancio beneficio/danno: Pur con tutti i limiti sopra riportati, appare quindi ragionevole la prosecuzione di un trattamento a base di doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e pretrattati con antracicline.</p>
<p>Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole casistiche di pazienti trattati (tumore mammario vs sarcoma dei tessuti molli, basso vs alto rischio cardiovascolare, sintomatico vs asintomatico, pregressa tossicità cumulativa globale adriamicina vs epirubicina) al fine di valutare la strategia terapeutica ottimale. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale della doxorubicina liposomiale in questo setting.</p>
<p>Qualità delle Evidenze</p> <p>La qualità delle evidenze è stata giudicata MOLTO BASSA per i seguenti motivi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - assenza di robusti dati di efficacia a fronte di esigui dati di tollerabilità in pazienti non fortemente selezionati - rischio di distorsione (<i>performance e detection bias</i>), imprecisione ed <i>indirectness</i> - non sono disponibili studi che abbiano valutato l'impatto della doxorubicina liposomiale in pazienti con carcinoma della mammella metastatico trattati con antracicline dopo il raggiungimento della effettiva dose massima cumulativa ed in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli
<p>Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto dichiarato</p>

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

Bibliografia

1. Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M, et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):169-76.
2. Jehn CF, Hemmati P, Lehenbauer-Dehm S, et al. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in heavily pretreated metastatic breast cancer: A phase 2 study. *Clin Breast Cancer.* 2016;16(6):514-9.
3. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998;9:711-6.
4. Gabizon AA, Lyass O, Berry GJ, et al. Cardiac safety of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil/Caelyx) demonstrated by endomyocardial biopsy in patients with advanced malignancies. *Cancer Invest.* 2004;22:663-9.
5. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:440-9.

4.2 Monitoraggio durante trattamento con Farmaci anti-HER2

Quesito 11: *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-HER2 che presentano una FE ridotta in basale (50-54%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?*

Per identificare gli studi che hanno valutato le modalità di monitoraggio ecocardiografico in pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-HER2 con FE ridotta al basale (50-54%) è stata eseguita una

ricerca bibliografia che ha identificato complessivamente 1415 record dopo eliminazione dei duplicati. Sono stati valutati da pdf 8 record.

Complessivamente, 3 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico, a cui sono stati aggiunti altri 5 studi per conoscenza diretta degli autori, per un totale di 8 studi (1-8). Tuttavia, nessuno di essi ha direttamente confrontato la sorveglianza ecocardiografica standard vs protocolli di sorveglianza intensiva in pazienti affetti da tumori solidi, candidati a trattamento anti-HER2 e con valori basali di FE ridotti.

Il ruolo di ridotti valori basali della FE nel predire il rischio di successivo sviluppo di cardi tossicità correlata al trattamento anti-HER2 è stata indagata nell'ambito di diverse analisi di natura retrospettiva. In dettaglio, Yu 2015. (2) hanno riportato una correlazione significativa ed indipendente tra valori basali di FE $\leq 55\%$ e successivo sviluppo di cardi tossicità in una popolazione di 578 pazienti con carcinoma mammario HER2+ trattati con trastuzumab adiuvante (n=578, di cui n=30 con cardi tossicità; FE basale $\leq 55\%$ vs 56-65% vs $>65\%$: OR 3.07 (95% IC 1.37-6.85) vs 2.60 (95% IC 1.59-4.26).

Successivamente, Newshean 2018 (1) hanno valutato la sicurezza di trastuzumab in pazienti con carcinoma mammario HER2+ con FE ridotta al basale (FE $<53\%$, n=20) rispetto a pazienti con FE basale nei limiti di norma ($>53\%$, n=408), riportando che il sottogruppo di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra pre-trattamento non era maggiormente esposto a cardi tossicità trastuzumab-correlata in termini di riduzione asintomatica della FE ($\geq 10\%$) rispetto a pazienti con normale funzione sistolica ventricolare basale (35% vs 43.9%, p=NS). Tuttavia, è stata osservata un'associazione significativa tra FE ridotta al basale e successivo sviluppo di scompenso cardiaco congestizio (CHF) sintomatico. Va comunque sottolineato che la proporzione di pazienti con declino irreversibile della FE ($<20\%$) era minore quando veniva intensificato o avviato un trattamento cardioprotettivo oltre alla sospensione temporanea del trattamento con trastuzumab, evidenziando pertanto l'importanza di una stretta collaborazione tra oncologo e cardiologo in pazienti candidati a trattamento anti-HER2 con disfunzione ventricolare sistolica pre-trattamento.

Nell'ambito di studi clinici prospettici che hanno valutato diversi trattamenti anti-HER2 per la gestione del carcinoma mammario, valori basali di FE compresi tra 50% e 55% sono stati confermati rappresentare un solido fattore di rischio per il successivo sviluppo di cardi tossicità correlata al trattamento anti-HER2 in termini di declino asintomatico della FE o sviluppo di CHF sintomatico (Tabella 4).

In particolare, nell'analisi di cardiotossicità dello studio adiuvante N9831 (5) che ha randomizzato 1944 pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale a ricevere chemioterapia con doxorubicina + ciclofosfamide seguita da: paclitaxel vs paclitaxel seguito da trastuzumab vs paclitaxel in associazione a trastuzumab ha rivelato un'associazione statisticamente significativa ed indipendente tra lo sviluppo di disfunzione ventricolare non permissiva per la prosecuzione di trastuzumab e valori di FE basali compresi tra 50 e 55% (eventi cardiaci in sottogruppi definiti sulla base di LVEF $\geq 65\%$ vs 55-64% vs 50-54%: 10 (1.7%, $p=0.033$, HR 0.31, 95% IC 0.11-0.90) vs 24 (3.9%, HR 0.70, 95% IC 0.27-1.84) vs 5 (5.6%). Similmente, l'analisi di cardiotossicità dello studio adiuvante NSABP B31 (4) che ha randomizzato 1830 pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale a ricevere o meno trastuzumab in associazione a paclitaxel sequenzialmente a chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide, ha riportato un'associazione significativa tra sviluppo di CHF e valori di FE basale compresi tra 50% e 55% (eventi CHF in sottogruppi definiti sulla base di FE basale $\geq 65\%$ vs 55%-64% vs 50%-54%: 9 (2.1%) vs 19 (4.2%, $p=0.092$, HR 1.98, 95% IC 0.89-4.37) vs 9 (12.4%; $p<0.001$, HR 6.72, 95% IC 2.67-16.92). In un'analisi esplorativa del più recente trial a singolo-braccio APT (7), nel quale 406 pazienti con carcinoma mammario HER2+ hanno ricevuto trattamento secondo paclitaxel + trastuzumab nel setting adiuvante (senza chemioterapia a base di antracicline), è stata osservata una correlazione tra FE basale compresa tra 50-55% e maggiore incidenza di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica (RR 0.30, 95% IC 0.10-0.90). Nell'analisi di cardiotossicità a lungo termine dello studio ALTTO (6) che ha incluso 8381 pazienti con carcinoma mammario HER2+ in stadio iniziale (confronto tra 4 bracci di trattamento: trastuzumab vs lapatinib vs trastuzumab \rightarrow lapatinib vs trastuzumab + lapatinib, somministrati al termine del trattamento chemioterapico a base di antracicline, successivamente o in concomitanza a chemioterapia a base di taxani), valori di FE basali compresi tra 50% e 55% sono risultati essere associati a maggiore incidenza di eventi cardiaci nella popolazione generale dello studio (FE basale $>64\%$ vs 55-64% vs $<55\%$: 102 (4.82%) vs 225 (12.03%, OR in analisi multivariata 2.32, 95% IC 1.61-3.35, $p=0.001$) vs 36 (18%; OR in analisi multivariata 3.10, 95% IC 1.54-6.25, $p=0.002$).

Non sono ad oggi disponibili analisi dettagliate circa il rischio di cardiotossicità in sottogruppi stratificati sulla base dei valori di FE basale ($<55\%$ vs $\geq 55\%$) nell'ambito dei rimanenti studi registrativi degli agenti anti-HER2 per il trattamento del carcinoma mammario in stadio iniziale o avanzato (Tabella 4).

Nell'ambito dello studio registrativo ToGA di trastuzumab in combinazione con chemioterapia a base di fluoripirimidine (vs chemioterapia da sola) per il trattamento del carcinoma gastrico HER2+ in stadio avanzato (8-9), sono stati inclusi pazienti con FE $\geq 50\%$, sottoposti a successivo monitoraggio ecocardiografico ogni 3 mesi. L'analisi di *safety* non ha evidenziato differenze significative in termini di cardiotossicità tra i due bracci di trattamento (eventi cardiaci 6% vs 6%), con incidenza di disfunzione ventricolare sinistra nel complesso contenuta ($<1\%$). Tuttavia, non sono disponibili dati dettagliati circa il profilo di cardiotossicità in sottogruppi di pazienti definiti sulla base di valori di FE $<55\%$ vs $\geq 55\%$.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio pilota Safe-HeaRT (3) che valutato la sicurezza dei trattamenti anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab, TDM1) in pazienti con carcinoma mammario stadio I-IV, FE compresa tra 45% e 49% e trattamento cardioprotettivo concomitante con beta-bloccante e ACE inibitore. Lo studio prevedeva il monitoraggio ecocardiografico secondo le seguenti tempistiche: basale, + 6 settimane, + 12 settimane e successivamente ogni 12 settimane. In caso di riduzione della FE $>10\%$ rispetto al valore basale o di riscontro di FE $\leq 35\%$ il trattamento anti-HER2 veniva temporaneamente interrotto, con successiva rivalutazione ecocardiografica a 2-4 settimane. In caso di recupero dei valori di FE, il trattamento anti-HER2 veniva ripreso, viceversa, in caso di conferma del declino della FE il paziente usciva dallo studio. L'*endpoint* primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti che completavano il trattamento anti-HER2 pianificato senza andare incontro a peggioramento della funzionalità cardiaca, intesa come disfunzione ventricolare sinistra sintomatica. Il trial ha raggiunto il suo *endpoint* primario: il 90% dei pazienti (n=27) ha completato il trattamento oncologico pianificato senza sviluppare disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica (95% IC 73.4%-97.9%).

Tali evidenze suggeriscono nel complesso che pazienti affetti da neoplasia solida con FE basale borderline (50-55%) sono maggiormente esposti al rischio di sviluppo di tossicità cardiaca associata a trattamento anti-HER2, in termini di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica, rispetto a pazienti con FE basale normale ($\geq 55\%$). Va tuttavia sottolineato che tali dati derivano esclusivamente da studi condotti in popolazioni di pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale e che i pazienti con FE compresa tra 50% e 55% arruolati nei suddetti studi rappresentano una popolazione largamente sottorappresentata rispetto ai sottogruppi di pazienti con FE basale $\geq 55\%$. Inoltre, va specificato che valori di FE $<55\%$ rappresentavano

criterio di esclusione in alcuni dei principali studi registrativi di agenti anti-HER2 per il trattamento del carcinoma mammario o gastrico (10-13) (Tabella 4).

Inoltre, ad oggi non sono disponibili evidenze di natura prospettica che suggeriscano un vantaggio conferito dall'intensificazione del monitoraggio ecocardiografico in tale sottogruppo di pazienti in termini di (i) prevenzione di sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o CHF sintomatico e/o (ii) di riduzione della proporzione di pazienti andati incontro ad interruzione definitiva del trattamento anti-HER2 a causa della cardi tossicità ad esso correlata, rispetto al monitoraggio standard alle tempistiche arbitrariamente stabilite ed attualmente raccomandate dalle principali linee guida italiane (AIOM Neoplasie della Mammella; AIOM Neoplasie dello Stomaco e della Giunzione Gastro-Esofagea) ed internazionali (ASCO, NCCN, ESMO). I risultati dello studio prospettico Safe-HeaRT (3), nonostante non siano direttamente applicabili alla popolazione considerata nel presente quesito (in tale studio erano infatti incluse pazienti con LVEF 45%-49% e non con FE 50-54%) e siano ristretti a pazienti con carcinoma mammario, rassicurano sulla sicurezza cardiologica dei trattamenti anti-HER2 in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra basale e concomitante trattamento cardioprotettivo, proponendo in tale sottogruppo un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato nei primi 3 mesi di trattamento (timing per il monitoraggio ecocardiografico: basale, 6 settimane, 12 settimane e successivamente ogni 12 settimane).

Pertanto, alla luce dei dati a supporto di un maggior rischio di cardi tossicità in pazienti con FE basale <55%, appare ragionevole estendere l'evidenza derivante dallo studio Safe-HeaRT alla popolazione di pazienti con FE basale borderline (FE compresa tra 50% e 55%) offrendo un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato nei primi 3 mesi di trattamento (ogni 6 settimane per i primi 3 mesi, successivamente ogni 12 settimane).

Tabella 4. Cardiotossicità nel sottogruppo di pazienti con FE basale 50-54% nei principali studi con farmaci anti-HER2 in pazienti affetti da tumori solidi.

Studio	Popolazione, setting, agente anti-HER2	N Tot (n FE 50-54%)	Eventi cardiaci correlati al trattamento anti-HER2 in sottogruppi di pazienti definiti sulla base dei valori di LVEF
NSABP B31 (4)	BC, adiuvante, H	1830 (7)	≥65% : 9 (2.1%) 55%-64% : 19 (4.2%, p=0.092, HR1.98, 95% IC 0.89-4.37) 50%-54%: 9 (12.4%; p<0.001, HR 6.72, 95% IC 2.67-16.92)
N9831 (5)	BC, adiuvante, H	1944 (90)	≥65%: %: 10 (1.7%, p=0.033, HR 0.31, 95% IC 0.11-0.90) 55-64%: 24 (3.9%, HR 0.70, 95% IC 0.27-184 50-54 %: 5 (5.6%)
APT (7)	BC, adiuvante, H	406 (40)	RR 0.30, 95% IC 0.10-0.90
HERA (10)	BC, adiuvante, H	1694 (0*)	NA
NOAH (14)	BC, neoadiuvante, H	334 (0*)	NA
Neosphere (11)	BC, neoadiuvante, H+P	107 (0*)	NA
Tryphaena (12)	BC, neoadiuvante, H+P	225 (0*)	NA
Cleopatra (15)	BC, avanzato, H+P	808 (NA)	FE basale non associata a disfunzione ventricolare sinistra
EMILIA (16)	BC, avanzato, TDM-1	991 (NA)	NA
ToGA (8)	GC, avanzato, H	594 (NA)	NA
JACOB (13)	GC avanzato, H+P	3287 (0*)	NA

*pts with FE<55% excluded per trial protocol

NA: *not available*

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni in termini di diretta applicabilità dei risultati (indirectness) in quanto nessuno studio incluso ha direttamente confrontato la sorveglianza ecocardiografica standard vs protocolli di sorveglianza intensiva in pazienti affetti da tumori solidi, candidati a trattamento anti-HER2 e con valori basali di FE ridotti.

Bilancio beneficio/danno: Pur con tutti i limiti sopra riportati, le evidenze disponibili suggeriscono un'associazione tra FE basale 50-55% e rischio di sviluppo di cardiotossicità (disfunzione ventricolare sinistra asintomatica/sintomatica) associata a trattamento anti-HER2, Appare quindi ragionevole estendere a tale sottogruppo le modalità di monitoraggio ecocardiografico applicate nell'ambito dello studio prospettico pilota Safe-HeaRT (condotto su pazienti con carcinoma mammario HER2+ e con FE basale 40-49%, asintomatiche per scompenso cardiaco), che prevedevano un monitoraggio più frequente nei primi tre mesi di trattamento.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	In pazienti candidati a trattamento con agenti anti-HER2 per neoplasia solida (carcinoma mammario in stadio iniziale o avanzato, carcinoma gastrico avanzato) e FE basale 50-55%, può essere preso in considerazione un monitoraggio più ravvicinato con valutazione della FE prima dell'inizio del trattamento, ogni 6 settimane per i primi 3 mesi, successivamente ogni 3 mesi durante la terapia e a 18 e 24 mesi dal termine della cura (1-8).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Newshean S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in female breast cancer patients with reduced left ventricular ejection fraction. *J Am Heart Ass.* 2018;7(15): e008637.
2. Yu AF, Yadav NU, Eaton AA, et al. Continuous trastuzumab therapy in breast cancer patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Oncologist* 2015;20(10):1105-10.
3. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the Safe-HeaRT study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):595-603.
4. Romond EH, Jeong J-H, Rastogi P, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) With ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3792-9.
2. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the north central cancer treatment group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1231-8.
3. Eiger D, Pondé NF, Agbor-Tarh D, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *Br J Cancer.* 2020;122(10):1453-60.
4. Dang C, Guo H, Najita J, et al. Cardiac outcomes of patients receiving adjuvant weekly paclitaxel and trastuzumab for node-negative, ERBB2-positive breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):29-36.
5. Bang Y-J, van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, 59andomized controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
6. Soo Park J, Youn J-C, Shim CY, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab in patients with HER2-positive gastric cancer. *Oncotarget* 2017;8(37):61837-45.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-205.
8. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Roman L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a 59andomized multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.
9. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84.
10. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, 59andomized, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372-84.
11. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a 59andomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):640-7.

12. Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, 60 randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-30.
13. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a 60 randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.

GRADE Quesito 12: *In pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della FE a valori compresi tra 40 e 49%, è indicata la prosecuzione del trattamento?*

RACCOMANDAZIONE:

In pazienti candidati a trattamento con agenti anti-HER2 per neoplasia solida (carcinoma mammario in stadio iniziale o avanzato, carcinoma gastrico avanzato) e FE basale 40-49%, può essere presa in considerazione una strategia terapeutica che preveda la prosecuzione di una terapia con un farmaco anti-HER2 previa implementazione di un adeguato trattamento farmacologico cardioprotettivo (beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani) e di strategie di follow-up clinico-strumentale a breve termine (ecocardiogramma e visita cardiologica ogni 6 settimane).

Forza della raccomandazione: **CONDIZIONATA A FAVORE**

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:

Per individuare gli studi in grado di valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) in pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento abbiano una riduzione asintomatica della FE a valori compresi tra 40 e 49% è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura che ha identificato 1807 documenti dopo rimozione dei duplicati, reviews, case reports, studi di fase I, abstracts non contenenti i dati circa gli *outcomes* di interesse.

Da 11 articoli in full-text è stato identificato 1 studio che rispondeva ai criteri di selezione e considerato di interesse per il quesito clinico (1). Tuttavia, il singolo studio preso in esame non ha direttamente valutato la prosecuzione di un trattamento con pertuzumab né ha considerato un trattamento con farmaco anti-HER2 in pazienti affetti da carcinoma gastrico.

Il singolo studio preso in esame, pubblicato da Hussain 2019 (1), è uno studio retrospettivo osservazionale monocentrico volto ad investigare il ruolo della prosecuzione di un trattamento con trastuzumab su un campione finale di 60 pazienti affetti da tumore mammario HER2-positivo andati incontro ad un decremento asintomatico della FE <50%. La comparsa di eventi cardiaci, definiti come insufficienza cardiaca sintomatica e/o la possibile/probabile morte di natura cardiovascolare, è stata scelta come endpoint primario. Lo studio ha arruolato pazienti sia in stadio precoce che metastatico, di cui il trattamento con il farmaco anti-HER2 a fronte di una riduzione della FE <50% è stato protratto nel 29% (14/49) e nell'82% (9/11) dei casi, rispettivamente. La differenza dei valori FE tra il braccio sperimentale che ha continuato il trattamento con trastuzumab (n= 23) versus il braccio di controllo che non ha continuato il trattamento (n=37) non si è mostrata statisticamente significativa con più della metà dei pazienti inclusi nel braccio sperimentale in grado di completare il trattamento senza alcun evento cardiaco (54% vs. 56%, rispettivamente, p = 0.293). 6 (26%) pazienti che hanno continuato il trattamento con trastuzumab (n = 23) hanno sviluppato un peggioramento nella riduzione asintomatica della FE (range 25-42%) che li ha costretti ad interrompere il trattamento con trastuzumab, mentre la comparsa di eventi cardiaci si è manifestata in soli 3 pazienti (13%). Tuttavia, l'assenza nello studio di *outcomes* altresì critici ed essenziali quali PFS ed OS, non consentendo di valutare a pieno il profilo di efficacia della prosecuzione di un trattamento con anti-HER2, va presa in considerazione insieme ai limiti intrinseci dello studio (natura retrospettiva, piccolo campionamento, potenziali fattori confondenti a seconda del setting adiuvante o metastatico).

Nonostante diverse evidenze già suggeriscano come nel complesso pazienti oncologici con FE basale borderline (50-55%), rispetto a pazienti con FE basale normale, siano maggiormente esposti al rischio di sviluppo di tossicità cardiaca associata a trattamento anti-HER2 in termini di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o sintomatica, va altresì sottolineato che i pochi dati a disposizione in pazienti con FE compresa tra 40% e 49% derivano da studi condotti in popolazioni non ben selezionate e con caratteristiche clinico-patologiche non ben bilanciate (la maggior parte dei pazienti con carcinoma mammario risulta in stadio iniziale piuttosto che metastatico, assenza di dati per tumore gastrico). Va specificato che valori di FE

compresa tra 40% e 49% rappresentano una popolazione largamente sottorappresentata e criterio di esclusione in alcuni dei principali studi registrativi di agenti anti-HER2 per il trattamento del carcinoma mammario o gastrico (2-5).

Inoltre, ad oggi non sono disponibili evidenze di natura prospettica che suggeriscano un vantaggio conferito dall'intensificazione del monitoraggio ecocardiografico in tale sottogruppo di pazienti in termini di (i) prevenzione di sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica o insufficienza cardiaca sintomatica e/o (ii) di riduzione della proporzione di pazienti andati incontro ad interruzione definitiva del trattamento anti-HER2 a causa della cardiotossicità ad esso correlata, rispetto al monitoraggio standard alle tempistiche arbitrariamente stabilite ed attualmente raccomandate dalle principali linee guida italiane (AIOM Neoplasie della Mammella; AIOM Neoplasie dello Stomaco e della Giunzione Gastro-Esofagea) ed internazionali (ASCO, NCCN, ESMO). I risultati dello studio prospettico Safe-HeaRT (6), nonostante non siano direttamente applicabili alla popolazione considerata nel presente quesito (in tale studio erano infatti incluse solo pazienti con LVEF 45%-49%) e siano ristretti a pazienti con carcinoma mammario, rassicurano sulla sicurezza cardiologica dei trattamenti anti-HER2 in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra basale e concomitante trattamento cardioprotettivo, proponendo in tale sottogruppo un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato ogni 6 settimane.

Pertanto, le esigue evidenze in letteratura di concerto con l'esperienza clinica individuale degli Estensori di queste linee guida suggeriscono nel complesso come sia ragionevole una strategia terapeutica che preveda la prosecuzione di una terapia con un farmaco anti-HER2 previa implementazione di un adeguato trattamento farmacologico cardioprotettivo (beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani) e di strategie di follow-up clinico-strumentale a breve termine (ecocardiogramma e visita cardiologica ogni 6 settimane).

