



Linee guida EMERGENZE ED URGENZE IN ONCOLOGIA

Edizione 2021
Aggiornata a Maggio 2021

In collaborazione con



SOCIETÀ ITALIANA
DI ORTOPEDIA
E TRAUMATOLOGIA



Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 8 agosto 2022**

Coordinatore	Claudia Bighin	Oncologo Medico	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Segretario	Francesca Poggio	Oncologo Medico	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Membri del Panel	Liliana Belgioia	Oncologo Radioterapista	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Marianna Criscuolo	Ematologo	Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
	Davide Dalu	Oncologo Medico	Ospedale Luigi Sacco, Milano
	Diego Ferone	Oncologo Medico	UO Clinica Endocrinologica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Enrico Maria Fumara	Radiologo	Ospedale San Paolo, Milano
	Alessandro Gasbarrini	Ortopedico	Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
	Gaia Griguolo	Oncologo Medico	Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Anna Maria Ierardi	Radiologo	Ospedale San Paolo, Milano
	Marco Tagliamento	Oncologo Medico	IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Teresa Troianni	Oncologo Medico	Università Luigi Vanvitelli, Napoli	

Revisori	Alba Fiorentino	Oncologo Radioterapista (AIRO)	Ospedale Miulli Acquaviva delle Fonti (Bari)
	Raffaele Giusti	Oncologo Medico (AIOM)	Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea - Roma
	Francesca Iacobellis	Radiologo (SIRM)	A.O.R.N. "A. Cardarelli", Napoli
	Giulio Maccauro	Ortopedico (SIOT)	Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma
	Maria Pia Ruggieri	Medico Urgentista (SIMEU)	Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata-Britannico, Roma
	Mauro Zago	Chirurgo (SIC)	Ospedale "Alessandro Manzoni" ASST Lecco
	Nicola Galtarossa	Infermiere	Istituto Oncologico Veneto, Padova
	Carlotta Farina	Paziente	Associazione PerLaDonna
Gruppo Metodologico	Giovanni Pappagallo	Epidemiologo Clinico	Libero Professionista, Silea TV

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove 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 prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
MODERATA	la Bicalutamide per 24 mesi in associazione alla radioterapia può essere presa in considerazione come opzione terapeutica	Condizionata a Favore

(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) 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 di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione di prima intenzione (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 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 (criteri di selezione) 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 (criteri di selezione) l'”intervento” xxx non deve essere preso in considerazione come opzione di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)
------------------------	--	---

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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		

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 sulla gestione delle emergenze ed urgenze in oncologia hanno lo scopo di formulare alcune raccomandazioni per quanto riguarda il trattamento delle principali emergenze che si possono verificare nella gestione del paziente oncologico.

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con qualsiasi diagnosi di neoplasia solida o ematologica.

INDICE

1.	COMPLICANZE CARDIO-VASCOLARI.....	9
1.1.	Tamponamento cardiaco	9
1.2.	Crisi ipertensiva	15
1.3.	Sindrome della vena cava superiore.....	20
1.4.	Complicanze cateteri venosi centrali.....	26
1.5.	Stravasamento di farmaci antitumorali	31
2.	COMPLICANZE NEUROLOGICHE.....	41
2.1.	Compressione midollare.....	41
2.2.	Carcinosi meningea.....	54
2.3.	Iperensione endocranica.....	64
2.4.	Profilassi primaria anticolicale in pazienti con metastasi cerebrali	69
2.5.	Emorragia intracranica	74
3.	COMPLICANZE RENALI.....	77
3.1.	Insufficienza renale acuta.....	77
4.	COMPLICANZE METABOLICHE.....	84
4.1.	Ipercalcemia	84
4.2.	Iponatriemia e SIADH	91
4.3.	Sindrome da lisi tumorale	96
5.	COMPLICANZE RESPIRATORIE	102
5.1.	Dispnea ed insufficienza respiratoria	102
5.2.	Emottisi e singhiozzo incoercibile	111
6.	EMERGENZE IMMUNO-EMATOLOGICHE	119
6.1.	Neutropenia febbrile.....	119
6.2.	Shock settico	121
6.3.	Reazione a trasfusione di emoderivati	124
6.4.	Reazioni da ipersensibilità da farmaci	126
6.5.	Reazioni da infusione di farmaci.....	129
6.6.	Coagulazione intravascolare disseminata.....	131
	Appendice 1: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi	133
	Appendice 2: modalità ed esiti del processo di revisione	150
	Appendice 3: manuale metodologico AIOM.....	151