Limiti: Nella valutazione degli studi inclusi sono state riscontrate limitazioni in termini di rischio di imprecisione, distorsione (*selection bias*), eterogeneità e diretta applicabilità dei risultati (*indirectness*). Inoltre, non sono disponibili dati di efficacia della prosecuzione di un trattamento con anti-HER2 in questo setting di popolazione né vi sono a disposizione studi che abbiano valutato l'impatto di un monitoraggio ecocardiografico intensivo in questa popolazione di pazienti. Per tali motivi, la qualità delle prove è da ritenersi molto bassa.

Bilancio benefico/danno: Pur con tutti i limiti sopra riportati e nonostante il rischio di sviluppo di cardiotossicità (disfunzione ventricolare sinistra asintomatica/sintomatica), in pazienti che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE a valori compresi tra 40 e 49%, appare quindi ragionevole la raccomandazione di un trattamento farmacologico cardioprotettivo (beta-bloccanti, ACE-inibitori/sartani) e monitoraggio ecocardiografico ogni 6 settimane.

Implicazioni per le ricerche future: Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole casistiche di pazienti trattati (tumore mammario vs gastrico, stadio precoce vs metastatico, basso vs alto rischio cardiovascolare, sintomatico vs asintomatico) al fine di valutare la strategia terapeutica ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale dei farmaci anti-HER2 in questo setting.

Qualità delle Evidenze

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

- nel piccolo campione del singolo studio retrospettivo selezionato non sono riportati gli *outcomes* di beneficio ritenuti critici dal panel in relazione ai dati di efficacia (PFS, OS)
- il singolo studio retrospettivo selezionato ha una esigua casistica unicamente costituita da genere femminile affetto da tumore mammario sia in stadio precoce che metastatico
- elevato rischio di imprecisione, distorsione (*selection bias*), eterogeneità e diretta applicabilità dei risultati (*indirectness*)

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

COI: Nessun conflitto dichiarato

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

Bibliografia

1. Hussain Y, Drill E, Dang CT, Liu, et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(1):239-46.
2. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet.* 2017;389(10075):1195-205.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.
4. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84.
5. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1372-84.
6. Lynce F, Barac A, Geng X, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the Safe-HEaRT study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):595-603.

4.3 Monitoraggio durante trattamento con farmaci inibitori del VEGF-pathway

Quesito 13: *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per malattie cardiovascolari, è indicato un ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento?*

Per rispondere al quesito è stata sviluppata una strategia di ricerca che ha restituito 1199 risultati dopo eliminazione dei duplicati e tutti esclusi da titolo e abstract.

Non esistono studi clinici randomizzati che valutino l'indicazione all'esame ecocardiografico nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per malattie cardiovascolari.

Dalla valutazione di revisioni sistematiche e metanalisi relative a pazienti trattati con anti VEGF si evidenzia però come questi farmaci determinino un aumentato rischio di scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra. Tuttavia, la cardiotossicità da agenti antiangiogenetici non è ben caratterizzata in quanto non inclusa come *endpoint* predefinito nei trial clinici (1).

Lo scompenso cardiaco è un evento avverso che può verificarsi approssimativamente nell'1-4% dei pazienti trattati con bevacizumab. Il rischio aumenta in pazienti precedentemente esposti a terapia con antracicline (2) o capecitabina (3) o irradiazione mediastinica (4).

Il rischio di scompenso cardiaco aumenta significativamente (2.69 volte) nei pazienti trattati con TKI anti VEGF rispetto ai pazienti non trattati con TKI (5). Tra i TKI anti-VEGF il farmaco gravato da maggior rischio di cardiotoxicità è il sunitinib. La cardiotoxicità definita come riduzione della FE > 10% si è verificata nel 28% dei pazienti trattati con sunitinib, ma solo il 3-8% ha sviluppato scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV (6).

La precedente esposizione ad antracicline o la presenza di cardiopatia ischemica o di scompenso cardiaco costituiscono un fattore di rischio indipendente a sviluppo di cardiotoxicità in pazienti trattati con TKI antiVEGF (7).

L'ecocardiogramma è un esame raccomandato dalle linee guida ESC in caso di sospetta disfunzione ventricolare per stabilire la diagnosi e nei pazienti con scompenso noto per definire l'eziologia e guidare la terapia (8). Inoltre, le Linee guida ESC per l'ipertensione arteriosa raccomandano l'esecuzione dell'ecocardiogramma in pazienti ipertesi quando ci sono anomalie dell'ECG o segni o sintomi di disfunzione ventricolare; inoltre, può essere preso in considerazione quando la rilevazione di ipertrofia del ventricolo sinistro può influenzare le decisioni di trattamento (9). Pertanto poiché l'ipertensione arteriosa rappresenta il principale e frequente evento avverso osservabile nei pazienti trattati con farmaci anti-VEGF e poiché il rischio di disfunzione ventricolare sinistra può essere aumentato in questi pazienti, l'esecuzione di un ecocardiogramma, con valutazione della frazione di eiezione, può essere considerato in pazienti affetti da tumori solidi, ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per malattie cardiovascolari, prima di iniziare il trattamento con farmaci anti-VEGF (8-15).

Inoltre, un recente report delle Società europea e americana di cardio-oncologia suggerisce che valutazione cardio-oncologica esaustiva che includa l'ecocardiogramma in pazienti che devono essere sottoposti a trattamento antineoplastico con anti-VEGF (16).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per malattie cardiovascolari, l'esecuzione di un ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento può essere presa in considerazione.	Condizionata a favore

* ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension (AGREE II overall score >50%)

Bibliografia

- Smith LA, Cornelius B, Plummer C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2016;26:9-42.
- Vejjongsap P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(9):938-45.
- Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, et al. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD003917.
- Rochette L, Guenancia C, Gudjoncik A, et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:326-48.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):596-603.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. Task force on the management of st-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33:2569-619.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):155-66.
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:14-25.
- Aleman MP, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *Eur J Cancer Suppl.* 2014;12:18-28.
- Tarantini L, Gulizia MM, Di Lenarda A, et al. ANMCO/AICO/AIOM Consensus document: Clinical and management pathways in cardio-oncology. *G Ital Cardiol.* 2017;18(1):14-66.
- Piepoli M, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315-81.
- Russo A, Novo G, Lancellotti P editor(s). Cardiovascular complications of cancer therapy, Springer Nature 2018.
- Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.
- Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(18):e018403.

Quesito 14: *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, con nota malattia cardiovascolare e/o con profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato, è indicato un eco-Doppler dei tronchi sovraortici in associazione ad ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento?*

Per rispondere al quesito è stata sviluppata una strategia di ricerca che ha restituito 1199 risultati dopo eliminazione dei duplicati e tutti esclusi da titolo e abstract.

Non esistono studi clinici randomizzati e neppure di tipo osservazionale che valutino l'indicazione all'esame Doppler dei tronchi sovra-aortici in associazione ad ecocardiogramma in pazienti affetti da tumori solidi che devono iniziare un trattamento con farmaci anti-VEGF.

Dalla valutazione di revisioni sistematiche e metanalisi relative a pazienti trattati con anti VEGF si evidenzia come questi farmaci determinino un aumentato rischio di eventi cardiovascolari.

In un rapporto redatto e approvato dal National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee pubblicato nel 2012 (1) le terapie antiangiogeniche sono state associate ad importanti tossicità cardiovascolari sistemiche come ipertensione, disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca, ischemia miocardica e infarto. Poiché l'uso degli anti-VEGF si allarga per includere i pazienti più anziani e quelli con malattie cardiovascolari esistenti, è probabile che gli effetti collaterali siano più frequenti. Il gruppo di esperti raccomanda ai medici di condurre e documentare una valutazione formale del rischio per le malattie cardiovascolari esistenti e le potenziali complicanze cardiovascolari prima del trattamento con inibitori del VEGF. Il Gruppo di lavoro sulla cardiotossicità e cardioprotezione della Società Italiana di Cardiologia in una *overview* di diverse revisioni sistematiche pubblicato nel 2016 (2) evidenzia come sia stato dimostrato che gli inibitori dell'angiogenesi, come bevacizumab, sorafenib e sunitinib, possono causare tromboembolia arteriosa e venosa.

In un'altra revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2017 (3) gli inibitori dell'angiogenesi aumentano il rischio di ipertensione, tromboembolia arteriosa, ischemia cardiaca e disfunzione cardiaca. Non c'era differenza significativa nel rischio cardiovascolare tra inibitori diretti del VEGF e le piccole molecole.

In una revisione narrativa pubblicata nel 2016 (4) si pone in evidenza come i farmaci antineoplastici anti-VEGF non solo possono causare disfunzione cardiaca ma anche lesioni vascolari e che pertanto non solo la funzione cardiaca ma anche quella vascolare debba essere valutata nei pazienti oncologici. L'ecografia delle

arterie carotidi è probabilmente il test più semplice da eseguire nella pratica di routine e potrebbe essere utile per guidare il medico verso una gestione più efficiente dei fattori di rischio cardiovascolare.

Le linee guida ESC (5) ci dicono che l'esame Doppler delle carotidi mediante la quantificazione dello spessore intima media (IMT) e/o la presenza di placche predice il rischio di malattia cardiovascolare. Le placche carotidee stenosanti hanno un forte valore predittivo sia per ictus che per infarto del miocardio, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. La presenza di placche carotidee classifica automaticamente i pazienti ad alto rischio; tuttavia, l'eco-Doppler dei tronchi sovraortici non è raccomandato di routine come test di screening a meno che non sia clinicamente indicato (pregresso TIA, ictus o nota malattia vascolare periferica). Pertanto, i pazienti con nota e documentata malattia cardiovascolare, i pazienti con diabete di tipo 1 o di tipo 2, quelli con livelli molto elevati di fattori di rischio individuali (inclusa ipertensione di grado 3) o malattia renale cronica (fasi 3–5), vengono automaticamente considerati essere a molto alto rischio (mortalità CVD > 10%) o alto (mortalità CVD 5-10%) rischio cardiovascolare a 10 anni. Tali pazienti non necessitano di esecuzione del Doppler dei tronchi sovraortici per una stima formale del rischio cardiovascolare ma solo se vi è una indicazione clinica. Per tutti gli altri pazienti si raccomanda la stima del rischio cardiovascolare a 10 anni utilizzando il sistema SCORE. Le tecniche di *imaging*, come il Doppler TSA, possono modificare la stima del rischio cardiovascolare, calcolata mediante la valutazione dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori, e possono essere presi in considerazione in soggetti asintomatici con valori di rischio vicino alle soglie (secondo le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare della ESC) (6). Il riscontro ecocardiografico di ipertrofia ventricolare sinistra in un paziente iperteso mi permette già di collocarlo tra quelli ad alto rischio. A questo punto l'esecuzione dell'eco-Doppler dei tronchi sovraortici nello stesso paziente ai fini di una stima del rischio non ha una raccomandazione di routine a meno che non sia clinicamente indicato.

L'eco-Doppler dei tronchi sovraortici è una metodica che utilizza ultrasuoni ed è priva di effetti collaterali, in grado di precisare il livello di rischio cardiovascolare. Tuttavia, in pazienti con nota malattia cardiovascolare o con elevato profilo di rischio cardiovascolare l'eco-Doppler dei tronchi sovraortici non aggiunge ulteriori informazioni sul livello di rischio e non trova quindi una indicazione di routine, a maggior ragione nei pazienti che già eseguono un ecocardiogramma. La sua indicazione andrebbe limitata ad una valutazione clinica nel singolo paziente.

In conclusione, a fronte di assenza di evidenza e in linea con quanto già in uso nella pratica clinica, il panel non ne suggerisce l'esecuzione routinaria.

Good practice statement:

- *Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, con nota malattia cardiovascolare e/o con profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato, l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici in associazione a ecocardiogramma non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione, se non in casi particolari dettati dalla valutazione clinica.*

Bibliografia

1. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J.* 2012;163(2),156-63.
2. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: An opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med.* 2016;17:S93-104.
3. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:120-7.
4. Di Lisi D, Madonna R, Zito c, et al. Anticancer therapy-induced vascular toxicity: VEGF inhibition and beyond. *Int J Cardiol.* 2017;227(227):11-7.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *Eur Heart J.* 2016;29(1):2315-81.

4.4 Monitoraggio durante trattamento con farmaci inibitori dei checkpoints immunitari

I farmaci inibitori dei checkpoints immunitari (ICI) sono anticorpi monoclonali diretti contro proteine regolatorie del sistema immunitario con funzione inibitoria. Gli ICI attualmente impiegati in pratica clinica sono anticorpi diretti contro recettori di membrana del linfocita T, il cytotoxic T-lymphocyte associated protein-4 (CTLA-4) e il programmed cell death protein-1 (PD-1), ed un ligando di quest'ultimo, il programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) (1). CTLA-4 inibisce il linfocita T nella fase di priming, mentre l'asse PD-1/PD-L1 inibisce il linfocita T nella fase effettrice. Gli anticorpi anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-

PD-1 (cemiplimab nivolumab, pembrolizumab) e anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) bloccano i *pathways* inibitori regolati dai propri bersagli, determinando la riattivazione della risposta immune anti-tumorale del linfocita T (Tabella 5) (2-3).

Tabella 5. Elenco degli ICI approvati in Italia con le rispettive indicazioni

Classe	Farmaco	Neoplasia	Indicazione
anti-CTLA-4	Ipilimumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni in associazione a nivolumab nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti ^x
		RCC	in associazione a nivolumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole ^x
anti-PD-1	Cemiplimab	cSCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma cutaneo a cellule squamose metastatico o localmente avanzato che non sono candidati ad intervento chirurgico curativo o radioterapia curativa
	Nivolumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica, che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti in associazione a ipilimumab nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti ^x
		NSCLC	in monoterapia nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti
		RCC	in monoterapia nel trattamento del carcinoma a cellule renali avanzato dopo precedente terapia negli adulti in associazione a ipilimumab nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio intermedio/sfavorevole ^x
		HNSCC	in monoterapia nel trattamento del HNSCC negli adulti in progressione durante o dopo terapia a base di platino
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivante o refrattario dopo trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e trattamento con brentuximab vedotin
	Pembrolizumab	Melanoma	in monoterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa in monoterapia nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti
NSCLC		in monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di	

			<p>EGFR o per ALK</p> <p>in associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino, nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK</p> <p>in associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel, nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico squamoso negli adulti.</p> <p>in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS $\geq 1\%$ e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia a bersaglio molecolare prima di ricevere pembrolizumab</p>
		Carcinoma Uroteliale	in monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti a progressione da una precedente chemioterapia contenente platino
		RCC	in associazione ad axitinib, nel trattamento di prima linea del RCC avanzato negli adulti
		HNSCC	in monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU), è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS ≥ 1
		cHL	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV
Anti-PD-L1	Atezolizumab	NSCLC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico precedentemente sottoposti a chemioterapia. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono essere stati sottoposti anche ad una terapia a bersaglio molecolare
		SCLC	in combinazione con carboplatino ed etoposide nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare a piccole cellule in stadio esteso
		TNBC	in combinazione con nab-paclitaxel nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario triplo negativo non resecabile localmente avanzato o metastatico i cui tumori presentano un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ e che non sono stati sottoposti a precedente chemioterapia per malattia metastatica
	Avelumab	MCC	in monoterapia nel trattamento di pazienti adulti affetti da MCC metastatico

	Durvalumab	NSCLC	in monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato, non resecabile, negli adulti il cui tumore presenta un'espressione di PD-L1 $\geq 1\%$ sulle cellule tumorali e la cui malattia non è progredita a seguito di chemioradioterapia a base di platino
* <i>indicazioni non rimborsate dal SSN</i>			
ALK: Anaplastic lymphoma kinase; cHL: classical Hodgkin lymphoma; CPS: combined positive score; cSCC: cutaneous squamous cell carcinoma; CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; EGFR: epidermal growth factor receptor; HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma; MCC: Merkel cell carcinoma; NSCLC: Non-small cell lung cancer; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed cell death-ligand 1; RCC: Renal cell carcinoma; TNBC: triple negative breast cancer; TPS: tumor proportion score.			

Gli ICI hanno un peculiare profilo di tossicità, caratterizzato da eventi avversi immuno-correlati (*immune-related adverse events*, irAEs) (4). Potenzialmente gli irAEs possono potenzialmente colpire qualsiasi organo o apparato, incluso il sistema cardiovascolare (5).

Analogamente ad altri irAEs, il meccanismo patogenetico principale della tossicità cardiovascolare da ICI consiste in un danno tissutale immuno-mediato. Infatti, CTLA-4 e asse PD-1/PD-L1 svolgono un ruolo cruciale nell'interazione tra sistema immunitario e cuore al fine di garantire la tolleranza periferica e limitare il danno tissutale in presenza di processi flogistici a carico del tessuto cardiovascolare; in modelli preclinici, infatti, l'abrogazione di tali *pathways* determina miocardite autoimmune e scompenso cardiaco su base infiammatoria, attraverso un processo di risposta T-citotossica nei confronti di antigeni cardiaci (6). Oltre a proteggere il sistema cardiovascolare da risposte immunitarie esuberanti, l'asse PD-1/PD-L1 potrebbe avere anche un'azione cardioprotettiva diretta in quanto, in condizioni di stress o di patologia del miocardio quali ischemia-riperfusion e ipertrofia del ventricolo sinistro, è stato descritto un incremento di espressione di PD-L1; il blocco dell'asse PD-1/PD-L1 ne inibisce l'azione cardioprotettiva diretta e potrebbe pertanto contribuire al peggioramento di una sottostante cardiopatia (7). Infine, l'incremento dell'infiammazione sistemica osservato in corso di terapia con ICI potrebbe accelerare lo scompenso cardiaco, costituendo un ulteriore potenziale meccanismo di cardiotossicità di tali farmaci (5).

Le manifestazioni della tossicità cardiovascolare da ICI sono molteplici ed includono miocardite, pericardite, versamento pericardico, sindrome di Takotsubo, anomalie di conduzione fino al blocco atrioventricolare completo, sindrome coronarica acuta, scompenso cardiaco, arresto cardiaco e vasculite (5). Tra tutte queste manifestazioni, una problematica particolarmente rilevante è la miocardite. Infatti, sebbene tale complicanza sembri essere relativamente poco frequente (con tassi di incidenza molto variabili, riportati tra il 0.1% e

1.14%, fino al 2.4% in pazienti trattati con combinazioni di anti-CTLA-4 e anti-PD-1) (8-9), è tuttavia gravata da un elevato tasso di mortalità, pari a circa il 40% dei casi [10]. Oltre alla terapia combinata con anti-CTLA-4 e anti-PD1, altri fattori di rischio per miocardite da ICI includono diabete mellito, apnee del sonno, elevato indice di massa corporea, preesistenti condizioni autoimmuni (5). La miocardite si manifesta precocemente in corso di trattamento con ICI, generalmente entro le prime 3-4 somministrazioni di terapia. Può manifestarsi con scompenso cardiaco acuto, edema polmonare e, in casi severi, shock cardiogeno, insufficienza multiorgano ed aritmie ventricolari (9;11-12). Sono state descritte anche forme latenti di miocardite, caratterizzate da sintomi lievi ed aspecifici associati ad incremento della troponina, ma il loro significato clinico non è ancora del tutto noto (13).

4.4.1. Strategie di monitoraggio

La gestione della cardiotossicità da ICI è affrontata nelle Linee Guida AIOM “Gestione della tossicità da immunoterapia”. Tali linee guida raccomandano come strategia di monitoraggio in pazienti candidati a terapia con ICI:

a) Prima di iniziare terapia con ICI:

- ECG a 12 derivazioni
- Considerare dosaggio di troponina nei pazienti candidati a terapia di combinazione (anti-CTLA-4+anti-PD-1/PD-L1)

b) Durante terapia con ICI:

- Prestare elevata attenzione al riscontro di qualsiasi segno/sintomo di nuova insorgenza; a tal proposito è importante considerare che la cardiotossicità da ICI non si manifesta solo con sintomi cardiovascolari specifici (es. dispnea, ortopnea, palpitazioni, dolore toracico, segni di scompenso cardiaco), ma anche con disturbi aspecifici (es. astenia, malessere, dolori muscolari ed ipostenia) in assenza di sintomi cardiovascolari
- In caso di sospetta cardiotossicità da ICI, attivare prontamente l'iter diagnostico appropriato
- Nei pazienti sottoposti a dosaggio di troponina basale, ripetere la troponina a 2, 4 e 12 settimane

c) Alla comparsa dei sintomi:

- Considerare valutazione cardiologica
- ECG a 12 derivazioni
- Troponina cardiaca
- Peptide Natriuretico B, preferibilmente NTproBNP
- Rx torace
- Ecocardiogramma

Ulteriori indagini diagnostiche da stabilire in accordo con il cardiologo, a seconda della presentazione clinica, possono includere:

- Coronarografia
- Test di ischemia inducibile (ECG da sforzo, ecostress/fisico o farmacologico, scintigrafia miocardica)
- RMN cardiaca
- Ecocolor Doppler TSA, arti superiori e inferiori (nel caso in cui si sospetti una vasculite)

In aggiunta a tali raccomandazioni, recenti dati suggeriscono l'opportunità di correggere i fattori di rischio cardiovascolari prima, durante e dopo il trattamento con ICI. Infatti, uno studio a coorti appaiate (2842 pazienti per ciascuna delle 2 coorti) di recente pubblicazione (14), ha riportato un incremento di rischio di circa 3 volte (HR 3.3 [95% CI 2.0-5.5]; $P < 0.001$) di sviluppare eventi cardiovascolari aterosclerotici (infarto del miocardio, intervento di rivascolarizzazione coronarica ed ictus ischemico) nei pazienti oncologici esposti a trattamento con ICI rispetto ai pazienti oncologici non esposti a trattamento con ICI, in un'analisi multivariata comprendente fattori noti di rischio cardiovascolare (sesso maschile, età, BMI, ipertensione, diabete mellito, insufficienza renale cronica, fumo, anamnesi di evento cardiovascolare, uso di statine, uso di aspirina, emoglobina e colesterolo LDL). In un sotto-studio di *imaging* condotto su 40 pazienti affetti da melanoma è stato inoltre valutato il volume di placca aterosclerotica dell'aorta toracica mediante scansioni ripetute in tre momenti diversi, ed è stato rilevato un tasso maggiore di progressione della placca (6.7% annuo vs 2.1% annuo; $p = 0.02$) dopo il trattamento con ICI rispetto a prima del trattamento con ICI; i pazienti

trattati con statine o che hanno ricevuto corticosteroidi hanno avuto un minor tasso di progressione della placca rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto tali trattamenti.

4.4.2. Trattamento della tossicità cardiovascolare da ICI

Per quanto riguarda il trattamento di miocardite e tossicità pericardica da ICI si rimanda alle Linee Guida AIOM “Gestione della tossicità da immunoterapia”.

Di seguito è riportata una sintesi delle raccomandazioni:

- **Miocardite:** In pazienti con diagnosi di miocardite da ICI, il trattamento immunoterapico dovrebbe essere sospeso (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte) (9;16) e dovrebbe essere iniziata terapia steroidea con metilprednisolone ev 1-2 mg/kg die (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte) (9;12;16-17); una posologia di steroide più elevata (metilprednisolone ev 1000 mg/die) dovrebbe essere utilizzata in pazienti con miocardite ad esordio severo G4 (opinione del panel; forza della raccomandazione: positiva debole), e nei pazienti non responsivi dopo 24-48 ore di terapia steroidea alla posologia convenzionale (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte). Una volta ottenuta la risoluzione dell'evento avverso, il ripristino del trattamento con ICI non dovrebbe essere preso in considerazione (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole). Esistono evidenze riguardo l'impiego di farmaci immunosoppressori non steroidei, plasmaferesi ed immunoglobuline endovenose (IGIV) nella gestione della miocardite immuno-correlata. Tali trattamenti tuttavia non hanno indicazione specifica in Italia per la miocardite da ICI e pertanto il loro eventuale utilizzo in tal senso è da considerarsi off-label.

- **Pericardite/versamento pericardico:** La tossicità pericardica può manifestarsi con pericardite (in forma isolata o associata a coinvolgimento miocardico in un quadro di peri-miocardite o mio-pericardite) e / o versamento pericardico e fino al quadro grave di tamponamento cardiaco (5).

In pazienti con pericardite immuno-correlata G1-G2 (asintomatica o sintomatica ad es. per dolore toracico, ma senza conseguenze fisiologiche) o con versamento pericardico G2 di entità minima (versamento visibile solo in sistole) o lieve (<10 mm in telediastole), il trattamento con ICI può non essere sospeso (opinione del panel; forza della raccomandazione: negativa debole), ma in tal caso viene suggerito un frequente

monitoraggio clinico ed ecocardiografico. Il trattamento con ICI dovrebbe invece essere sospeso in pazienti con pericardite immuno-correlata G3-G4 (con conseguenze fisiologiche o potenzialmente letale), con versamento pericardico immuno-correlato G2 di entità moderata/severa (>10 mm in telediastole), o G3-G4 (con conseguenze fisiologiche o potenzialmente letali), o con tamponamento cardiaco (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte) (16). Inoltre, in pazienti con versamento pericardico emodinamicamente significativo (G3-G4) o con tamponamento, dovrebbe essere effettuata la pericardiocentesi (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte) (6;19).

La terapia steroidea (prednisone 1 mg/kg/die) è raccomandata nei pazienti con pericardite G2-G4, versamento pericardico G2 moderato/severo, G3-G4 o tamponamento cardiaco (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva forte) (15;17).

Nei pazienti con con pericardite immuno-correlata G1-G2 o versamento pericardico immuno-correlato di lieve entità, può essere presa in considerazione una terapia con aspirina/FANS e colchicina (qualità delle prove: molto bassa; forza della raccomandazione: positiva debole) (19).

Di seguito sono riportate alcune considerazioni su altre manifestazioni di tossicità cardio-vascolare da ICI.

- **Aritmie:** nella maggior parte dei casi, le aritmie, durante il trattamento immunoterapico, sono secondarie al danno cardiaco da miocardite (12) Possono presentarsi varie forme di aritmia tra cui fibrillazione atriale, aritmie ventricolari e malattie della conduzione (12) La miocardite può essere associata a difetti di conduzione, dovuti a infiltrati infiammatori che invadono il sistema di conduzione: l'elettrocardiogramma può mostrare ritardo nella conduzione intraventricolare, prolungamento dell'intervallo e, infine, blocco cardiaco completo (20). In caso di aritmie minacciose per la vita o che determinino instabilità emodinamica, è necessario ricoverare il paziente in ambiente cardiologico, in monitoraggio elettrocardiografico continuo, e ricercare la causa di esse. In caso di blocchi atrio-ventricolari avanzati è indicato il ricovero in ambiente cardiologico, per impianto del pacemaker oppure lo studio elettrofisiologico, in base alla tipologia dell'aritmia. Per la gestione e il trattamento delle aritmie si raccomanda di seguire le linee guida cardiologiche.

- **Sindrome coronarica acuta:** il trattamento con ICI aumenta il rischio di eventi aterosclerotici (infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica ed ictus ischemico), probabilmente in quanto contribuisce alla

progressione della placca aterosclerotica (14). Nei pazienti che hanno troponine elevate e sono in trattamento con ICI, il danno miocardico può essere correlato ad una miocardite tossica, ad una sindrome coronarica acuta da rottura di placca oppure da vasculite coronarica. L'infarto del miocardio è caratterizzato da dolore toracico, nuovi cambiamenti elettrocardiografici del tratto ST indicativi d'ischemia (ad esempio elevazione o sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T), incremento delle troponine cardiache e solitamente nuove anomalie della cinesi segmentaria all'ecocardiogramma. L'esame coronarografico è diagnostico e il trattamento percutaneo delle lesioni è indicato se viene identificata una stenosi emodinamicamente significativa (5;21). In letteratura, è stato inoltre riportato un caso di vasospasmo coronarico secondario al trattamento con inibitori del PD-L1 (22). La gestione e il trattamento delle sindromi coronariche acute deve essere effettuata in accordo alle linee guida delle società internazionali di cardiologia (ESC, ACC, AHA).

- **La sindrome di Takotsubo:** nota anche come "cardiomiopatia da stress" o "sindrome del cuore spezzato", è una forma transitoria di disfunzione sistolica ventricolare sinistra, che imita una sindrome coronarica acuta, in assenza di malattia coronarica ostruttiva; colpisce generalmente le donne in postmenopausa e gli anziani, e di solito è attribuito a uno stress emotivo (23). Gli ICI sono stati associati alla sindrome di TakoTsubo. Uno studio retrospettivo ha riportato che il 14% dei pazienti (4/29) con cardiotossicità correlata ad immunoterapia aveva una sindrome di TakoTsubo (24). Sono stati proposti diversi meccanismi patogenetici, tra cui eccessiva produzione di catecolamine, disfunzione microvascolare o spasmo coronarico indotti da ICI, ma in realtà i meccanismi esatti non sono noti. L'insorgenza della sindrome di TakoTsubo mima una sindrome coronarica acuta e l'approccio diagnostico prevede, dopo l'inquadramento iniziale, l'esecuzione dell'esame coronarografico per escludere la cardiopatia ischemica. Il trattamento della sindrome di TakoTsubo è principalmente di supporto: l'insufficienza cardiaca e le aritmie sono gestite secondo le linee guida cardiologiche (21;25). La funzionalità cardiaca ritorna nella norma nella maggior parte dei pazienti, ma la mortalità intraospedaliera è del 2-8% (26). Nella sindrome di TakoTsubo è importante prestare attenzione alla formazione di trombi ventricolari, in particolar modo a livello apicale sinistro, correlato al ballooning, e se necessario iniziare la terapia anticoagulante (23). Infine, sia l'immunoterapia che la sindrome di TakoTsubo possono essere associate al prolungamento dell'intervallo QT con l'insorgenza di aritmie pericolose per la vita.

- **Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare:** il meccanismo con cui si verificano eventi tromboembolici correlati a ICI nei pazienti oncologici rimane poco chiaro. In caso di sospetto clinico di trombosi venosa profonda è utile eseguire un ecocolordoppler venoso degli arti inferiori, e nel sospetto clinico di embolia polmonare è necessario effettuare in urgenza l'angio-TC torace per la valutazione delle arterie polmonari e dei suoi rami, senza ritardare il trattamento anticoagulante (27).

Bibliografia

1. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480(7378):480-9.
2. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(4):252-64.
3. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2517-9.
4. Inno A, Metro G, Bironzo P, et al. Pathogenesis, clinical manifestations and management of immune checkpoint inhibitors toxicity. *Tumori*. 2017;103(5):405-21.
5. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):e447-58.
6. Lichtman AH. The heart of the matter: protection of the myocardium from T cells. *J Autoimmun*. 2013;45:90-6.
7. Baban B, Liu JY, Qin X, et al. Upregulation of programmed death-1 and its ligand in cardiac injury models: interaction with GADD153. *PLoS One*. 2015;10:e0124059.
8. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
9. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64.
10. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1792.
11. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
12. Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation*. 2017;136(21):2085-7.
13. Norwood TG, Westbrook BC, Johnson DB, et al. Smoldering myocarditis following immune checkpoint blockade. *J Immunother Cancer*. 2017;5(1):91.
14. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, et al. Association between immune checkpoint inhibitors with cardiovascular events and atherosclerotic plaque. *Circulation*. 2020;142(24):2299-2311.
15. Mir H, Alhussein M, Alrashidi S, et al. Cardiac complications associated with checkpoint inhibition: a systematic review of the literature in an important emerging area. *Can J Cardiol*. 2018;34(8):1059-68.
16. Atallah-Yunes SA, Kadado AJ, Kaufman GP, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy and myocarditis: a systematic review of reported cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(6):1527-57.
17. Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J, et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):266. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2019 Dec 2;7(1):335.
18. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, et al. Targeted cancer therapies with pericardial effusions requiring pericardiocentesis focusing on immune checkpoint inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1351-7.
19. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):965-1012.
20. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovascular research*. 2019;115(5):854-68.
21. Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(12):1082.

22. Nykl R, Fischer O, Vykoupil K, et al. A unique reason for coronary spasm causing temporary ST elevation myocardial infarction (inferior STEMI) - systemic inflammatory response syndrome after use of pembrolizumab. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2017;2:e100-2.
23. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on takotsubo syndrome: a position statement from the taskforce on takotsubo syndrome of the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur J of Heart Fail.* 2016;18(1):8-27-5.
24. Ederhy S, Cautela J, Ancedy Y, et al. Takotsubo-like syndrome in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *JACC Cardiovascular imaging.* 2018;11(8):1187-90.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
26. Gopalakrishnan M, Hassan A, Villines D, et al. Predictors of short- and long-term outcomes of Takotsubo cardiomyopathy. *American J Cardiol.* 2015;116(10):1586-90.
27. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603.



**Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e
evidence to decision framework**



QUESITO 10

In pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa, è possibile un trattamento con doxorubicina liposomiale?

POPULATION:	pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa
INTERVENTION:	un trattamento con doxorubicina liposomiale
COMPARISON:	non fare il trattamento
MAIN OUTCOMES:	Objective response rate (partial + complete); Objective response rate (partial + complete); Progression free survival; Overall survival ; Overall survival; Tossicità cardiaca (Fibrillazione atriale sintomatica); Tossicità cardiaca (Diminuzione in LVEF >= 10%); Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 3/4); Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 1/2); Tossicità ematologica (Anemia Grado 1/2); Tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca ; Discontinuation rate;
SETTING:	
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		Sospensione o prosecuzione della doxorubicina liposomiale potrebbe influenzare gli outcomes dei pazienti (da un lato la risposta del tumore al trattamento, dall'altro il peggioramento della tossicità cardiaca). È quindi prioritario formulare raccomandazioni in merito alla gestione dei farmaci anti-HER2 (sospensione vs. prosecuzione) pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial x Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 14 giugno 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2596 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract e la lettura di 15 articoli in full-text abbiamo identificato 2 studi che rispondevano ai criteri di selezione del PICO.</p> <table border="1" data-bbox="412 592 1216 1410"> <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">Comme nti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non fare il trattamento</th> <th>Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Objective response rate (partial + complete)</td> <td colspan="2">Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.</td> <td>-</td> <td>155 (1 RCT)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objective response rate (partial + complete)</td> <td colspan="2">Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)²</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall</td> <td colspan="2">La sopravvivenza complessiva non è stata</td> <td>-</td> <td>155</td> <td>⊕⊕○○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti	Rischio con non fare il trattamento	Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale	Objective response rate (partial + complete)	Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.		-	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		Objective response rate (partial + complete)	Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}		Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-		Overall	La sopravvivenza complessiva non è stata		-	155	⊕⊕○○		<p>Il panel giudica piccola l'entità del beneficio in quanto, negli studi selezionati, non si sono osservati benefici in termini di efficacia (risposte obiettive e sopravvivenza globale). Inoltre, gli studi contengono casistiche di pazienti in parte già sottoposti anche ad altri trattamenti che non permettono di produrre un preciso giudizio di causa effetto sulla doxorubicina liposomiale.</p> <p>Nella votazione non è stato considerato lo studio RCT.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti																													
	Rischio con non fare il trattamento	Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale																																					
Objective response rate (partial + complete)	Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.		-	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																																		
Objective response rate (partial + complete)	Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}																																		
Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-																																		
Overall	La sopravvivenza complessiva non è stata		-	155	⊕⊕○○																																		

survival	significativamente aumentata dalla terapia di mantenimento con PLD (n=78), rispetto al braccio di osservazione (n=77) (24,8 vs 22,0 mesi, rispettivamente; HR = 0,86, IC 95%: 0,58-1,27, P = 0,435).		(1 RCT) ¹	BASSA ^{a,c}	
Overall survival	22 pazienti sono stati valutati per overall survival (OS) La mediana dell'OS è stata di 9,6 mesi (95% CI, 5,4-13,9).		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}
Tossicità cardiaca (Fibrillazione atriale sintomatica)	Un paziente, trattato precedentemente con terapia antracicline e nessuna storia di malattia cardiaca, ha sviluppato fibrillazione atriale sintomatica dopo la prima applicazione di PLD.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}
Tossicità cardiaca (Diminuzione in LVEF >= 10%)	Popolazione in studio		RR 4.94 (0.59 a 41.28)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}
	13 per 1.000	64 per 1.000 (8 a 536)			
Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 3/4)	Popolazione in studio		RR 24.68 (1.49 a 409.72)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)			
Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 1/2)	Popolazione in studio		RR 3.51 (1.80 a 6.85)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}
	117 per 1.000	410 per 1.000			

	1.000	(210 a 801)				
Tossicità ematologica (Anemia Grado 1/2)	Popolazione in studio		RR 4.41 (2.06 a 9.43)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	156 per 1.000	687 per 1.000 (321 a 1.000)				
Tasso di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca - non riportato	-	-	-	-	-	
Discontinuation rate	Popolazione in studio		RR 36.53 (2.24 a 595.69)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				

1. Alba, E., Ruiz-Borrego, M., Margelí, M., Rodríguez-Lescure, A., Sánchez-Rovira, P., Ruiz, A., Mel-Lorenzo, J. R., Ramos-Vázquez, M., Ribelles, N., Calvo, E., Casado, A., Márquez, A., Vicente, D., García-Sáenz, J. A., Martín, M.. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. Breast Cancer Res Treat; Jul 2010.
2. Jehn, C. F., Hemmati, P., Lehenbauer-Dehm, S., Kümmel, S., Flath, B., Schmid, P.. Biweekly Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx) in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Phase 2 Study. Clin Breast Cancer; Dec 2016.
 - a. Non ci sono informazioni nello studio riguardo l'inizio della terapia con PLD dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa nei partecipanti.
 - b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.
 - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
 - d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per Indirectness: studio osservazionale senza gruppo di confronto.
 - e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e ampi intervalli di confidenza.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																					
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ✘ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 14 giugno 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2596 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract e la lettura di 15 articoli in full-text abbiamo identificato 2 studi che rispondevano ai criteri di selezione del PICO.</p> <table border="1" data-bbox="414 539 1339 1407"> <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">Ne dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comme nti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non fare il trattamento</th> <th>Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Objective response rate (partial + complete)</td> <td colspan="2">Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.</td> <td>-</td> <td>155 (1 RCT)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Objective response rate (partial + complete)</td> <td colspan="2">Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.</td> <td>-</td> <td>(1 studio osservazionale)²</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{c,d}</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progression free survival - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival</td> <td colspan="2">La sopravvivenza complessiva non è stata significativamente aumentata dalla terapia di mantenimento con PLD (n=78), rispetto al braccio di osservazione (n=77) (24,8 vs 22,0 mesi</td> <td>-</td> <td>155 (1 RCT)¹</td> <td>⊕⊕○○ BASSA^{a,c}</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti	Rischio con non fare il trattamento	Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale	Objective response rate (partial + complete)	Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.		-	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		Objective response rate (partial + complete)	Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}		Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-		Overall survival	La sopravvivenza complessiva non è stata significativamente aumentata dalla terapia di mantenimento con PLD (n=78), rispetto al braccio di osservazione (n=77) (24,8 vs 22,0 mesi		-	155 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c}		<p>Alla luce delle scarse evidenze in letteratura ed in base alla propria esperienza clinica individuale, il panel giudica irrilevante l'entità del rischio della prosecuzione di un simile trattamento.</p> <p>Nella votazione non è stato considerato lo studio RCT.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	Ne dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti																													
	Rischio con non fare il trattamento	Rischio con un trattamento con doxorubicina liposomiale																																					
Objective response rate (partial + complete)	Dei 78 pazienti, 37 pazienti che avevano la malattia stabile dopo la terapia di induzione, 6 (16%) hanno ottenuto una risposta alla terapia durante la fase di mantenimento con PLD.		-	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																																		
Objective response rate (partial + complete)	Dei 22 pazienti valutati per la risposta al trattamento solo 1 paziente (4%) ha avuto una risposta parziale al trattamento.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}																																		
Progression free survival - non riportato	-	-	-	-	-																																		
Overall survival	La sopravvivenza complessiva non è stata significativamente aumentata dalla terapia di mantenimento con PLD (n=78), rispetto al braccio di osservazione (n=77) (24,8 vs 22,0 mesi		-	155 (1 RCT) ¹	⊕⊕○○ BASSA ^{a,c}																																		

	rispettivamente; HR = 0,86, IC 95%: 0,58-1,27, P = 0,435).					
Overall survival	22 pazienti sono stati valutati per overall survival (OS) La mediana dell'OS è stata di 9,6 mesi (95% CI, 5,4-13,9).		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}	
Tossicità cardiaca (Fibrillazione atriale sintomatica)	Un paziente, trattato precedentemente con terapia anthracycline e nessuna storia di malattia cardiaca, ha sviluppato fibrillazione atriale sintomatica dopo la prima applicazione di PLD.		-	(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{c,d}	
Tossicità cardiaca (Diminuzione in LVEF >= 10%)	Popolazione in studio		RR 4.94 (0.59 a 41.28)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	13 per 1.000	64 per 1.000 (8 a 536)				
Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 3/4)	Popolazione in studio		RR 24.68 (1.49 a 409.72)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				
Tossicità ematologica (Neutropenia Grado 1/2)	Popolazione in studio		RR 3.51 (1.80 a 6.85)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	117 per 1.000	410 per 1.000 (210 a 801)				
Tossicità ematologica (Anemia Grado 1/2)	Popolazione in studio		RR 4.41 (2.06 a 9.43)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
	156 per 1.000	687 per 1.000 (321 a 1.000)				

Tasso di ospedalizzazione e per insufficienza cardiaca - non riportato	-	-	-	-	-	
	Popolazione in studio		RR 36.53 (2.24 a 595.69)	155 (1 RCT) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,e}	
Discontinuation rate	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				

1. Alba, E., Ruiz-Borrego, M., Margelí, M., Rodríguez-Lescure, A., Sánchez-Rovira, P., Ruiz, A., Mel-Lorenzo, J. R., Ramos-Vázquez, M., Ribelles, N., Calvo, E., Casado, A., Márquez, A., Vicente, D., García-Sáenz, J. A., Martín, M.. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. Breast Cancer Res Treat; Jul 2010.
2. Jehn, C. F., Hemmati, P., Lehenbauer-Dehm, S., Kümmel, S., Flath, B., Schmid, P.. Biweekly Pegylated Liposomal Doxorubicin (Caelyx) in Heavily Pretreated Metastatic Breast Cancer: A Phase 2 Study. Clin Breast Cancer; Dec 2016.
 - a. Non ci sono informazioni nello studio riguardo l'inizio della terapia con PLD dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa nei partecipanti.
 - b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.
 - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
 - d. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per Indirectness: studio osservazionale senza gruppo di confronto.
 - e. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e ampi intervalli di confidenza.

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"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La certezza delle prove è MOLTO BASSA per: rischio di distorsione, indirectness e imprecisione.	I soli due selezionati hanno una esigua casistica unicamente costituita da genere femminile affetto da tumore mammario.

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"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2134 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>In assenza di robuste evidenze provenienti dagli studi clinici selezionati ed in base all'esperienza individuale, il panel ritiene che ci possa essere una importante incertezza o variabilità nelle preferenze del paziente. Queste potrebbero variare a seconda della tollerabilità: se non francamente sintomatici i pazienti potrebbero dare priorità agli outcomes di efficacia della terapia antitumorale, se francamente sintomatici il paziente potrebbe dare priorità alla risoluzione della tossicità. Inoltre, la variabilità può essere correlata al tipo di evento avverso (sintomatico vs asintomatico) manifestato dal paziente.</p>
Balance of effects		
Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>Anche se in assenza di robusti dati di efficacia a fronte di esigui dati di tollerabilità in pazienti non fortemente selezionati, in base all'esperienza clinica individuale il panel probabilmente è in favore dell'intervento</p>
Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2134 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>In assenza di solide evidenze in letteratura ed in base all'esperienza clinica individuale, il panel non identifica problematiche di equità rispetto all'intervento (proseguimento del trattamento con doxorubicina liposomiale)</p>

<input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2134 documenti dopo rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	In base all'esperienza individuale, gli stakeholders coinvolti (principalmente il paziente, ma anche il personale medico) accettano positivamente la prosecuzione del trattamento con doxorubicina liposomiale
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2134 documenti dopo rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.	Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (prosecuzione del trattamento doxorubicina liposomiale) a fronte di valide strategie di follow-up clinico-strumentale

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

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

La prosecuzione del trattamento con doxorubicina liposomiale può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (rispetto alla sospensione) in pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa (**positiva debole**)

Justification

Nonostante l'assenza di sufficienti evidenze e di robusti dati di efficacia/tollerabilità, in base alla propria esperienza clinica individuale il panel ritiene che debba prevalere un atteggiamento volto a tutelare l'efficacia della prosecuzione del trattamento antitumorale

Subgroup considerations

Possibile rischio di distorsione (*performance e detection bias*), imprecisione ed *indirectness* dovuta alla maggiore prevalenza di genere femminile affetto da tumore mammario nella letteratura esaminata ed all'assenza di robusti dati di efficacia/tollerabilità a seconda dei pregressi trattamenti nei pazienti degli studi selezionati

Implementation considerations

Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (prosecuzione del trattamento doxorubicina liposomiale) a fronte di valide strategie di follow-up clinico-strumentale

Monitoring and evaluation

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare alla farmacovigilanza gli eventi avversi attribuibili al trattamento protratto con doxorubicina liposomiale. Sarebbe auspicabile la creazione di specifici database per la raccolta di informazioni cliniche riguardo le caratteristiche dei pazienti che sviluppano eventi avversi cardiaci, la tipologia di evento avverso (sintomatico vs asintomatico), il trattamento (in particolare riguardo la decisione sulla sospensione o prosecuzione), e l'outcome al fine di incrementare le evidenze a supporto.