1. COMPLICANZE CARDIO-VASCOLARI

1.1. Tamponamento cardiaco

La causa più frequente di versamento e tamponamento pericardico in pazienti con tumori solidi allo stadio avanzato è il coinvolgimento pericardico da parte della neoplasia. Particolarmente a rischio sono pazienti con carcinoma polmonare, carcinoma mammario, melanoma e pazienti affetti da leucemie e linfomi ¹. In circa un terzo dei casi, invece, il versamento pericardico è legato ad altre cause ², tra cui: agenti chemioterapici, radioterapia, alterazione del drenaggio linfatico da parte di linfadenopatie mediastiniche e pericarditi infettive.

La diagnosi può essere sospettata clinicamente e successivamente confermata all'imaging, in prima istanza mediante esame ecocardiografico, ma anche mediante TC (tomografia computerizzata) o RM (risonanza magnetica). Tali metodiche ne consentono una visualizzazione diretta, mentre all'esame RX (radiografico) del torace si apprezzano segni indiretti. L'imaging deve fornire indicazioni circa la presenza di esiti chirurgici, posizionamento di device eventualmente presenti, estensione dell'eventuale infiltrazione neoplastica diretta, spessore del versamento, densità e se vi sono segni di significativa compressione delle camere cardiache che implicino dunque un pronto approccio terapeutico ³ (Allegato 1).

La pericardiocentesi permette di confermare l'eziologia neoplastica del versamento mediante identificazione di cellule neoplastiche all'esame citologico ².

In pazienti con buon compenso emodinamico, il trattamento eziologico (trattamento antineoplastico sistemico/radioterapia) è generalmente privilegiato.

In presenza invece di segni di compromissione emodinamica, il trattamento segue le linee guida del trattamento del versamento pericardico e verte principalmente sulla rapida esecuzione di una pericardiocentesi al fine di drenare il liquido pericardico e decomprimere il miocardio.

In assenza di trattamenti aggiuntivi, il versamento pericardico si ripresenta dopo il drenaggio in circa la metà dei pazienti ⁴.

Per tale ragione, sono stati valutati possibili interventi, quali l'infusione intrapericardica di agenti chemioterapici, al fine di ridurre o ritardare le recidive di versamento pericardico per ridurre o ritardare le recidive di versamento pericardico.

Quesito clinico N.1

P: in pazienti con versamento pericardico di origine neoplastica,

I: il trattamento con infusione intrapericardica di agenti chemioterapici in aggiunta alla pericardiocentesi

C: è raccomandabile in alternativa alla sola pericardiocentesi

O: con riferimento agli outcome di beneficio/danno:

- tempo alla recidiva del versamento pericardico
- sopravvivenza globale
- tossicità del trattamento?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Il lavoro pubblicato da Kunitoh H et al. nel 2009 è l'unico studio randomizzato che abbia valutato la superiorità, in termini di controllo del versamento pericardico maligno a 2 mesi, dell'aggiunta di bleomicina intrapericardica al solo drenaggio pericardico ⁵. Questo studio ha arruolato 80 pazienti con tumore polmonare (79 risultati poi eleggibili) che avevano eseguito drenaggio pericardico per versamento pericardico maligno nelle 72 ore precedenti e li ha randomizzati a sola osservazione dopo drenaggio (braccio A) versus bleomicina intrapericardica al dosaggio di 15 mg seguita da una infusione aggiuntiva di 10 mg ogni 48 ore (braccio B). In entrambi i casi, il drenaggio pericardico veniva rimosso quando il drenaggio giornaliero scendeva al di sotto dei 20 ml.

I pazienti liberi da recidiva del versamento pericardico a 2 mesi dal trattamento erano il 29% nel braccio A e 46% nel braccio B. Nonostante il braccio B fosse numericamente favorito, la differenza non era statisticamente significativa (one-sided Fisher's exact test $P=0.086$) e lo studio risultava quindi negativo per il suo endpoint primario.