Research priorities

Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole casistiche di pazienti trattati (tumore mammario vs sarcoma dei tessuti molli, basso vs alto rischio cardiovascolare, sintomatico vs asintomatico, pregressa tossicità cumulativa globale adriamicina vs epirubicina) al fine di valutare la strategia terapeutica ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale della doxorubicina liposomiale in questo setting.

QUESITO 12

In pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o

pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE a valori compresi tra 40 e 49%, la prosecuzione del trattamento è raccomandata?

POPULATION:	pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE (Reduced LV ejection fraction) a valori compresi tra 40 e 49%
INTERVENTION:	continuare il trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab)
COMPARISON:	non continuare il trattamento
MAIN OUTCOMES:	Progression-free survival ; Overall survival ; Tossicità cardiaca legata al trattamento (Valori LVEF al termine del trattamento adiuvante); Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci [insufficienza cardiaca, infarto, morte cardiovascolare possibile/probabile] sintomatici) ; Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci asintomatici: morte cardiovascolare possibile/probabile); Eventi avversi legati al farmaco (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, potassio sierico, creatinina) ; Discontinuation rate;
SETTING:	
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		Sospensione o prosecuzione del trattamento anti-HER2 può influenzare gli outcomes dei pazienti (da un lato la risposta al tumore al trattamento, dall'altro il peggioramento della to... cardiaca). È quindi prioritario formulare raccomandazioni i... alla gestione dei farmaci anti-HER2 (sospensione vs. prose... in caso di riduzione asintomatica della LVFE a valori compr... e 49%
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

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

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 15 giugno 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1536 documenti dopo rimozione dei duplicati.

Dopo screening da titolo e abstract e da 11 articoli in full-text abbiamo identificato 1 studio che rispondeva ai criteri di selezione del PICO.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti
	Rischio con non continuare il trattament o	Rischio con continuare il trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab)				
Progression-free survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-	
Tossicità cardiaca legata al trattamento (Valori LVEF al termine del trattamento adiuvante)	La differenza dei valori LVEF tra il gruppo che ha continuato il trattamento con trastuzumab (n= 23) versus il gruppo che non ha continuato il trattamento (n=37) non era statisticamente significativa (54% vs. 56%, rispettivamente, p = 0.293)		-	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci [insufficienza cardiaca, infarto, morte cardiovascolare possibile/probabile])	Popolazione in studio		RR 1.61 (0.11 a 24.48)	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	27 per 1.000	44 per 1.000 (3 a 662)				

Il panel non è in grado di stimare l'entità del beneficio in quanto il piccolo campione del singolo studio retrospettivo selezionato non sono riportati gli outcomes di beneficio in relazione ai dati di efficacia (PFS, OS).

sintomatici)						
Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci asintomatici: morte cardiovascolare possibile/probabile)	Popolazione in studio		RR 7.92 (0.40 a 157.91)	60 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				
Eventi avversi legati al farmaco (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, potassio sierico, creatinina) - non riportato	-	-	-	-	-	
Discontinuation rate	6 (26%) pazienti che hanno continuato il trattamento con trastuzumab (n = 23) hanno sviluppato un peggioramento nella riduzione asintomatica della LVEF (range 25–42%), per questo motivo hanno dovuto interrompere il trattamento con trastuzumab.		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	

1. Hussain, Y., Drill, E., Dang, C. T., Liu, J. E., Steingart, R. M., Yu, A. F.. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. Breast Cancer Res Treat; May 2019.
 - a. Sono stati studiati un totale di 60 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo che hanno sviluppato una riduzione asintomatica della LVEF a <50% durante la terapia con trastuzumab: 49 con carcinoma mammario in stadio iniziale e 11 con carcinoma mammario metastatico.
 - b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.
 - c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per rischio di distorsione: selection bias.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																							
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large x Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 15 giugno 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 1536 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Dopo screening da titolo e abstract e da 11 articoli in full-text abbiamo identificato 1 studio che rispondeva ai criteri di selezione del PICO.</p> <table border="1" data-bbox="383 539 1267 1404"> <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">Comme nti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non continuare il trattamento</th> <th>Rischio con continuare il trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Progression-free survival - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall survival - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tossicità cardiaca legata al trattamento (Valori LVEF al termine del trattamento adiuvante)</td> <td colspan="2">La differenza dei valori LVEF tra il gruppo che ha continuato il trattamento con trastuzumab (n=23) versus il gruppo che non ha continuato il trattamento (n=37) non era statisticamente significativa (54% vs. 56%, rispettivamente, p = 0.293)</td> <td>-</td> <td>60 (1 studio osservazionale)¹</td> <td>⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci [insufficienza cardiaca, infarto,</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">RR 1.61 (0.11 a 24.48)</td> <td rowspan="2">60 (1 studio osservazionale)¹</td> <td rowspan="2">⊕○○○ MOLTO BASSA^{a,b,c}</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>27 per 1.000</td> <td>44 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table>	Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti	Rischio con non continuare il trattamento	Rischio con continuare il trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab)	Progression-free survival - non riportato	-	-	-	-	-		Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-		Tossicità cardiaca legata al trattamento (Valori LVEF al termine del trattamento adiuvante)	La differenza dei valori LVEF tra il gruppo che ha continuato il trattamento con trastuzumab (n=23) versus il gruppo che non ha continuato il trattamento (n=37) non era statisticamente significativa (54% vs. 56%, rispettivamente, p = 0.293)		-	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci [insufficienza cardiaca, infarto,	Popolazione in studio		RR 1.61 (0.11 a 24.48)	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}		27 per 1.000	44 per 1.000	<p>Il panel ritiene outcomes altresì critici ed essenziali PFS e OS. L'assenza di tali outcomes nei lavori selezionati non consente esprimere un giudizio sui potenziali danni.</p>
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)					Certeza delle prove (GRADE)	Comme nti																															
	Rischio con non continuare il trattamento	Rischio con continuare il trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab)																																							
Progression-free survival - non riportato	-	-	-	-	-																																				
Overall survival - non riportato	-	-	-	-	-																																				
Tossicità cardiaca legata al trattamento (Valori LVEF al termine del trattamento adiuvante)	La differenza dei valori LVEF tra il gruppo che ha continuato il trattamento con trastuzumab (n=23) versus il gruppo che non ha continuato il trattamento (n=37) non era statisticamente significativa (54% vs. 56%, rispettivamente, p = 0.293)		-	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																																				
Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci [insufficienza cardiaca, infarto,	Popolazione in studio		RR 1.61 (0.11 a 24.48)	60 (1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}																																				
	27 per 1.000	44 per 1.000																																							

morte cardiovascolare possibile/probabile] sintomatici)		(3 a 662)				
Tossicità cardiaca clinica (eventi cardiaci asintomatici: morte cardiovascolare possibile/probabile)	Popolazione in studio		RR 7.92 (0.40 a 157.91)	60 (1 studio osservazionale)	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{a,b,c}	
	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 a 0)				
Eventi avversi legati al farmaco (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, potassio sierico, creatinina) - non riportato	-	-	-	-	-	
Discontinuation rate	6 (26%) pazienti che hanno continuato il trattamento con trastuzumab (n = 23) hanno sviluppato un peggioramento nella riduzione asintomatica della LVEF (range 25–42%), per questo motivo hanno dovuto interrompere il trattamento con trastuzumab.		-	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ MOLTO BASSA ^{b,c}	

1. Hussain, Y., Drill, E., Dang, C. T., Liu, J. E., Steingart, R. M., Yu, A. F.. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. *Breast Cancer Res Treat*; May 2019.
- a. Sono stati studiati un totale di 60 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo che hanno sviluppato una riduzione asintomatica della LVEF a <50% durante la terapia con trastuzumab: 49 con carcinoma mammario in stadio iniziale e 11 con carcinoma mammario metastatico.
- b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.

c. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per rischio di distorsione: selection bias.

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"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di imprecisione delle stime e rischio di distorsione.	Il singolo studio retrospettivo selezionato ha una esigua casistica unicamente costituita da femmine affette da tumore mammario sia in stadio precoce che metastatico.

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"> ○ Important uncertainty or variability x Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2312 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	In assenza di robuste evidenze provenienti dagli studi clinici selezionati ed in base all'esperienza individuale, il panel ritiene che ci possa essere una importante incertezza o variabilità nelle preferenze del paziente. Queste potrebbero variare a seconda della tollerabilità: se non francamente sintomatici i pazienti potrebbero dare priorità agli outcomes di efficacia dell'antitumorale, se francamente sintomatici il paziente potrebbe dare priorità alla risoluzione della tossicità. Inoltre, la variabilità può essere correlata al tipo di evento avverso (sintomatico/asintomatico) manifestato dal paziente.

Balance of effects

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

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison x Does not favor either the intervention or the comparison <input type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		<p>In assenza di dati di efficacia a fronte di non robusti dati di tollerabilità in pazienti non for selezionate, il panel non è in favore né dell'intervento né del confronto.</p>
---	--	---

Equity
What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced x Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2312 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>In base all'esperienza clinica individuale Il panel non identifica problematiche di equità ris all'intervento (prosecuzione del trattamento anti-HER2)</p>

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no x Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino il 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2312 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Gli stakeholders coinvolti (principalmente il paziente, ma anche il personale medico) pot accettare positivamente la prosecuzione del trattamento anti-HER2</p>

Feasibility
Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------



<ul style="list-style-type: none"> <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 	<p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 22 settembre 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2312 documenti dopo rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>	<p>Il panel non identifica significative criticità nell'implementazione dell'intervento (prosecuzione trattamento anti-HER2) a fronte di strategie di follow-up clinico-strumentale a breve termine (ecocardiogramma e visita cardiologica) e di trattamento farmacologico cardioprotettivo (bloccanti, ACE-inibitori e sartani)</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
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

○	○	x	○
---	---	----------	---

CONCLUSIONI

Recommendation

La prosecuzione del trattamento con farmaci anti-HER2 può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (rispetto alla sospensione) in pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE (Reduced LV ejection fraction) a valori compresi tra 40 e 49% (**positiva debole**)

Justification

Nonostante l'assenza di sufficienti evidenze e di robusti dati di efficacia/tollerabilità a seconda dei diversi setting di malattia (stadio precoce vs metastatico), in base alla propria esperienza clinica individuale il panel ritiene che debba prevalere un atteggiamento volto a tutelare l'efficacia della prosecuzione del trattamento antitumorale

Subgroup considerations

Possibile imprecisione, distorsione, eterogeneità e diretta applicabilità dei risultati (indirectness) dovuta alla maggiore prevalenza di genere femminile affetto da tumore mammario nella letteratura esaminata ed all'assenza di robusti dati di efficacia/tollerabilità a seconda dei diversi setting di malattia (stadio precoce vs metastatico).

Implementation considerations

Nessuna criticità nell'implementazione dell'intervento (prosecuzione del trattamento anti-HER2) a fronte di strategie di follow-up clinico-strumentale a breve termine (ecocardiogramma e visita cardiologica) e di trattamento farmacologico cardioprotettivo (beta-bloccanti, ACE-inibitori e sartani)

Monitoring and evaluation

Si invitano gli operatori sanitari a segnalare alla farmacovigilanza gli eventi avversi attribuibili al trattamento protratto con anti-HER2. Sarebbe auspicabile la creazione di specifici database per la raccolta di informazioni cliniche riguardo le caratteristiche dei pazienti che sviluppano eventi avversi cardiaci, la tipologia di evento avverso (sintomatico vs asintomatico), il trattamento (in particolare riguardo la decisione sulla sospensione o prosecuzione), e l'outcome al fine di incrementare le evidenze a supporto.

Research priorities

Sarebbe utile condurre studi specifici sulle singole casistiche di pazienti trattati (tumore mammario vs gastrico, stadio precoce vs metastatico, basso vs alto rischio cardiovascolare, sintomatico vs asintomatico) al fine di valutare la strategia terapeutica ottimale di questi eventi. In mancanza di dati da studi randomizzati (difficili da condurre in questo ambito specifico), ampi studi osservazionali prospettici potrebbero fornire ulteriori informazioni sulla gestione ottimale dei farmaci anti-HER2 in questo setting.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1 Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico, è indicata la valutazione cardiologica basale che includa ECG?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 8 giugno 2020)

((((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Agents, Hormonal"[Mesh]) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh])) OR ("Hormonal Antineoplastic Agents"[Title/Abstract] OR "Hormonal Antineoplastics"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic Hormonal Drugs"[Title/Abstract] OR "Antineoplastics treatments"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic treatments" [Title/Abstract] OR "Antineoplastic treatment"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic Chemotherapy Protocols"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic Chemotherapy"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic Drug Combinations"[Title/Abstract] OR "Antineoplastic Drug Combination"[Title/Abstract] OR " Anticancer Drug Combinations"[Title/Abstract] OR "Anticancer Drug Combination"[Title/Abstract] OR "Anticancer Drug"[Title/Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Protocols"[Title/Abstract] OR "Cancer Chemotherapy Protocol"[Title/Abstract]))) AND (("Electrocardiography"[Mesh]) OR (ECG[Title/Abstract] OR EKG[Title/Abstract] OR "Electrocardiogram"[Title/Abstract] OR "Electrocardiograms"[Title/Abstract] OR "Electrocardiograph"[Title/Abstract] OR "Electrocardiographs"[Title/Abstract]))

Records: 369

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj
#5 'hormonal antineoplastic agents' OR 'hormonal antineoplastics' OR 'antineoplastic hormonal drugs' OR 'antineoplastics treatments' OR 'antineoplastic treatments' OR 'antineoplastic treatment' OR 'antineoplastic chemotherapy protocols' OR 'antineoplastic chemotherapy' OR 'antineoplastic drug combinations' OR 'antineoplastic drug combination' OR 'anticancer drug combinations' OR 'anticancer drug combination' OR 'anticancer drug' OR 'cancer chemotherapy protocols' OR 'cancer chemotherapy protocol':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'electrocardiogram'/exp/mj
#8 ecg OR ekg OR 'electrocardiogram' OR 'electrocardiograms' OR 'electrocardiograph' OR 'electrocardiographs':ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
#11 #3 AND #6 AND #9 AND [embase]/lim

Records: 2030

selezionati 3 records

Q2 Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico con antracicline e/o farmaci anti-HER2, è indicata la valutazione basale della LVEF?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR

sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract])) AND (((((((("Anthracyclines"[Mesh]) OR "Taxoids"[Mesh]) OR "Trastuzumab"[Mesh]) OR "pertuzumab" [Supplementary Concept]) OR "Lapatinib"[Mesh]) OR "Fulvestrant"[Mesh]) OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR ("ant-HER2 therapy"[Title/Abstract] OR "anti-HER2 therapy"[Title/Abstract] OR "anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) therapies"[Title/Abstract] OR "anti-HER2 therapies"[Title/Abstract] OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyl daunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyl daunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract] OR Doxolem[Title/Abstract] OR "Doxorubicin Hexal"[Title/Abstract] OR "Doxorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Doxorubicin NC"[Title/Abstract] OR "Doxorubicina Ferrer Farm"[Title/Abstract] OR "Doxorubicina Funk"[Title/Abstract] OR "Doxorubicina Tedec"[Title/Abstract] OR "Doxorubicine Baxter"[Title/Abstract] OR Doxotec[Title/Abstract] OR Myocet[Title/Abstract] OR Onkodox[Title/Abstract] OR Idarubicin[Title/Abstract] OR "Idarubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Nogalamycin[Title/Abstract] OR Ellence[Title/Abstract] OR Pharmorubicin[Title/Abstract] OR Farmorubicine[Title/Abstract] OR Farmorubicin[Title/Abstract] OR "Epirubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR epirubicin[Title/Abstract] OR Farmorubicina[Title/Abstract] OR Plicamycin[Title/Abstract] OR Mithramycin[Title/Abstract] OR Mitramycin[Title/Abstract] OR "Aureolic Acid"[Title/Abstract] OR Taxanes[Title/Abstract] OR "Docetaxel Trihydrate"[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR Docetaxol[Title/Abstract] OR "Docetaxel Hydrate"[Title/Abstract] OR "Taxoltere Metro"[Title/Abstract] OR Taxotere[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR "Taxol A"[Title/Abstract] OR "Bris Taxol"[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR paclitaxel[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR Abraxane[Title/Abstract] OR "albumin-bound paclitaxel"[Title/Abstract] OR Trastuzumab[Title/Abstract] OR "trastuzumab emtansine"[Title/Abstract] OR "Herceptin®"[Title/Abstract] OR Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR Perjeta[Title/Abstract] OR Omnitarg[Title/Abstract] OR Tykerb[Title/Abstract] OR lapatinib[Title/Abstract] OR Faslodex[Title/Abstract] OR fulvestrant[Title/Abstract] OR "hyaluronidase injection"[Title/Abstract] OR "Herceptin Hylecta"[Title/Abstract] OR Neratinib[Title/Abstract] OR Nerlynx[Title/Abstract] OR Tucatinib[Title/Abstract] OR Tukysa[Title/Abstract] OR daunorubicina[Title/Abstract] OR daunomicina[Title/Abstract])) AND (((("Ventricular Dysfunction, Left/diagnostic imaging"[Mesh:NoExp]) OR "Heart Ventricles/diagnostic imaging"[Mesh]) OR "Predictive Value of Tests"[Mesh]) OR ("Cardiotoxicity"[Mesh])) OR ("left ventricular ejection fraction (LVEF)"[Title/Abstract] OR "left ventricular ejection fraction"[Title/Abstract] OR LVEF[Title/Abstract] OR "assess left ventricular function"[Title/Abstract]))

Records: 4424

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'anthracycline'/exp/mj OR 'taxoid'/exp/mj OR 'trastuzumab'/exp/mj OR 'pertuzumab'/exp/mj OR 'lapatinib'/exp/mj OR 'fulvestrant'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj OR 'monoclonal antibody'/exp/mj

#5 ('ant-her2 therapy' OR 'anti-her2 therapy' OR 'anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapies' OR 'anti-her2 therapies' OR anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin) AND i OR 'demethyl daunorubicin' OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyl daunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a'

OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin OR mitramycin OR 'aureolic acid' OR taxanes OR 'docetaxel trihydrate' OR docetaxol OR 'docetaxel hydrate' OR 'taxoltere metro' OR taxotere OR anzatax OR docetaxel OR taxol OR 'taxol a' OR 'bris taxol' OR paxene OR paclitaxel OR praxel OR onxol OR abraxane OR 'albumin-bound paclitaxel' OR trastuzumab OR 'trastuzumab emtansine' OR 'herceptin®' OR herceptin OR trazimera OR perjeta OR omnitarg OR tykerb OR lapatinib OR faslodex OR fulvestrant OR 'hyaluronidase injection' OR 'herceptin hylecta' OR neratinib OR nerlynx OR tucatinib OR tukysa OR daunorubicina OR daunomicina:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'heart left ventricle function'/exp/mj OR 'heart ventricle'/exp/mj OR 'predictive value'/exp/mj OR 'cardiotoxicity'/exp/mj

#9 'left ventricular ejection fraction (lvef)' OR 'left ventricular ejection fraction' OR lvef OR 'assess left ventricular function':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #7 AND #10

Records: 4348

selezionati 3 records

Q3 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, è indicata l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici e l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione secondaria?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/drug therapy"[Mesh])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract]))) AND (("Antineoplastic Agents/adverse effects"[Mesh])) OR ("cancer therapies"[Title/Abstract] OR "cancer therapy"[Title/Abstract] OR "antineoplastic therapy"[Title/Abstract] OR "antineoplastic therapies"[Title/Abstract]))) AND (((("Vascular Diseases"[Mesh] OR ("Blood Vessels/drug effects"[Mesh])) OR "vascular diseases" OR "vascular disease")) AND (((("Cardiotoxicity"[Mesh]) OR ("Vascular Toxicities"[Title/Abstract] OR "Vascular toxic effects"[Title/Abstract] OR "Cardio-Oncology"[Title/Abstract] OR "Cardio Oncology"[Title/Abstract] OR cardiotoxicity[Title/Abstract] OR "Cardiac Toxicity"[Title/Abstract] OR "Cardiac Toxicities"[Title/Abstract]))

Records: 249

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#1 'neoplasms complications'/exp/mj

#2 neoplasms NEAR/4 'drug therapy'

#3 neoplasia* OR neoplasm OR tumor* OR tumour* OR cancer* OR malignan* OR 'malignant neoplasm' OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasm' OR 'benign neoplasms' OR carcinoma* OR 'solid cancers' OR 'solid cancer' OR 'solid tumors' OR 'solid tumours':ti,ab

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 'antineoplastic agents toxicology'/exp/mj

#6 'cancer therapies' OR 'cancer therapy' OR 'antineoplastic therapy' OR 'antineoplastic therapies':ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'vascular disease'/exp/mj

#9 'blood vessels effect of drugs on'/exp/mj

#10 'vascular diseases' OR 'vascular disease':ti,ab

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 'cardiotoxicity'/exp/mj

#13 'vascular toxicities' OR 'vascular toxic effects' OR 'cardio-oncology' OR 'cardio oncology' OR cardiotoxicity OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac toxicities':ti,ab

#14 #12 OR #13

#15 #4 AND #7 AND #11 AND #14

Records: 81

selezionati 0 records

Q4 Nei pazienti con tumori solidi, ad alto rischio cardiovascolare, che devono intraprendere un trattamento con antraciline, è indicata la valutazione basale della troponina?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Cardiovascular Diseases/chemically induced"[Mesh]) OR "Heart Diseases/chemically induced"[Mesh]) OR ("Cardiovascular Toxicities"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Toxicity" [Title/Abstract] OR "Cardiovascular Disease"[Title/Abstract] OR "Risk of Cardiovascular"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular risk"[Title/Abstract] OR "Cardiovascular Events"[Title/Abstract]))) AND ("Anthracyclines"[Mesh]) OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyldaunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyldaunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract])) AND (("Troponin"[Mesh]) OR ("Troponin Complex"[Title/Abstract] OR Troponins[Title/Abstract] OR Troponin[Title/Abstract] OR "Troponin A"[Title/Abstract] OR "Troponin B"[Title/Abstract] OR "Troponin C"[Title/Abstract]))

Records: 550

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'cardiovascular toxicities' OR 'cardiovascular toxicity' OR 'cardiovascular disease' OR 'risk of cardiovascular' OR 'cardiovascular risk' OR 'cardiovascular events':de,ti,ab

#5 'anthracycline'/exp/mj

#6 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyldaunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR

farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin
OR mitramycin:ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'troponin'/exp/mj

#9 'troponin complex' OR troponins OR troponin OR 'troponin a' OR 'troponin b' OR 'troponin c':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #3 AND #4 AND #7 AND #10

Records: 918

selezionati 1 records

Q5 Nei pazienti con tumori solidi e ipertensione o cardiopatia in trattamento con antracicline, è indicato l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-Inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) per la riduzione del rischio CV? RCT, RS

Q6 Nei pazienti con tumori solidi a basso rischio cardiovascolare in trattamento con antracicline, è indicato l'utilizzo di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-Inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria? RCT, RS

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Heart Failure"[Mesh]) OR "Cardiotoxicity"[Mesh]) OR ("Hypertension"[Mesh])) OR ('cardiovascular toxicities'[Title/Abstract] OR 'cardiovascular toxicity'[Title/Abstract] OR 'cardiovascular disease'[Title/Abstract] OR 'risk of cardiovascular'[Title/Abstract] OR 'cardiovascular risk'[Title/Abstract] OR 'cardiovascular events'[Title/Abstract] OR "Heart failure"[Title/Abstract] OR "High Blood Pressure"[Title/Abstract] OR "High Blood Pressures"[Title/Abstract] OR Hypertension[Title/Abstract]))) AND ((("Anthracyclines"[Mesh]) OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyldaunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyldaunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract]))) AND ((("Adrenergic beta-1 Receptor Antagonists"[Mesh]) OR ("beta blockers"[Title/Abstract] OR beta-1 adrenergic antagonist "beta-adrenergic receptor antagonists" [Title/Abstract] OR "beta-blockers"[Title/Abstract] OR "beta blockers"[Title/Abstract] OR "β blocker"[Title/Abstract] OR cebutolol[Title/Abstract] OR Sactal[Title/Abstract] OR Atenolol[Title/Abstract] OR Tenormin*[Title/Abstract] OR Bisoprolol [Title/Abstract] OR Zebeta[Title/Abstract] OR Metoprolol[Title/Abstract] OR "Lopressor, Toprol XL"[Title/Abstract] OR Nadolol[Title/Abstract] OR Corgard[Title/Abstract] OR Nebivolol[Title/Abstract] OR Bystolic[Title/Abstract] OR Propranolol[Title/Abstract] OR "Inderal, InnoPran XL"[Title/Abstract]) OR ("Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors"[Mesh]) OR ("Kininase II Antagonists"[Title/Abstract] OR "Kininase II Inhibitors" OE "Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitors"[Title/Abstract] OR "ACE Inhibitors"[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis

"[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type]))))

Records: 189

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 ('heart failure'/exp/mj OR 'hypertension'/exp/mj OR 'cardiotoxicity'/exp/mj) OR ('cardiovascular toxicities' OR 'cardiovascular toxicity' OR 'cardiovascular disease' OR 'risk of cardiovascular' OR 'cardiovascular risk' OR 'cardiovascular events' OR 'heart failure' OR 'high blood pressure' OR 'high blood pressures' OR hypertension:ti,ab)

#5 'anthracycline'/exp/mj

#6 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyldaunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin OR mitramycin:ti,ab

#7 #5 OR #6

#8 'beta 1 adrenergic receptor blocking agent'/exp/mj OR 'dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor'/exp/mj

#9 ('beta-adrenergic receptor antagonists' OR 'beta-blockers' OR 'beta blockers' OR 'β blocker' OR cebutolol OR sectral OR atenolol OR tenormin* OR bisoprolol OR zebeta OR metoprolol OR 'lopressor, topol xl' OR nadolol OR corgard OR nebivolol OR bystolic OR propranolol OR 'inderal, innopran xl' OR 'kininase ii antagonists' OR 'kininase ii inhibitors') OR 'angiotensin i-converting enzyme inhibitors' OR 'ace inhibitors':ti,ab

#10 #8 OR #9

#11 #3 AND #4 AND #7 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 95

selezionati 2 records (Q5:0;Q6:2)

Q7 Nei pazienti con tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicato il trattamento farmacologico dell'iperlipidemia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Anthracyclines"[Mesh] OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract]

OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR
 "Demethyl daunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR
 Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyl daunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract]
 OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin
 A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR
 Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR
 Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR
 Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR
 Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract])))) AND (("Hyperlipidemias"[Mesh]) OR
 (Hyperlipemia[Title/Abstract] OR Hyperlipemias[Title/Abstract] OR Hyperlipidemia[Title/Abstract] OR
 Lipidemia[Title/Abstract] OR Lipidemias[Title/Abstract] OR Lipemia[Title/Abstract] OR
 Lipemias[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial"
 [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR
 randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR
 groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR
 (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR
 "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research
 review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling
 project"[Text Word])))) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))
Records: 16

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'anthracycline'/exp/mj
 #5 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR
 daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR
 rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR
 carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyl daunomycin OR
 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii'
 OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR
 adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin
 hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina
 funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin
 OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR
 farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin
 OR mitramycin:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 ('hyperlipidemia'/exp/mj) OR (hyperlipemia OR hyperlipemias OR hyperlipidemia OR lipidemia OR
 lipidemias OR lipemia OR lipemias):ti,ab
 #8 #6 OR #7
 #9 #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) AND [embase]/lim
Records: 18

selezionati 2 records

Q8 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline che presentano una LVEF ridotta in basale (50-54%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR
 Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract]
 OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign
 Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid
 cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR

sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract])))) AND (((("Anthracyclines"[Mesh]) OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyldaunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyldaunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract])))) AND (((("Ventricular Function, Left"[Mesh]) OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh]) OR ("left ventricular ejection fraction (LVEF)"[Title/Abstract] OR "left ventricular ejection fraction"[Title/Abstract] OR "LVEF"[Title/Abstract] OR "Left Ventricular Function"[Title/Abstract] OR "Left Ventricular Functions"[Title/Abstract] OR "Left Ventricular Dysfunction"[Title/Abstract] OR "Left Ventricular Dysfunctions"[Title/Abstract]))

Records: 1558

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'anthracycline'/exp/mj

#5 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyldaunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin OR mitramycin:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 ('heart left ventricle ejection fraction'/exp/mj) OR 'left ventricular ejection fraction (lvef)' OR 'left ventricular ejection fraction' OR 'lvef' OR 'left ventricular function' OR 'left ventricular functions' OR 'left ventricular dysfunction' OR 'left ventricular dysfunctions':ti,ab

#8 #3 AND #6 AND #7

Records: 1291

selezionati 0 records

Q9 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicata la misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma per identificare la disfunzione subclinica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR

lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Anthracyclines"[Mesh]) OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyldaunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyldaunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract]))) (((("Ventricular Function, Left"[Mesh]) OR "Ventricular Dysfunction, Left"[Mesh])) OR ("LV global longitudinal strain (GLS)"[Title/Abstract] OR "global longitudinal strain"[Title/Abstract] OR "GLS"[Title/Abstract] OR "GCS by speckle-tracking echocardiography"[Title/Abstract]))

Records: 655

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'anthracycline'/exp/mj
 #5 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyldaunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin OR mitramycin:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'lv global longitudinal strain (gls)' OR 'global longitudinal strain' OR 'gls' OR 'gcs by speckle-tracking echocardiography':ti,ab
 #8 #3 AND #6 AND #7

Records: 664

selezionati 3 records

Quesito GRADE 10: In pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa, è indicato un trattamento con doxorubicina liposomiale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR

'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract]) OR (((('Soft Tissue Neoplasms/pathology'[Mesh]) OR (soft tissue sarcoma)) OR ("Soft Tissue Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Soft Tissue Sarcomas"[Title/Abstract] OR "Epithelioid Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Epithelioid Sarcomas"[Title/Abstract] OR "Spindle Cell Sarcoma"[Title/Abstract] OR "Spindle Cell Sarcomas"[Title/Abstract])) AND (((("Anthracyclines"[Mesh]) OR Anthracycline*[Title/Abstract] OR Anthracyclines [Title/Abstract] OR Aclarubicin[Title/Abstract] OR "Aclacinomycin A"[Title/Abstract] OR Aclacin[Title/Abstract] OR Aclaplastin[Title/Abstract] OR Daunorubicin[Title/Abstract] OR Daunomycin[Title/Abstract] OR Rubomycin[Title/Abstract] OR "Dauno-Rubidomycine"[Title/Abstract] OR "Dauno Rubidomycine"[Title/Abstract] OR Rubidomycin[Title/Abstract] OR Daunoblastin[Title/Abstract] OR Daunoblastine[Title/Abstract] OR Cerubidine[Title/Abstract] OR "Daunorubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR Carminomycin[Title/Abstract] OR Carminomycin I[Title/Abstract] OR "Demethyl Daunorubicin"[Title/Abstract] OR Karminomicin[Title/Abstract] OR Karminomycin[Title/Abstract] OR Carminomicin[Title/Abstract] OR Demethyl Daunomycin[Title/Abstract] OR "Carminomycin III"[Title/Abstract] OR "Carubicin Hydrochloride"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A"[Title/Abstract] OR "Rubeomycin A1"[Title/Abstract] OR "Carminomycin II"[Title/Abstract] OR Carubicin[Title/Abstract] OR Doxorubicin[Title/Abstract] OR Farmiblastina[Title/Abstract] OR Ribodoxo[Title/Abstract] OR Rubex[Title/Abstract] OR Adriamycin[Title/Abstract] OR Adriblastin[Title/Abstract] OR Adriblastine[Title/Abstract] OR Adriblastina[Title/Abstract] OR Adriablastine[Title/Abstract] OR Adriablastin[Title/Abstract] OR Adrimedac[Title/Abstract])))) AND ((("liposomal doxorubicin" [Supplementary Concept]) OR ("pegylated liposomal doxorubicin"[Title/Abstract] OR Caelyx[Title/Abstract] OR Lipodox[Title/Abstract] OR DOX-SL[Title/Abstract] OR Doxil[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ((("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))))))

Records: 543

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'anthracycline'/exp/mj

#5 anthracycline* OR anthracyclines OR aclarubicin OR 'aclacinomycin a' OR aclacin OR aclaplastin OR daunorubicin OR daunomycin OR rubomycin OR 'dauno-rubidomycine' OR 'dauno rubidomycine' OR rubidomycin OR daunoblastin OR daunoblastine OR cerubidine OR 'daunorubicin hydrochloride' OR carminomycin OR karminomicin OR karminomycin OR carminomicin OR demethyl Daunomycin OR 'carminomycin iii' OR 'carubicin hydrochloride' OR 'rubeomycin a' OR 'rubeomycin a1' OR 'carminomycin ii' OR carubicin OR doxorubicin OR farmiblastina OR ribodoxo OR rubex OR adriamycin OR adriblastin OR adriblastine OR adriblastina OR adriablastine OR adriablastin OR adrimedac OR doxolem OR 'doxorubicin hexal' OR 'doxorubicin hydrochloride' OR 'doxorubicin nc' OR 'doxorubicina ferrer farm' OR 'doxorubicina funk' OR 'doxorubicina tedec' OR 'doxorubicine baxter' OR doxotec OR myocet OR onkodox OR idarubicin OR 'idarubicin hydrochloride' OR nogalamycin OR ellence OR pharmorubicin OR farmorubicine OR

farmorubicin OR 'epirubicin hydrochloride' OR epirubicin OR farmorubicina OR plicamycin OR mithramycin
 OR mitramycin:ti,ab
 #6 #4 OR #5
 #7 'soft tissue sarcoma'/exp/mj OR 'soft tissue cancer'/exp/mj
 #8 'soft tissue neoplasm' OR 'soft tissue sarcoma' OR 'soft tissue sarcomas' OR 'epithelioid sarcoma' OR
 'epithelioid sarcomas' OR 'spindle cell sarcoma' OR 'spindle cell sarcomas':ti,ab
 #9 #7 OR #8
 #10 #3 OR #9
 #11 #6 AND #10
 #12 'doxorubicin'/exp/mj
 #13 'pegylated liposomal doxorubicin' OR caelyx OR lipodox OR 'dox sl' OR doxil:ti,ab
 #14 #12 OR #13
 #15 #11 AND #14
 #16 #11 AND #14 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR
 [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 1059

selezionati 2 records

Q11 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-HER2, che presentano una LVEF ridotta in basale (50-54%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

(((((((((((((("Neoplasms"[Majr]) OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR
 Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract]
 OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*[Title/Abstract] OR "Benign
 Neoplasm*[Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid
 cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR
 sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR
 lymphoma[Title/Abstract]))) AND (((("Taxoids"[Mesh]) OR "Trastuzumab"[Mesh]) OR "pertuzumab"
 [Supplementary Concept]) OR "Lapatinib"[Mesh]) OR "Fulvestrant"[Mesh]) OR "Antineoplastic Combined
 Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal, Humanized"[Mesh]) OR (OR
 Taxanes[Title/Abstract] OR "Docetaxel Trihydrate"[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR
 Docetaxol[Title/Abstract] OR "Docetaxel Hydrate"[Title/Abstract] OR "Taxoltere Metro"[Title/Abstract] OR
 Taxotere[Title/Abstract] OR Anzatax[Title/Abstract] OR docetaxel[Title/Abstract] OR taxol[Title/Abstract] OR
 "Taxol A"[Title/Abstract] OR "Bris Taxol"[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR
 paclitaxel[Title/Abstract] OR Praxel[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract] OR Abraxane[Title/Abstract] OR
 "albumin-bound paclitaxel"[Title/Abstract] OR Trastuzumab[Title/Abstract] OR "trastuzumab
 emtansine"[Title/Abstract] OR "Herceptin®"[Title/Abstract] OR Herceptin[Title/Abstract] OR
 Trazimera[Title/Abstract] OR Perjeta[Title/Abstract] OR Omnitarg[Title/Abstract] OR Tykerb[Title/Abstract]
 OR lapatinib[Title/Abstract] OR Faslodex[Title/Abstract] OR fulvestrant[Title/Abstract] OR "hyaluronidase
 injection"[Title/Abstract] OR "Herceptin Hylecta"[Title/Abstract] OR Neratinib[Title/Abstract] OR
 Nerlynx[Title/Abstract] OR Tucatinib[Title/Abstract] OR Tukysa[Title/Abstract] OR
 daunorubicina[Title/Abstract] OR daunomicina[Title/Abstract])) OR ("ant-HER2 therapy"[Title/Abstract] OR
 "anti-HER2 therapy"[Title/Abstract] OR "anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)
 therapies"[Title/Abstract] OR "anti-HER2 therapies"[Title/Abstract])) AND (("Echocardiography"[Mesh]) OR
 ("Transthoracic Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Cross-Sectional Echocardiography"[Title/Abstract] OR
 "Cross Sectional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "M-Mode Echocardiography"[Title/Abstract] OR "M
 Mode Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Contrast Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2D
 Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two-Dimensional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two
 Dimensional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2-D Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2 D
 Echocardiography"[Title/Abstract]))
Records: 564

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'antineoplastic hormone agonists and antagonists'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj
 #5 'taxoid'/exp/mj OR 'trastuzumab'/exp/mj OR 'pertuzumab'/exp/mj OR 'lapatinib'/exp/mj OR
 'fulvestrant'/exp/mj
 #6 'ant-her2 therapy' OR 'anti-her2 therapy' OR 'anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2)
 therapies' OR 'anti-her2 therapies':ti,ab
 #7 taxanes OR 'docetaxel trihydrate' OR docetaxol OR 'docetaxel hydrate' OR 'taxoltere
 metro' OR taxotere OR anzatax OR docetaxel OR taxol OR 'taxol a' OR 'bris
 taxol' OR paxene OR paclitaxel OR praxel OR onxol OR abraxane OR 'albumin-bound
 paclitaxel' OR trastuzumab OR 'trastuzumab
 emtansine' OR 'herceptin®' OR herceptin OR trazimera OR perjeta OR omnitarg OR tykerb OR lapatinib OR
 faslodex OR fulvestrant OR 'hyaluronidase injection' OR 'herceptin
 hylecta' OR neratinib OR nerlynx OR tucatinib OR tukysa OR daunorubicina OR daunomicina:ti,ab
 #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
 #9 'echocardiography'/exp/mj
 #10 'transthoracic echocardiography' OR 'cross-sectional echocardiography' OR 'cross sectional
 echocardiography' OR 'm-mode echocardiography' OR 'm mode echocardiography' OR 'contrast
 echocardiography' OR '2d echocardiography' OR 'two-dimensional echocardiography' OR 'two dimensional
 echocardiography' OR '2-d echocardiography' OR '2 d echocardiography':ti,ab
 #11 #9 OR #10
 #12 #3 AND #8 AND #11 AND [embase]/lim

Records: 1272

selezionati 8 records

Quesito Grade 12: In pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE a valori compresi tra 40 e 49%, è indicata la prosecuzione del trattamento?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast
 Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary
 Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR
 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
 Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of
 Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant
 Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR
 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR
 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR
 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR
 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human
 Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms,
 Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast
 Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])))))) OR (('Stomach Neoplasms"[Mesh])
 OR ("Stomach Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Gastric
 Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Stomach"[Title/Abstract] OR "Stomach Cancers"[Title/Abstract] OR
 "Gastric Cancer"[Title/Abstract] OR "Gastric Cancers"[Title/Abstract] OR "Stomach Cancer"[Title/Abstract]
 OR "Cancer of the Stomach"[Title/Abstract] OR "Gastric Cancer, Familial Diffuse"[Title/Abstract])) AND
 (((("Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal,
 Humanized"[Mesh]) OR ("ant-HER2 therapy" OR "anti-HER2 therapy" OR "anti-human epidermal growth
 factor receptor 2 (HER2) therapies" OR "anti-HER2 therapies")) OR ("Trastuzumab"[Mesh]) OR
 "pertuzumab" [Supplementary Concept])) OR (Herceptin[Title/Abstract] OR Trazimera[Title/Abstract] OR
 Perjeta[Title/Abstract] OR Omnitarg[Title/Abstract])) AND (((("Ventricular Dysfunction, Left/diagnostic
 imaging"[Mesh:NoExp]) OR "Heart Ventricles/diagnostic imaging"[Mesh]) OR "Predictive Value of
 Tests"[Mesh]) OR ("Cardiotoxicity"[Mesh])) OR ("left ventricular ejection fraction (LVEF)"[Title/Abstract] OR
 "left ventricular ejection fraction"[Title/Abstract] OR LVEF[Title/Abstract] OR "assess left ventricular
 function"[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial"
 [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR
 randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR
 groups OR)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])) OR
 (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR

"meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR (("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))))))

Records: 1287

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#1 'breast cancer'/exp/mj

#2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas, human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas' OR 'carcinoma, ductal, breast' OR 'ductal carcinoma in situ' OR 'ductal carcinoma':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'stomach tumor'/exp/mj

#5 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'cancer of stomach' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'gastric cancers' OR 'stomach cancer' OR 'cancer of the stomach' OR 'gastric cancer, familial diffuse':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'monoclonal antibody'/exp/mj OR 'antineoplastic agent'/exp/mj

#8 'ant-her2 therapy' OR 'anti-her2 therapy' OR 'anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapies' OR 'anti-her2 therapies':ti,ab

#9 'trastuzumab'/exp/mj OR 'pertuzumab'/exp/mj

#10 herceptin OR trazimera OR perjeta OR omnitarg:ti,ab

#11 #7 OR #8 OR #9 OR #10

#12 #3 OR #6

#13 #11 AND #12

#14 'heart left ventricle function'/exp/mj OR 'cardiotoxicity'/exp/mj

#15 'left ventricular ejection fraction (lvef)' OR 'left ventricular ejection fraction' OR 'lvef' OR 'left ventricular function' OR 'left ventricular functions' OR 'left ventricular dysfunction' OR 'left ventricular dysfunctions':ti,ab

#16 #14 OR #15

#17 #13 AND #16

#18 #13 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 520

selezionati 1 records

Q13 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, ipertesi o con multipli fattori di rischio o con anamnesi positiva o suggestiva per patologie cardiovascolari, è indicato un ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento?

Q14 Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-VEGF, con nota malattia cardiovascolare e/o con profilo di rischio cardiovascolare particolarmente elevato, è indicato un eco-Doppler dei tronchi sovra aortici in associazione ad ecocardiogramma prima di iniziare il trattamento?