Gli autori riportavano inoltre i risultati di due endpoint secondari:

- La sopravvivenza libera da recidiva del versamento pericardico: Hazard Ratio per il braccio B versus il braccio A di 0.64 (95% CI: 0.40–1.03, one-sided log-rank test $P=0.030$)
- Sopravvivenza globale mediana: 79 giorni nel braccio A vs 119 giorni nel braccio B (differenza non statisticamente significativa)

Non venivano osservate differenze significative nelle tossicità tra i due bracci di trattamento. Infatti, l'incidenza di dolore toracico (l'evento avverso più comune) era simile nei due bracci di trattamento. Tuttavia, alcuni eventi avversi più rari sono stati riportati solamente in pazienti trattati con bleomicina intrapericardica: due casi di febbre transitoria (38–38.7°C), due casi di sanguinamento, un caso di pericardite costrittiva a 4 mesi dal trattamento ed un caso di alterazione tardiva della funzionalità cardiaca ad un anno dal trattamento.

Tale studio presenta tuttavia numerose limitazioni:

- rischio di performance e detection bias dato il disegno in aperto;
- indirectness di popolazione, in quanto: a) lo studio includeva solamente pazienti con carcinoma polmonare e pertanto non è certa la trasferibilità di tali risultati a pazienti con diverso tipo di neoplasia; b) venivano esclusi pazienti con prognosi prevista inferiore alle 6 settimane e pazienti con condizioni cliniche instabili.
- La bleomicina, utilizzata in questo studio come agente chemioterapico intrapericardico, è ben nota per le sue proprietà sclerosanti. Conseguentemente, non può essere escluso che i risultati osservati dipendano dalle sue proprietà sclerosanti più che dalle proprietà chemioterapiche e che non siano conseguentemente estendibili ad altri agenti chemioterapici.
- Lo scarso numero di pazienti inclusi e la prognosi relativamente infausta dei pazienti con carcinoma polmonare rendono difficile valutare un possibile aumento in tossicità rare/tardive nel gruppo di pazienti trattati con bleomicina intrapericardica.

Il lavoro pubblicato da Lestuzzi C. et al nel 2011 è uno studio multicentrico retrospettivo/prospettivo che includeva 119 pazienti con carcinoma polmonare trattati da pratica clinica con quattro diverse modalità terapeutiche (N=17 prolungato drenaggio pericardico/sclerosi – gruppo A, N=22 chemioterapia intrapericardica – gruppo B, N= 27 chemioterapia sistemica – gruppo C, N=53 combinazione di chemioterapia sistemica ed intrapericardica – gruppo D) ⁶.

La percentuale di pazienti con risposta completa o parziale del versamento pericardico (scomparsa o stabile riduzione del versamento) era superiore nei pazienti che avevano ricevuto chemioterapia intrapericardica (5 (29%) nel gruppo A, 18 (81.8%) nel gruppo B, 16 (59%) nel gruppo C, 51 (96.2%) nel gruppo D). Nel sottogruppo di pazienti che ottenevano una risposta del versamento pericardico, la sopravvivenza globale era inoltre superiore per i pazienti che avevano ricevuto chemioterapia intrapericardica in aggiunta al solo drenaggio o in aggiunta alla chemioterapia sistemica (p=0.002).

In questo studio, nessuna complicazione maggiore in corso di pericardiocentesi è stata riportata. Tra i pazienti che avevano ricevuto anche chemioterapia intrapericardica, non sono state osservate tossicità ematologiche. Tuttavia, un paziente ha presentato una insufficienza renale acuta transitoria, uno dolore toracico ed alterazioni transitorie dell'ECG, due fibrillazione atriale e due pericardite costrittiva tardiva. Nessun confronto è stato eseguito tra gli eventi avversi presentati dai pazienti trattati con chemioterapia intrapericardica e quelli che non hanno ricevuto chemioterapia intrapericardica.

Inoltre, va ricordato come in questo studio retrospettivo-prospettivo non randomizzato il trattamento fosse a discrezione del clinico, esponendo quindi tale studio a un forte rischio di bias. Inoltre, come

nello studio precedente, erano inclusi solamente pazienti con carcinoma polmonare e pertanto non è certa la trasferibilità di tali risultati a pazienti con altre neoplasie.

Tali risultati dovrebbero quindi essere considerati con estrema cautela.

Bilancio tra benefici e danni

Sebbene le evidenze a supporto siano quindi estremamente limitate, l'infusione intrapericardica di agenti chemioterapici in aggiunta alla pericardiocentesi in pazienti con versamento pericardico di origine neoplastica appare associarsi ad un prolungamento della sopravvivenza libera da recidiva