MEDLINE (PubMed) (1966 a giugno 2020)

((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Majr] OR "Carcinoma"[Majr])) OR ((Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR Tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR Cancer*[Title/Abstract] OR Malignan*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Benign Neoplasm*" [Title/Abstract] OR Carcinoma*[Title/Abstract])) OR ("Solid cancers"[Title/Abstract] OR "solid cancer" [Title/Abstract] OR "solid tumors"[Title/Abstract] OR "solid tumours"[Title/Abstract] OR sarcomas[Title/Abstract] OR sarcoma[Title/Abstract] OR lymphomas[Title/Abstract] OR lymphoma[Title/Abstract]))))))) AND (((((("Angiogenesis Inhibitors/pharmacology"[Mesh] OR "Angiogenesis Inhibitors/therapeutic use"[Mesh])) OR "Vascular Endothelial Growth Factors/antagonists and

inhibitors"[Mesh]) OR ("Neovascularization Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Angiogenic Antagonists"[Title/Abstract] OR "Angiogenic Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Angiostatic Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Angiogenetic Agents"[Title/Abstract] OR "Anti Angiogenetic Agents"[Title/Abstract] OR "Anti-Angiogenic Drugs"[Title/Abstract] OR "Anti Angiogenic Drugs"[Title/Abstract] OR "Antiangiogenic Agents"[Title/Abstract] OR "Angiogenetic Antagonists"[Title/Abstract] OR "Angiogenetic Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Angiogenesis Factor Inhibitors"[Title/Abstract] OR "Anti-Angiogenesis Effect"[Title/Abstract] OR "Anti Angiogenesis Effect"[Title/Abstract] OR "Antiangiogenesis Effect"[Title/Abstract] OR "Antiangiogenesis Effects"[Title/Abstract] OR "Anti-Angiogenesis Effects"[Title/Abstract] OR "Anti Angiogenesis Effects"[Title/Abstract])) OR ("Anti-Angiogenic Therapy in Cancer-Alterations" [Title/Abstract] OR "Anti-VEGF Pathway"[Title/Abstract] OR "Anti-Angiogenic Drugs"[Title/Abstract] OR "Anti-VEGF Molecular Targeted Therapies"[Title/Abstract] OR "vascular endothelial growth factor (VEGF)" OE "VEGFs"[Title/Abstract])) OR (("anti-VEGF"[Title/Abstract] AND therap*"[Title/Abstract])) AND (("Heart Failure/pathology"[Mesh]) OR ("heart failure"[Title/Abstract] OR "Cardiac Failure"[Title/Abstract] OR "Heart Decompensation"[Title/Abstract] OR "Right-Sided Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Right Sided Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Myocardial Failure"[Title/Abstract] OR "Congestive Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Left-Sided Heart Failure"[Title/Abstract] OR "Left Sided Heart Failure" OR[Title/Abstract])) AND (("Echocardiography"[Mesh]) OR "Echocardiography, Doppler"[Mesh]) OR ("Transthoracic Echocardiography"[Title/Abstract] OR Echocardiography[Title/Abstract] OR "Cross-Sectional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Cross Sectional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "M-Mode Echocardiography"[Title/Abstract] OR "M Mode Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Contrast Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2D Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two-Dimensional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two Dimensional Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2-D Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2 D Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Continuous Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2D Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two-Dimensional Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "Two Dimensional Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2-D Doppler Echocardiography"[Title/Abstract] OR "2 D Doppler Echocardiography"[Title/Abstract])

Records: 99

Embase (Embase.com) (1974 a giugno 2020)

#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 'angiogenesis inhibitor'/exp/mj OR 'vasculotropin'/exp/mj

#5 'neovascularization inhibitors' OR 'angiogenic antagonists' OR 'angiogenic inhibitors' OR 'angiostatic agents' OR 'anti-angiogenetic agents' OR 'anti angiogenetic agents' OR 'anti-angiogenic drugs' OR 'anti angiogenic drugs' OR 'antiangiogenic agents' OR 'angiogenetic antagonists' OR 'angiogenetic inhibitors' OR 'angiogenesis factor inhibitors' OR 'anti-angiogenesis effect' OR 'anti angiogenesis effect' OR 'antiangiogenesis effect' OR 'antiangiogenesis effects' OR 'anti-angiogenesis effects' OR 'anti angiogenesis effects':ti,ab

#6 'anti-angiogenic therapy in cancer-alterations':ti,ab OR 'anti-vegf pathway':ti,ab OR 'anti-angiogenic drugs':ti,ab OR 'anti-vegf molecular targeted therapies':ti,ab OR 'vascular endothelial growth factor (vegf)':ti,ab

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

#9 'heart failure'/exp/mj

#10 'cardiac failure' OR 'heart decompensation' OR 'right-sided heart failure' OR 'right sided heart failure' OR 'myocardial failure' OR 'congestive heart failure' OR 'left-sided heart failure' OR 'left sided heart failure':ti,ab

#11 #9 OR #10

#12 #8 AND #11

#13 #8 AND #11 AND [embase]/lim

#14 'echocardiography'/exp/mj OR 'doppler echocardiography'/exp/mj

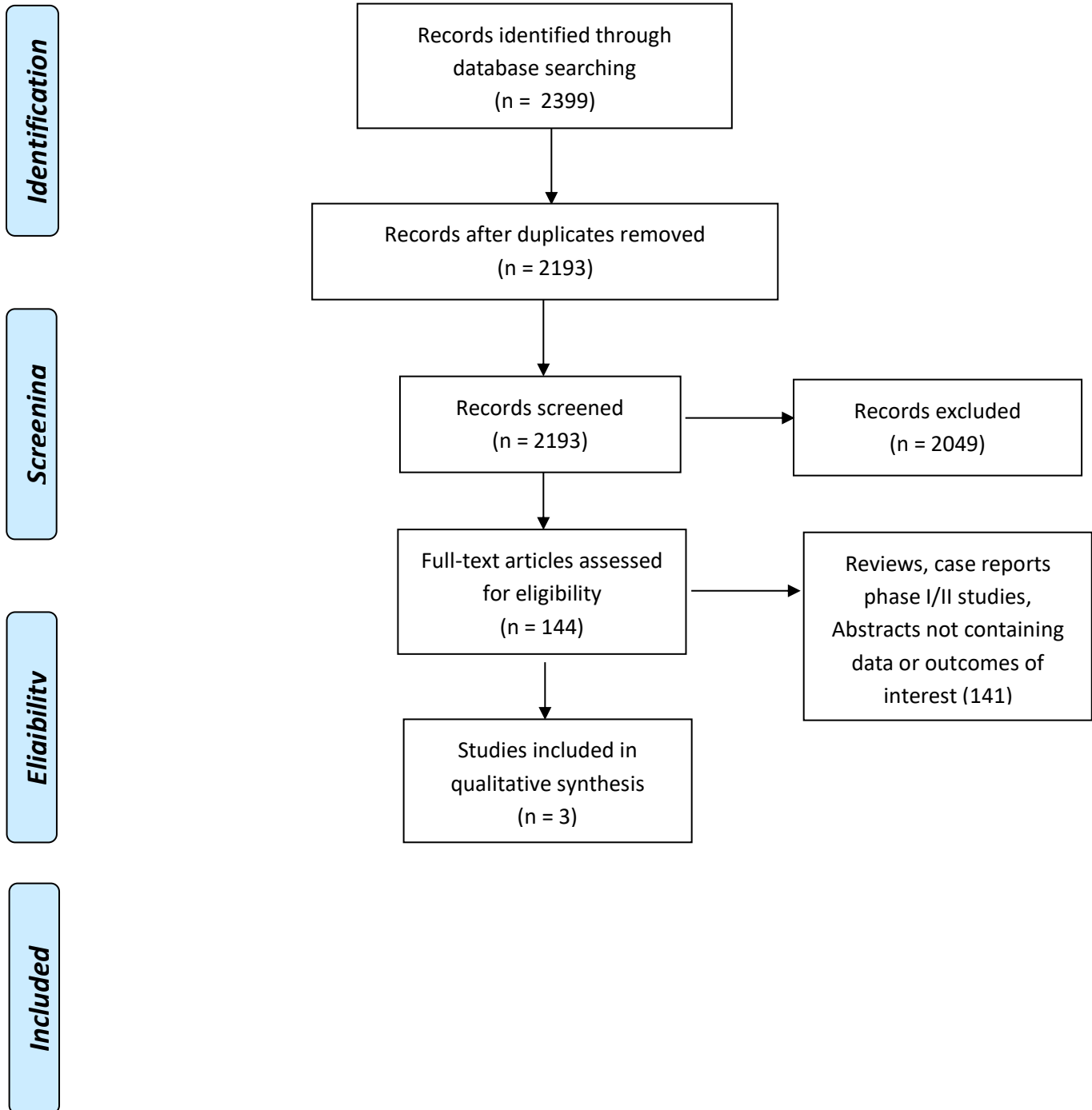
#15 'transthoracic echocardiography' OR echocardiography OR 'cross-sectional echocardiography' OR 'cross sectional echocardiography' OR 'm-mode echocardiography' OR 'm mode echocardiography' OR 'contrast echocardiography' OR '2d echocardiography' OR 'two-dimensional echocardiography' OR 'two dimensional echocardiography' OR '2-d echocardiography' OR '2 d echocardiography' OR 'doppler echocardiography' OR 'continuous doppler echocardiography' OR '2d doppler echocardiography' OR 'two-dimensional doppler echocardiography' OR 'two dimensional doppler echocardiography' OR '2-d doppler echocardiography' OR '2 d doppler echocardiography':ti,ab

#16 #14 OR #15
#17 #12 AND #16
#18 #8 AND #16
Records: 1287

selezionati 0 records



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico, è indicata la valutazione cardiologica basale che includa ECG?





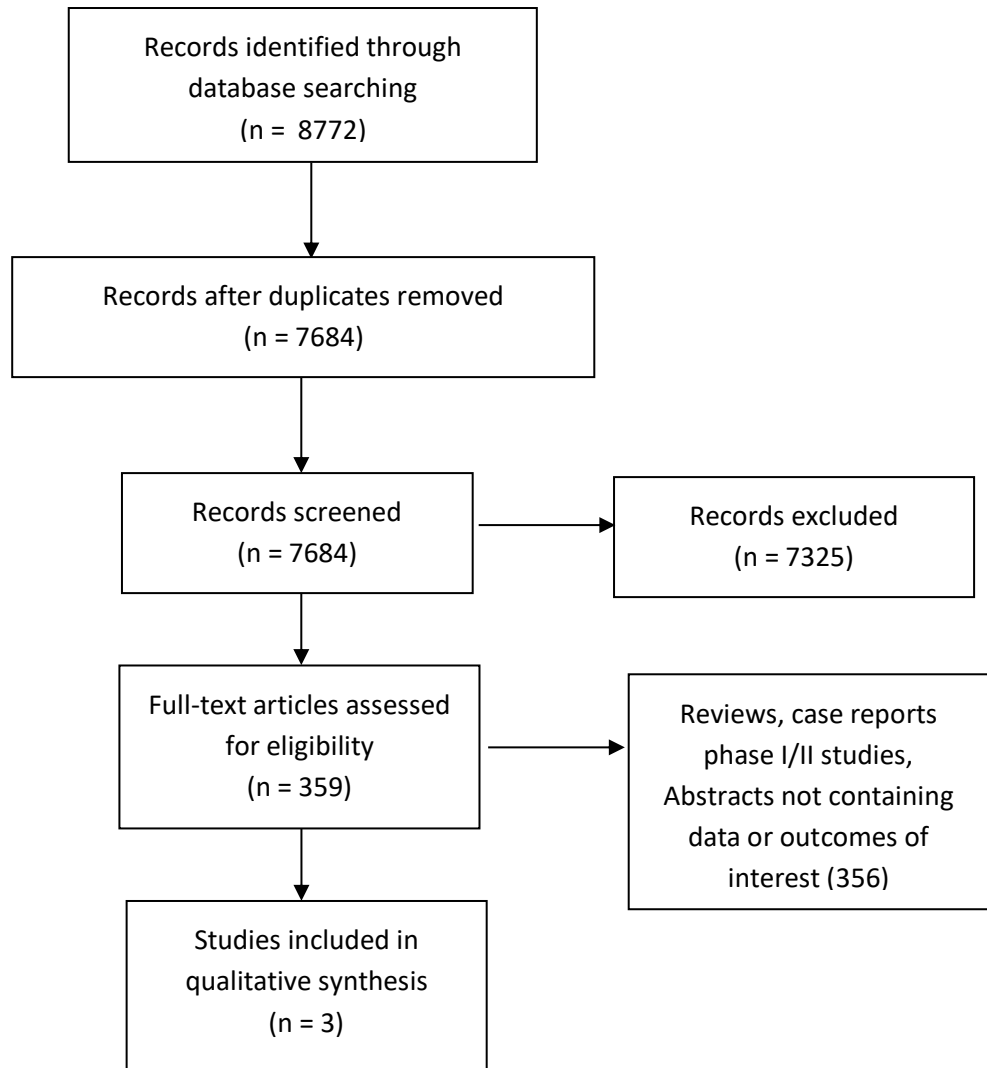
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: Nei pazienti affetti da tumori solidi che devono intraprendere un trattamento antineoplastico con antracicline e/o farmaci anti-HER2, è indicata la valutazione basale della LVEF?

Identification

Screening

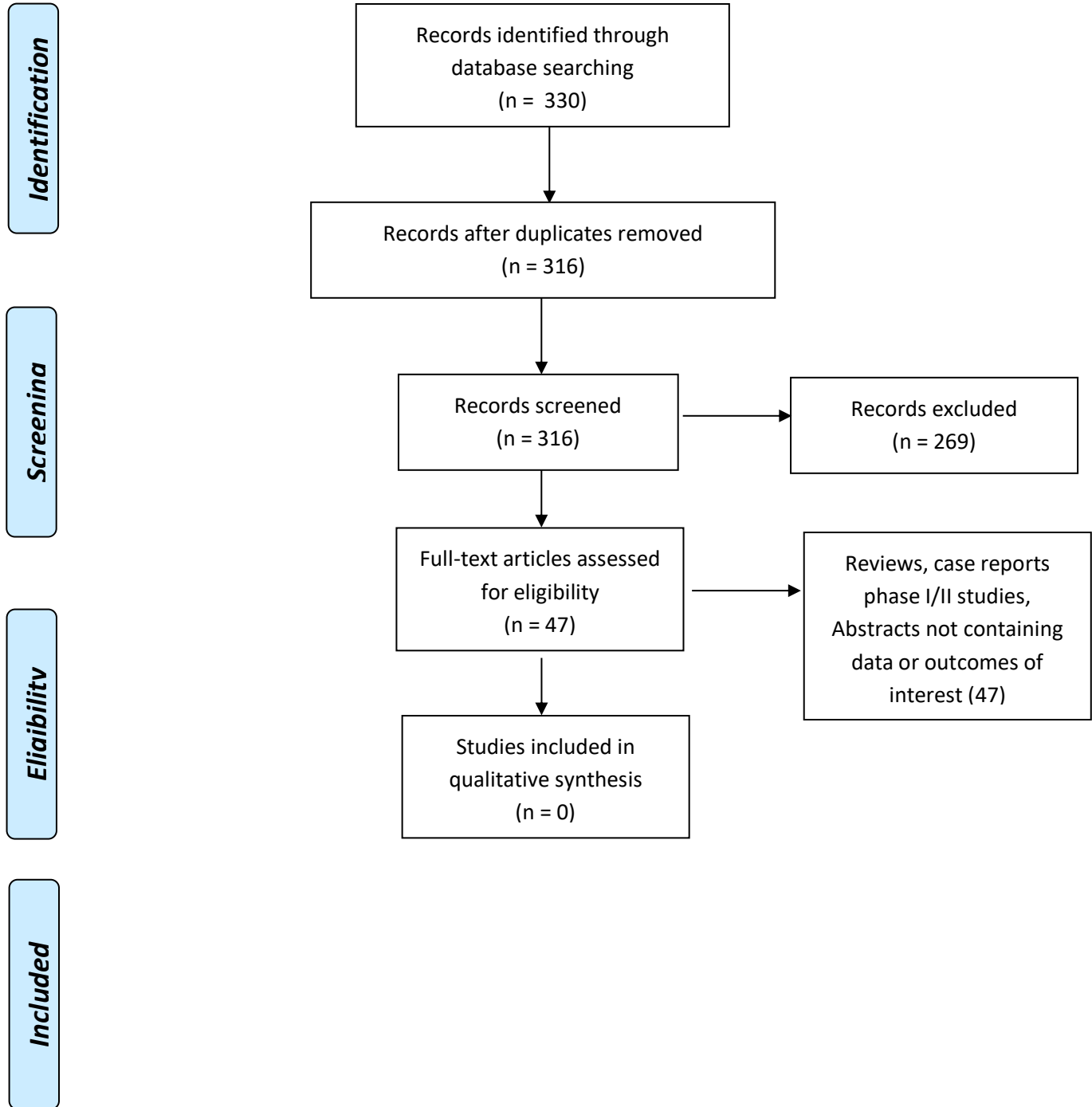
Eligibility

Included



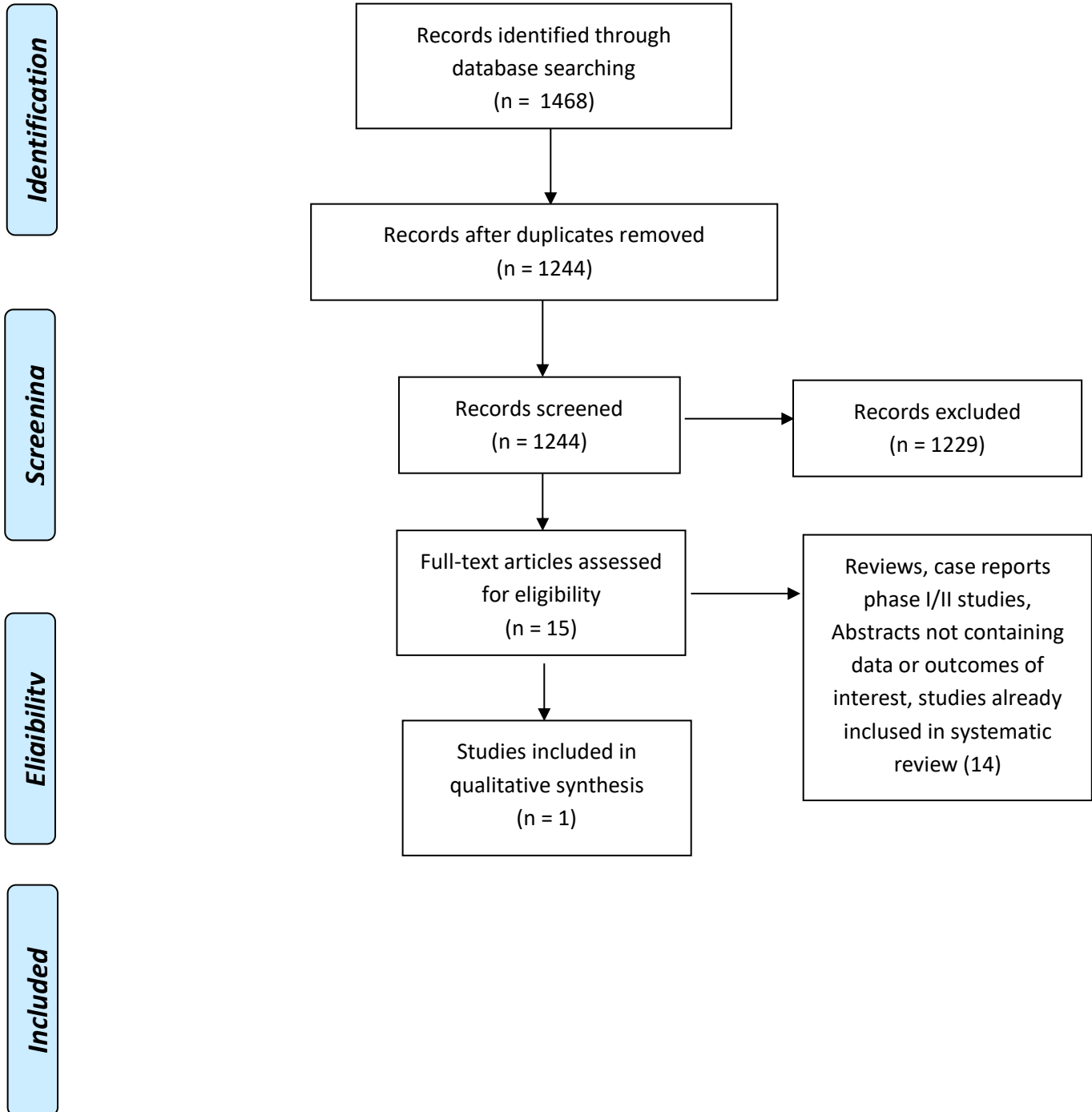


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci antineoplastici che possono provocare eventi arteriosi vascolari, è indicata l'esecuzione di eco-Doppler dei tronchi sovraortici e l'attuazione di strategie terapeutiche di prevenzione secondaria?



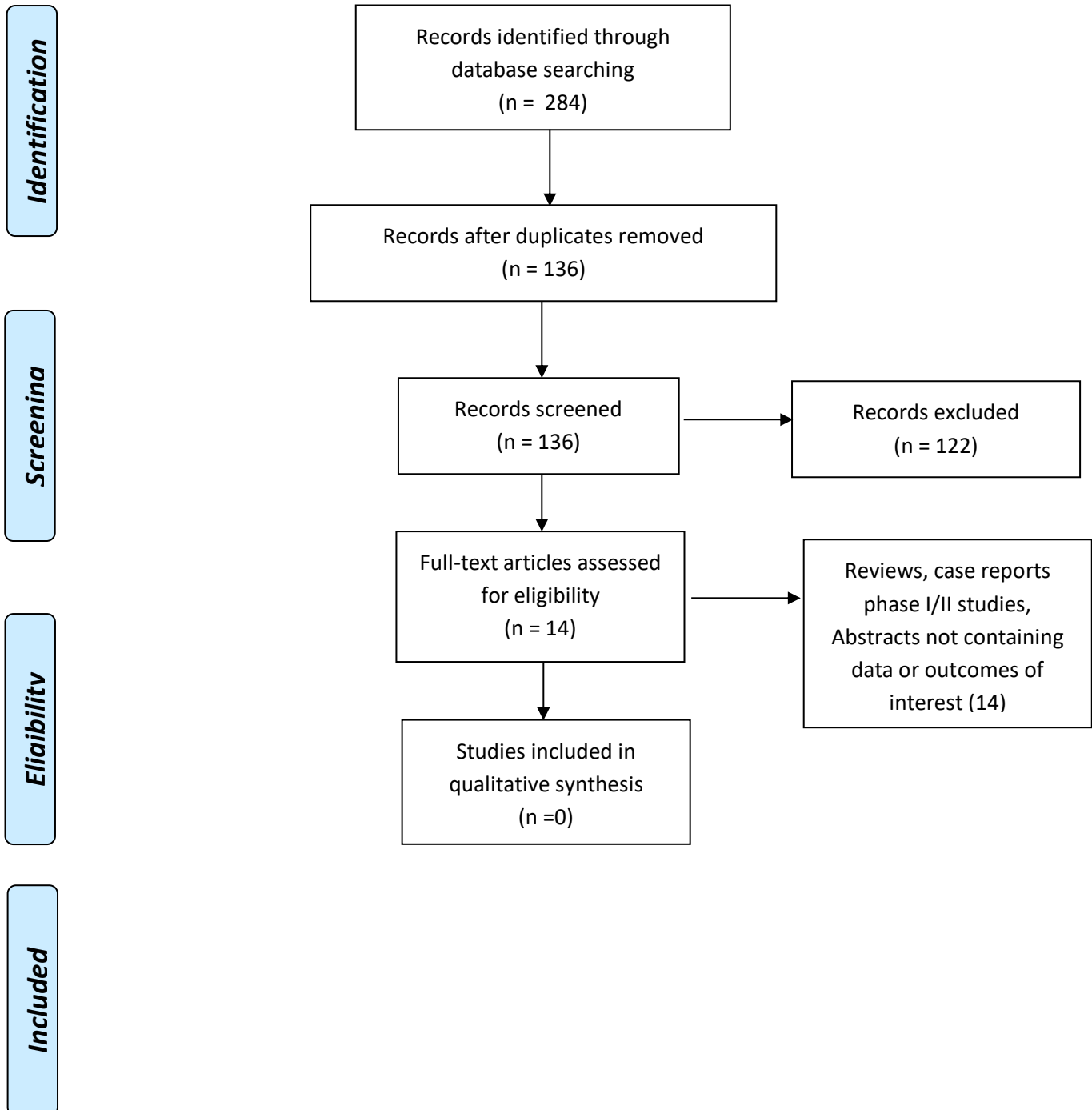


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Nei pazienti con tumori solidi, ad alto rischio cardiovascolare, che devono intraprendere un trattamento con antracicline, è indicata la valutazione basale della troponina?



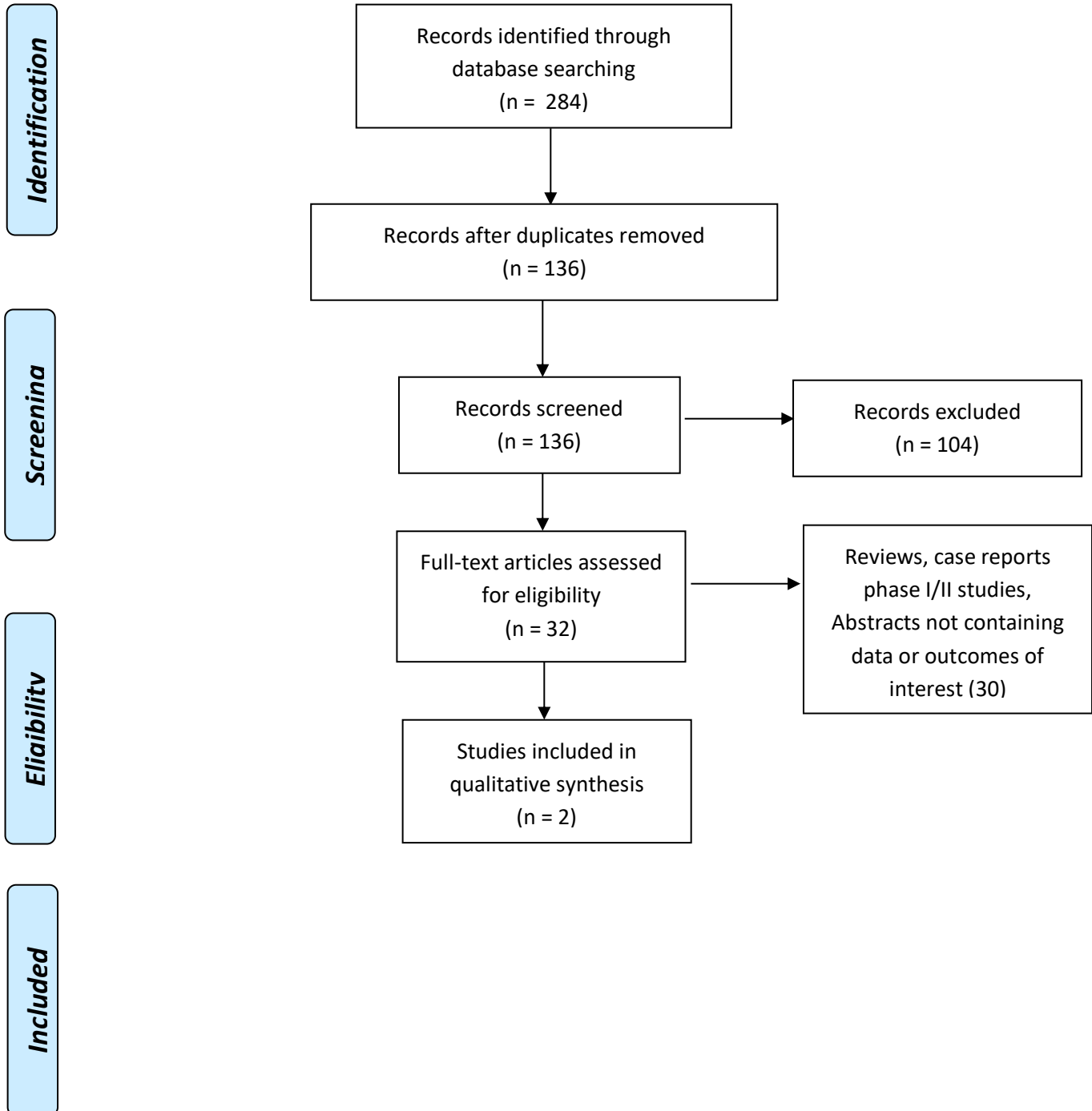


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 Nei pazienti con tumori solidi e ipertensione o cardiopatia, in trattamento con antracicline, è indicato l'uso di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) per la riduzione del rischio CV?



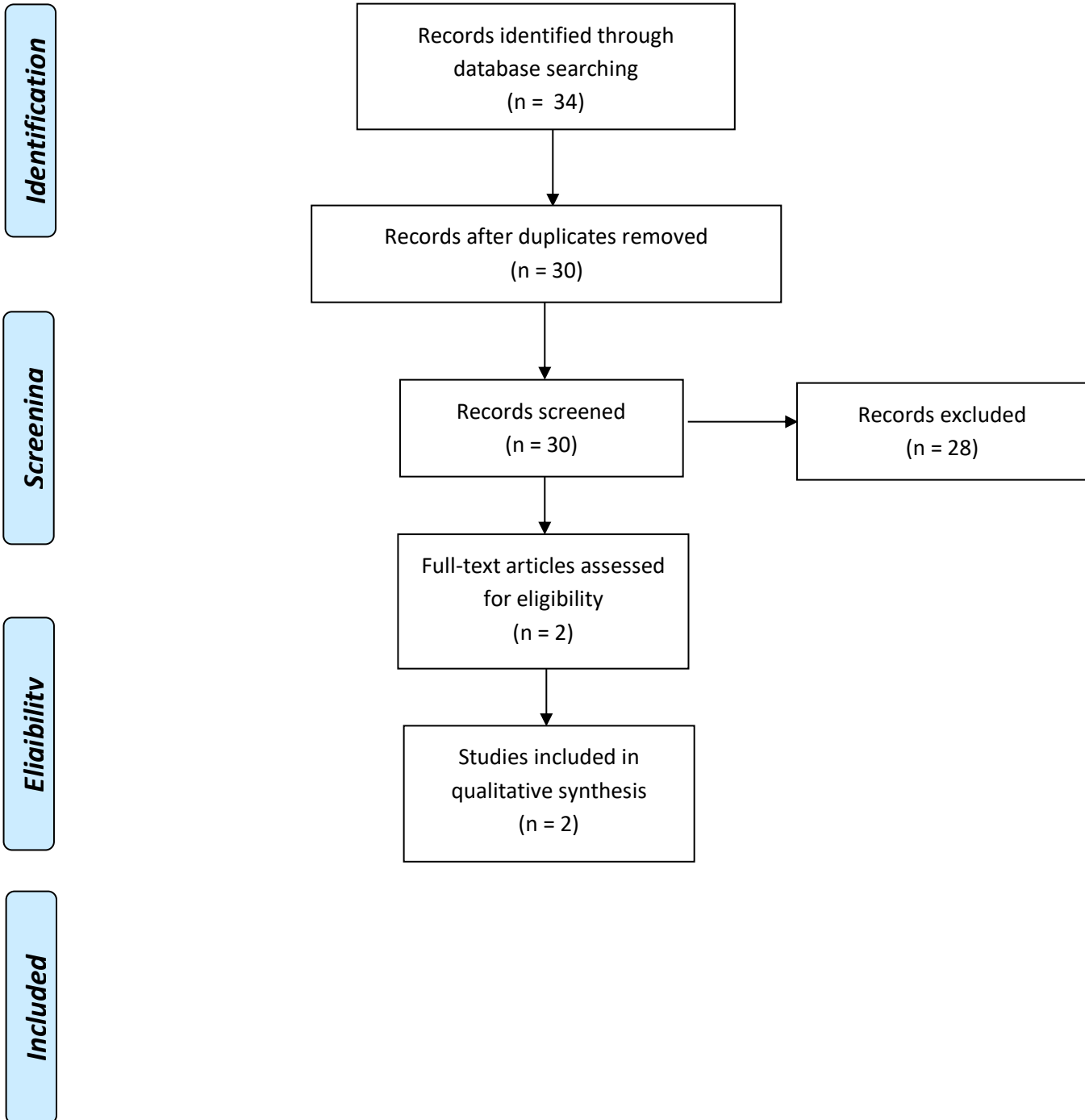


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6 Nei pazienti con tumori solidi a basso rischio cardiovascolare in trattamento con antracicline, è indicato l'uso di farmaci betabloccanti e/o modulatori neuro-ormonali (ACE-inibitori, bloccanti i recettori dell'angiotensina, antagonisti dei mineralcorticoidi) in prevenzione primaria?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 Nei pazienti con tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicato il trattamento farmacologico dell'iperlipidemia?





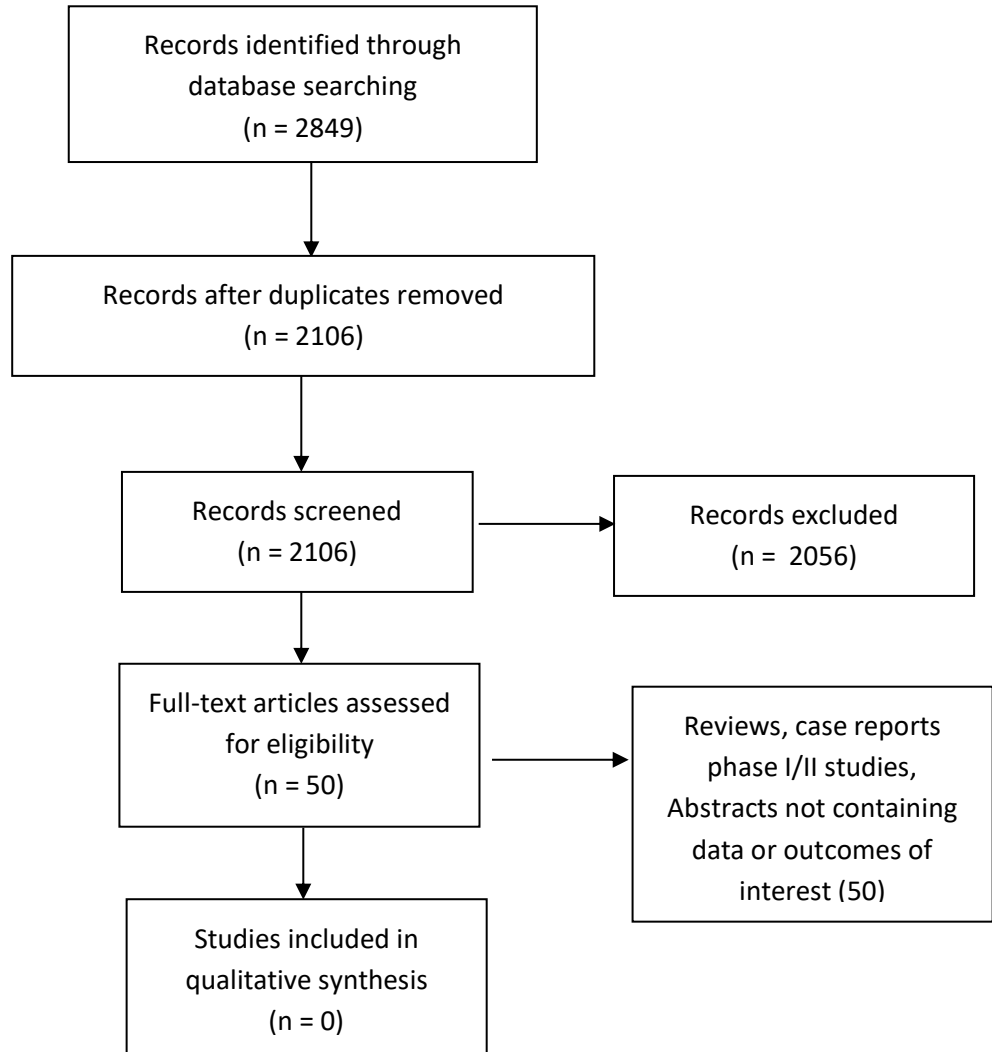
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline che presentano una LVEF ridotta in basale (50-55%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?

Identification

Screening

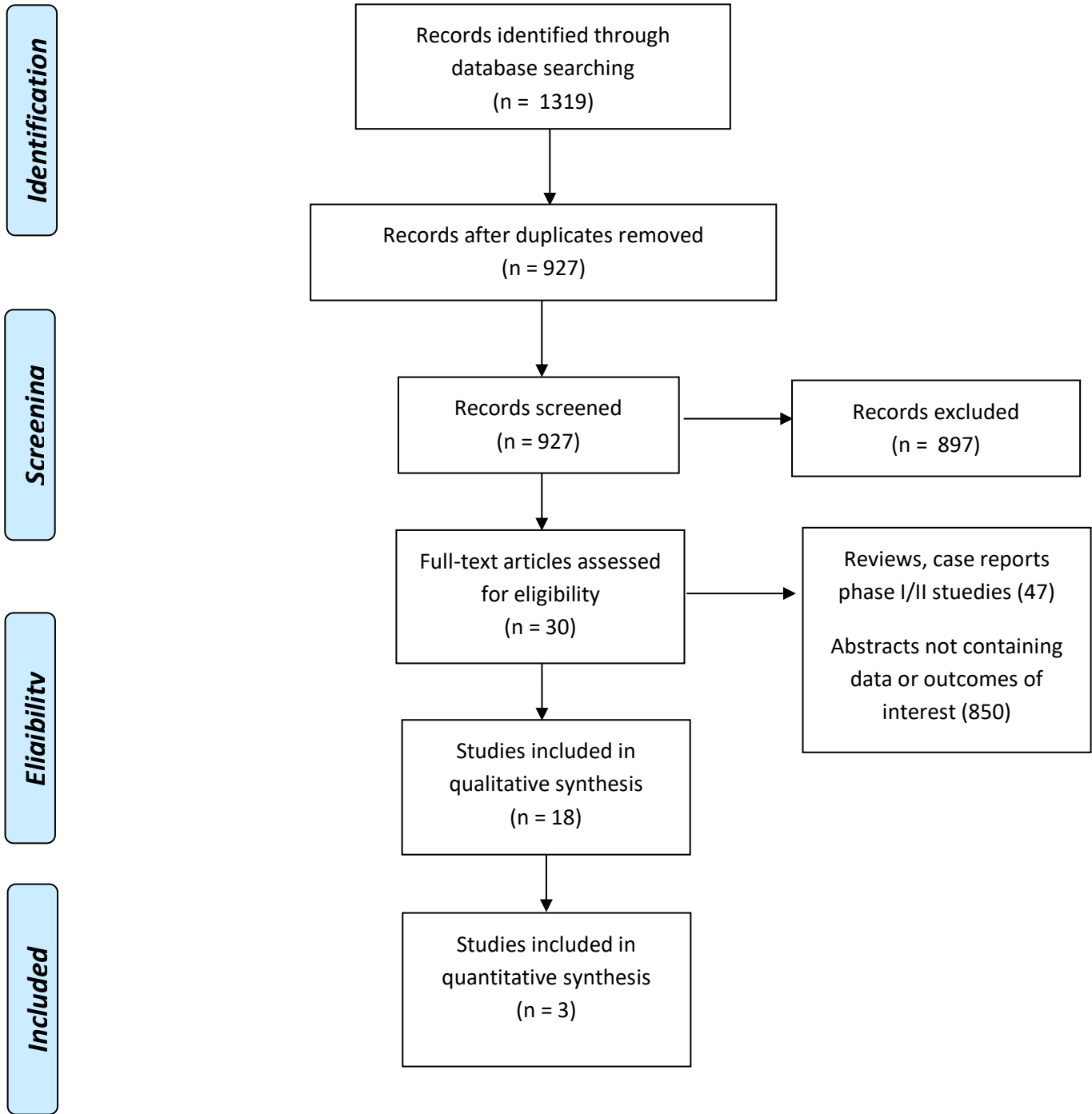
Eligibility

Included



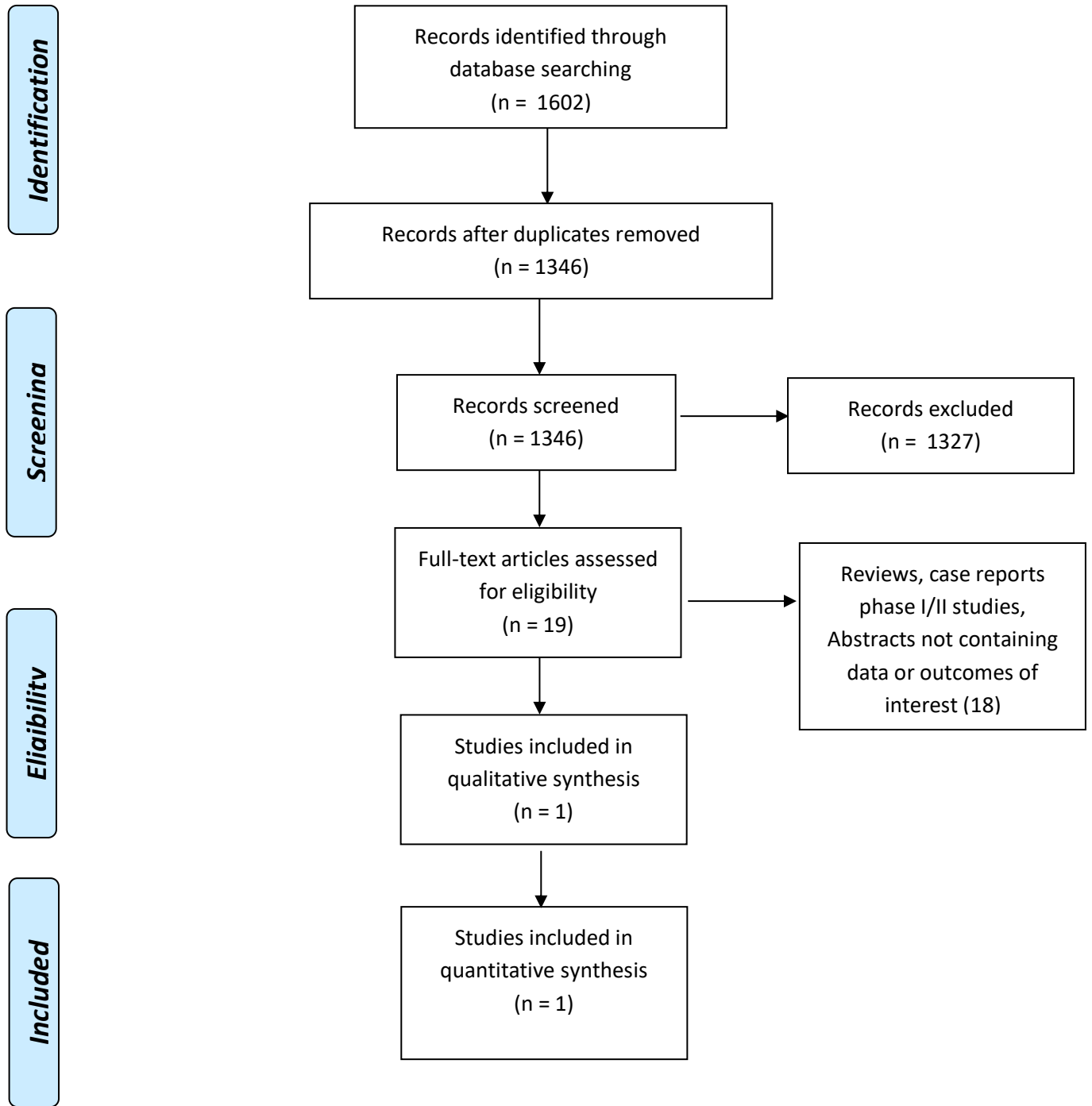


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con antracicline, è indicata la misurazione del GLS durante l'ecocardiogramma per identificare la disfunzione subclinica?



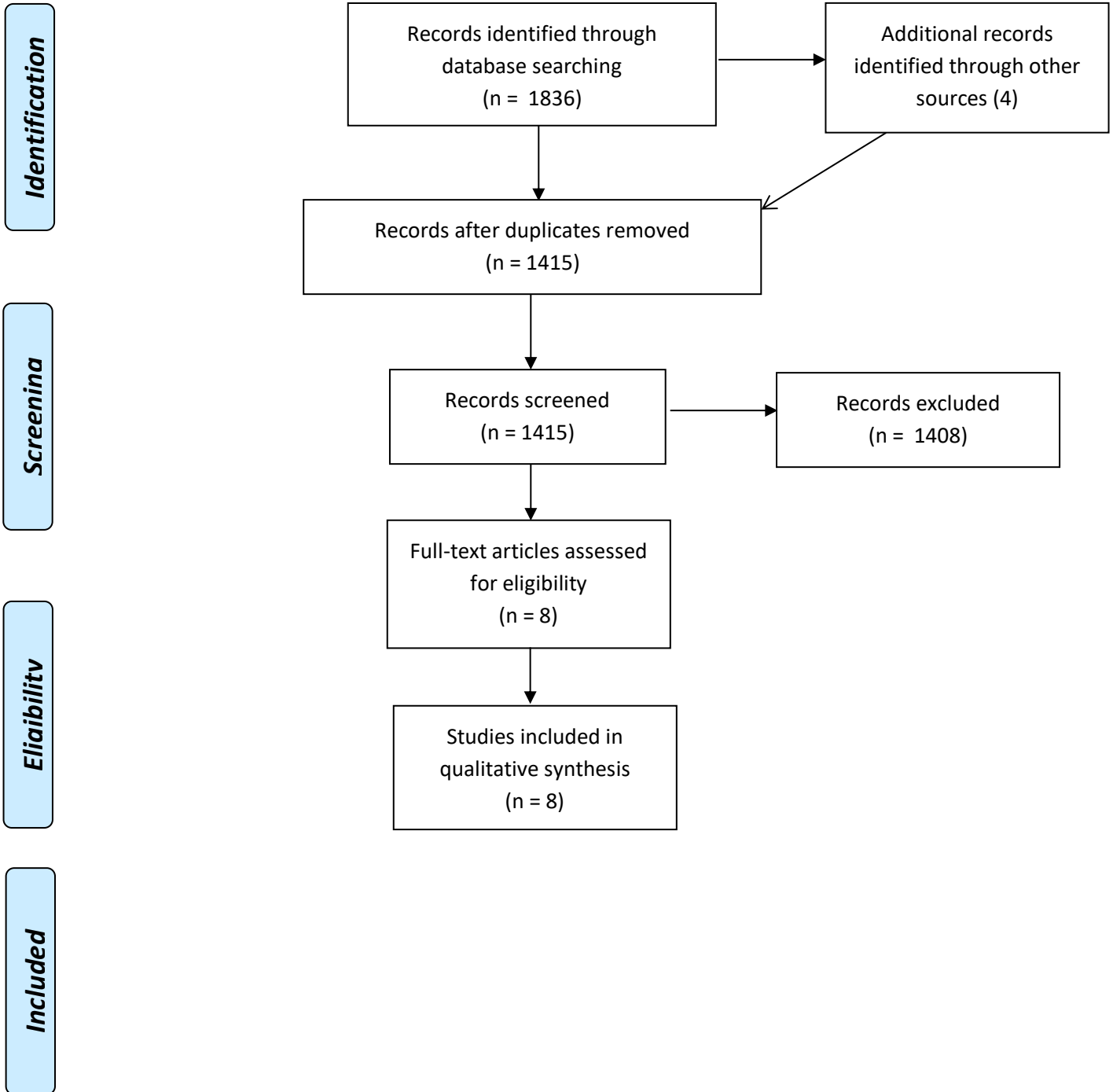


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10: In pazienti con carcinoma della mammella o sarcoma dei tessuti molli metastatico, a basso rischio cardiovascolare e trattati con antracicline, dopo il raggiungimento della dose massima cumulativa, è indicato un trattamento con doxorubicina liposomiale?



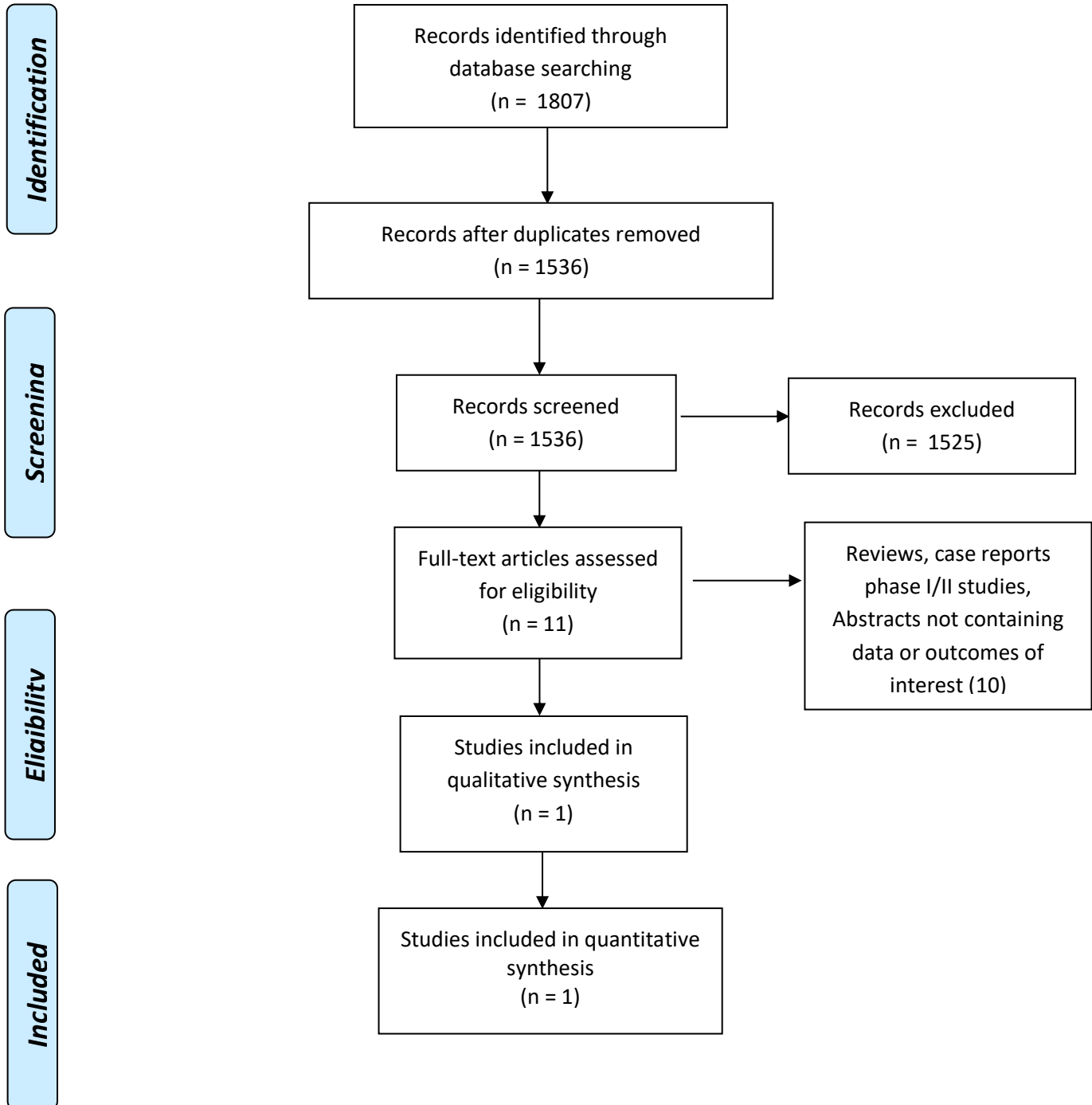


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti affetti da tumori solidi in trattamento con farmaci anti-HER2, che presentano una LVEF ridotta in basale (50-54%), è indicato un monitoraggio ecocardiografico più ravvicinato?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: In pazienti a basso rischio cardiovascolare affetti da carcinoma della mammella o carcinoma gastrico che in corso di trattamento con anti-HER2 (trastuzumab e/o pertuzumab) abbiano una riduzione asintomatica della LVFE a valori compresi tra 40 e 49%, è indicata la prosecuzione del trattamento?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 & 14

Identification

Records identified through
database searching
(n = 1386)

Records after duplicates removed
(n = 1199)

Screening

Records screened
(n = 1199)

Records excluded
(n = 1199)

Eligibility

Full-text articles assessed
for eligibility
(n = 0)

Studies included in
qualitative synthesis
(n = 0)

Included



Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

14 febbraio 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	132
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	132
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	132
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	132
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG	132
C. METODOLOGIA	133
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI	135
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	136
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	136
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	136
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE	136
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	137
4. BIBLIOGRAFIA.....	139
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	140
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	140
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	140
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	140
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	141
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	142
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	142
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	142
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”.....	144
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE).....	145
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni	147
3. Raccomandazioni cliniche	148
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	149
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno	151
4. CRITICAL APPRAISAL.....	152
5. Voci bibliografiche.....	155

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

	selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
--	--	--

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.

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) 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 perfettibili.

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

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/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		✓	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG

	professionali rilevanti			
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	√&	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√&	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	√	√	√	√	√

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- 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.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- 3- 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.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(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**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
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)¹. 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

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

¹ 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.

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.

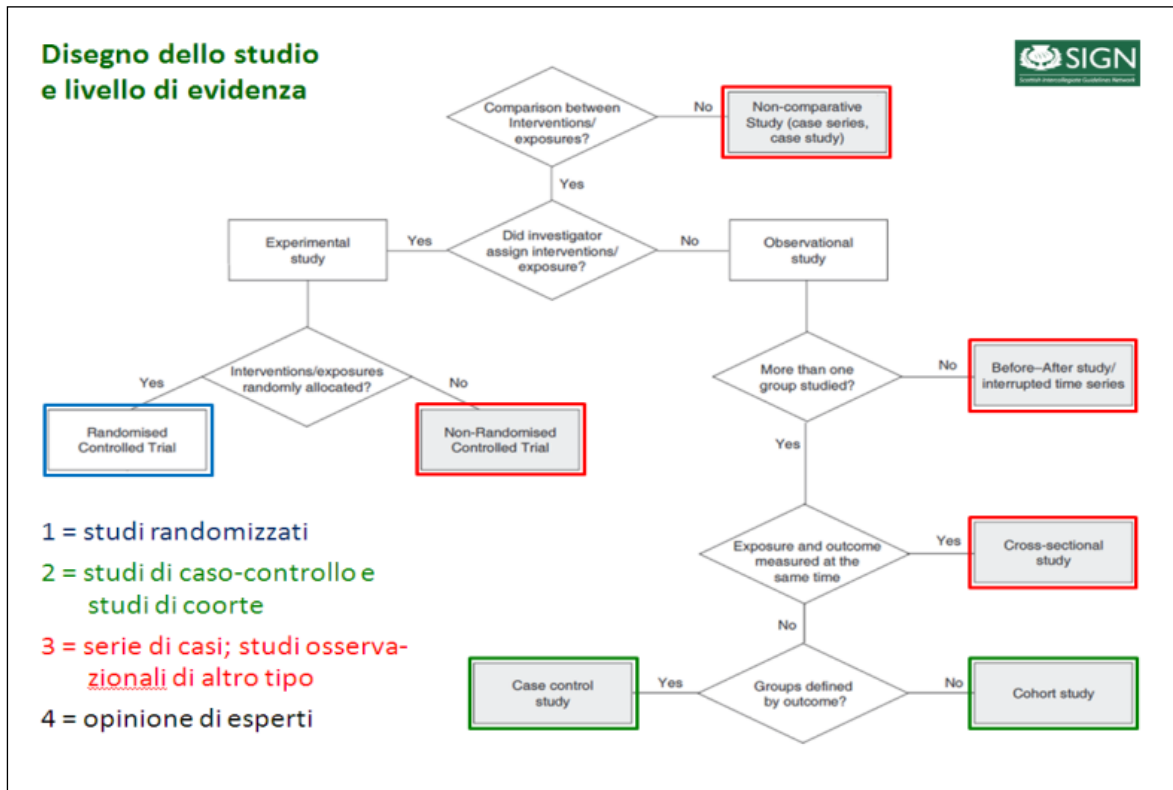


Fig.1

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-

A	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	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+
C	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++
D	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**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

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.
 - 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

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da “alta” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da “bassa” a “moderata”)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l’effetto che si osserva (+1 livello)

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello certezza	Significato	Conseguenza
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 cliniche⁴**

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
Forte a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe 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)
Condizionata a Favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può 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

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

		di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
Condizionata a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non dovrebbe 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)
Forte a Sfavore	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ 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) ⁵	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

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Condizionata a favore

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

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

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

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)

RECLUTAMENTO: 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
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)
Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?	Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	
CONDUZIONE DELLO STUDIO: 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.
FOLLOW-UP: 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.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: 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.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: 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.
SINTESI DEI RISULTATI: 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
ETERogeneità DEI RISULTATI: 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 ²), 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	
RECLUTAMENTO	
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
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
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)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
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
ASSOCIAZIONE	
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.

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
Eleonora Arboscello	Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata
Liberato Berrino	Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata
Daniela Maria Cardinale	<ul style="list-style-type: none"> a) Inserimento voci bibliografiche b) Modifiche stilistiche ed editoriali c) Trattazione del ruolo dei peptidi natriuretici all'interno del quesito 4 d) Modifica raccomandazione clinica Q4 e) Modifica forza della raccomandazione Q4 f) Modifica formulazione Q5 g) Modifica formulazione Q7 h) Modifica testo, qualità delle prove, raccomandazione clinica e forza della raccomandazione Q9 	<ul style="list-style-type: none"> a) Revisione accettata b) Revisione accettata 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 d) Revisione accettata e) Revisione non accettata f) Revisione non accettata g) Revisione accettata h) Revisione accettata
Katia Ciccalotti	Nessuna	-
Valerio De Stefano	Valutazione D-dimero in caso di sospetto clinico di TEV (paragrafo 4.4.2.)	Revisione non accettata: si valuterà l'inserimento di un ulteriore quesito nella versione successiva delle LG
Pasquale Perrone Filardi	Nessuna	-
Ciro Indolfi	Nessuna	-
Giuseppe Mercurio	Nessuna	-

Stefano Nistri	<ul style="list-style-type: none"> a) Trattazione del ruolo dei peptidi natriuretici all'interno del Q4 b) Modifica forza della raccomandazione Q4 c) inserimento voci bibliografiche d) Considerazioni su rischio cardiovascolare non metabolico e lettera di dimissione d) Modifiche editoriali e stilistiche 	<ul style="list-style-type: none"> a) Poiché la ricerca bibliografica sistematica riguardava esclusivamente il ruolo delle troponine, si valuterà l'inserimento di un ulteriore quesito nella versione successiva delle LG b) Revisione non accettata Revisione accettata c) Revisione accettata (integrazione paragrafo 1.2) d) Revisione accettata
Iris Parrini	Modifiche stilistiche ed editoriali	Revisione accettata
Mario Plebani	<ul style="list-style-type: none"> a) Modifica forza della raccomandazione Q4 b) Modifiche stilistiche 	<ul style="list-style-type: none"> a) Revisione non accettata b) Revisione accettata



Appendice 5: Conflitti di interesse





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Antonio

Cognome Russo

Qualifica Professore Ordinario – Direttore dell'UOC di Oncologia Medica

Ente di appartenenza AOUP Paolo Giaccone Palermo

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: 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

Nessuna.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

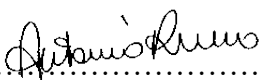
Nessuna.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...  Data 02/12/2020



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... **Lorena**.....

Cognome... **Incorvaia**.....

Qualifica... **Medico Specialista in Oncologia Medica**.....

Ente di appartenenza... **Università di Palermo, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata**

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/speaker per Astrazeneca, Ipsen, Pfizer, Italfarmaco, Novartis

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.

Nessuno.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...Nessuno.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Data 22.04.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Sandro

Cognome...Barni.....

Qualifica.....Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza...Primario Emerito ASST BG Ovest.....

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.
...Roche, Genomic Healt...

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.

Genomic Health, Bayer AG, Eli-Lilly, Roche, Italfarmaco, Eisai, Astellas, Mylan, Leo Pharma,
Pharmanutra, Medac Pharma, Kyowa Kirin.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....nessuno.....
.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data.....04. gennaio 2021.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Lucia
Cognome..... BELLI
Qualifica..... Infermiere
Ente di appartenenza..... Ex Azienda Toscana Nord Ovest

dal 1 gennaio 2021 in quiescenza

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. 22/04/21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Irma.....

Cognome Bisceglia.....

Qualifica Dirigente cardiologo.....

Ente di appartenenza A.O.S. Camillo-Forlanini.....

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.

.....
board sponsorizzati da bayer-daiichi sankyo-pfizer
.....

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.

sponsorizzazioni bayer-daiichi sankyo-pfizer

.....
.....
.....

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 *Arma Bisceglia* Data..... 24/2/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome **ETTORE DOMENICO**

Cognome **CAPOLUONGO**

Qualifica...**Prof. Ordinario**

Ente di appartenenza **Università Federico II di Napoli**

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.

Consultant nell'ambito di Advisory boards per Astrazeneca, MSD, GSK

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....**NESSUNO**.....

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.

NESSUNA.....

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NESSUNO.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede...**Ettore D. Capoluongo** Data 22.04.2021.





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARCELLO

Cognome CIACCIO

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO SSD BIO/12

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

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 22 Aprile 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ELENA
Cognome..... COLETTI MOIA
Qualifica..... MEDICO CHIRURGO CARDIOLOGO
Ente di appartenenza..... HUMANITAS GRADENIGO TORINO

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 30/01/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Giuseppe.....

Cognome.....CURIGLIANO.....

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);

.....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 Roche, Seagen, Astra Zeneca, Daichii Sankyo, Novartis, Lilly, Pfizer

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....Nessuno.....

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.

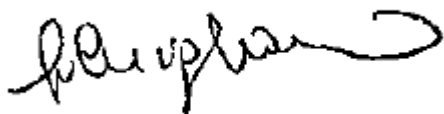
.....Nessuno.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede..... Data.....22.04.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Romano

Cognome Danesi

Qualifica Docente universitario

Ente di appartenenza Università di Pisa

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

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.

Partecipazione ad advisory boards o congressi con sponsor: Lilly, Pfizer, Novartis, AstraZeneca, Janssen, Roche, Gilead, Astellas

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 07/2/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Marzia.....

Cognome Del Re.....

Qualifica Dirigente sanitario.....

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....
.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data 29/01/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIOMANA
Cognome..... DI BELLA
Qualifica..... MEDICO DI MEDICINA GENERALE ASI TAORMA
Ente di appartenenza..... ASL 6 TAORMA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NESSUNA

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NESSUNA

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria **NESSUNA**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica. **NESSUNA**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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 **Roberto** Data **22/01/2021**

Roberto Lopez



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... STEFANIA

Cognome..... GORI

Qualifica..... DIRETTORE UOC ONCOLOGIA MENICA

Ente di appartenenza..... IRCCS SACRO CUORE Nale Palabrip
MEGRAR di Valfolcaro

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:..... NO.....

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... Stefano Gori... Data... 01 febbraio 2021...



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....VALERIO.....

Cognome.....GRISTINA.....

Qualifica.....ONCOLOGO MEDICO.....

Ente di appartenenza.....Oncologia Medica - Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università di Palermo

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.

.....NESSUNO.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....NESSUNA.....Numero di

azioni:.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NESSUNA.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNA.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NESSUNO.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data 22/04/2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Alessandro
Cognome..... Inno
Qualifica..... Dirigente Medico - Oncologia
Ente di appartenenza..... IRCCS Ospedale Sacro Cuore don Calabria - Negrar di Valpolicella, Verona

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: no

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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 07/01/2020.....

Alessandro Inno



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... NICOLA

Cognome... MAUREA

Qualifica.....

Ente di appartenenza... IRCCS FONDAZIONE PASCALE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
.....
.....
.....

- 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.

BAYER - DAICHI SANKYO - BRISTOL MERQUIBB - BOEHRINGER
INGELHEIM

.....
.....

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. 25.2.2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... MASSIMO
Cognome..... MIDIRI
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

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.

.....
.....
.....

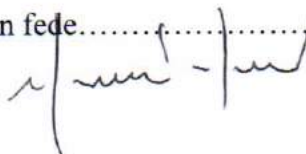
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.....

 1/02/2023



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.. FEDERICA.....
Cognome.. MIGLIETTA.....
Qualifica.. MEDICO IN FORMAZIONE SPECIALISTICA (oncologia medica)
Ente di appartenenza.. ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO - IRCCS Padova
UNIVERSITA' DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....

- 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 *[firma]* Data... 22.06.2021....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Giuseppina

Cognome: Novo

Qualifica: Professore Associato

Ente di appartenenza: Università di Palermo

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 22.04.2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...MARIO.....

Cognome...ROSELLI.....

Qualifica...PROFESSORE ORDINARIO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "TOR VERGATA".....

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.

.....NESSUNA.....

.....

- 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.


...NESSUNO.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...NESSUNO.....
.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....  Data...04/02/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... SIRIO

Cognome..... SIRIO

Qualifica..... PROF. ORDINARIO

Ente di appartenenza..... UNIPA

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.

.....
..... ADVISORY BOARD AMGEN, BAYER,
..... NOVARTIS, CSL, SOBI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

BAYER, SOB, AMGEN, CSL

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.

D

partecipazione CONGRASS ASK

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

26/1/22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... PAOLO

Cognome..... SPALLAROSSA.

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza...OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO 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);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

PARTECIPAZIONE ADVISORY BOARD: INCYTE, IQONE

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUN FATTO O 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. 27 MARZO 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... LUIGI
Cognome... TARRANTINI
Qualifica... DIRIGENTE MEDICO OSPEDALIERO
Ente di appartenenza... AUSL REGGIO EMILIA

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.

NESSUNE
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

NO

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNE

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:

NESSUNE

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.

DR. TARANTINI LUIGI
C.F. TRNLGU58C15F970P
Az. USL IRCCS di RE
S.O.C. Cardiologia Ospedaliera

In fede *[Signature]* Data *22.04.2021*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ELEONORA.....
Cognome.....ARBOSCELLO.....
Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO - RESPONSABILE AREA MEDICA CRITICA SISA / DEA.....
Ente di appartenenza.....OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO di GENOVA LARGO ROSANNA BENZI, 10.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

no

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

no

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

no

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

no

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

no

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 04/03/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome LIBERATO

Cognome BERRINO

Qualifica PROF. ORDINARIO DI FARMACOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA "L. VANVITELLI"

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: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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 15/02/2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Daniela.....

Cognome.....Cardinale.....

Qualifica...Medico Cardiologo.....

Ente di appartenenza.....Istituto Oncologico Europeo - Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
NO.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
NO.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
NO.....

Istituto Oncologico Europeo
 Ufficio di Cardiologia
 Dr. Daniela Cardinale
 Direttore

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **Nessuno**

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.


.....NO.....
.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....Nessuno.....
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..........Data..... 8.2.2021.....

IGCS Istituto Europeo di Oncologia
Unità di Cardioncologia
Dr. Daniela Cardinale
Direttore



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... KATIA

Cognome... CIACCALOTTI

Qualifica... VOLONTARIO / PAZIENTE

Ente di appartenenza... MELANO VIVERE COPAGGIO SANUENTE

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. Massobbi Data 28/09/01



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Valerio Cognome...De Stefano

Qualifica.....Professore Ordinario di Ematologia

Ente di appartenenza Università Cattolica – 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 NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Speaker a advisory board o a eventi sponsorizzati con onorari mai superiori a euro 2000

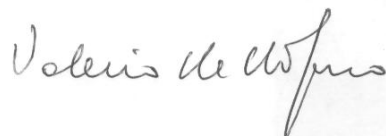
ADVISORY BOARD	SPEAKER AT SPONSORED CONFERENCES	CLINICAL TRIALS	PARTICIPATION IN CONGRESSES
AOP ORPHAN PHARMACEUTICAL	ABBVIE	ABBVIE	BAYER
BMS CELGENE	ALEXION	AMGEN	
GRIFOLS	AMGEN	BMS CELGENE	
NOVARTIS	BMS CELGENE	JANSSEN	
SOBI	NOVARTIS	NOVARTIS	
TAKEDA	SANOFI		
	TAKEDA		

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 2 marzo 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... Raiquale
 Cognome..... PERRONE FILARIN
 Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO ESTROLOGIA
 Ente di appartenenza..... FEDERICO U. MAIO

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.

consulenza Novartis Bruno Pharme
Lonati, Jentel, Amfen, Novonordisk

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
..... *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 *[Signature]* Data *28/10/2020*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome CIRO

Cognome INDOLFI

Qualifica PROFESSORE UNIVERSITARIO

Ente di appartenenza UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MAGNA GRAECIA

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.

NELL'ULTIMO BIENNIO: AMGEN, GE, JOHNSON & JOHNSON, BAYER, SERVIER, ASTRAZENECA, ABBOTT, BOEHRINGER

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

.....
.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... JOHNSON & JOHNSON.....
.....
.....
.....

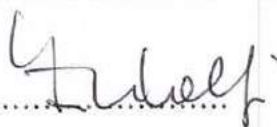
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUN CONFLITTO DI INTERESSE NEGLI ULTIMI DUE ANNI

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....



Data 01-03-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome GIUSEPPE

Cognome MERCURO

Qualifica P.O. DI CARDIOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI 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 19 aprile 2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Stefano.....

Cognome...NISTRI.....

Qualifica.....CARDIOLOGO AMBULATORIALE - LIBERO PROFESSIONISTA.....

Ente di appartenenza.....CMSR VENETO MEDICA.....

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: **NO**

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 **24 APRILE 2021**.....

Stefano Nistri



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Iris

Cognome Parrini

Qualifica cardiologo

Ente di appartenenza Ospedale Mauriziano

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...no.....
.....
.....
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....no.....
.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....no.....
.....

.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....
.....
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....no.....

.....
.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....no.....

.....
.....

.....
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...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 22/04/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARIO.....

Cognome PLEBANI.....

- Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI BIOCHIMICA CLINICA e BIOLOGIA MOLECOLARE clinica, Direttore DIDAS (Dipartimento Strutturale) di Servizi di Diagnostica Integrata, Azienda Ospedale-Università di Padova

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....
.....
.....
No/

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....
.....
No/

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....
.....
.....
No/

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

.....
.....
.....

- 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
Prof. Mario Plebani

Data 26/04/2021

Mario Plebani



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.

.....
.....
.....

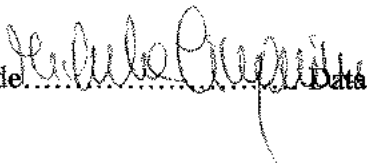
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....
.....
.....

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.

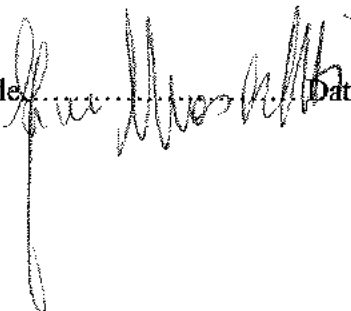
.....
.....
.....

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..



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, 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

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM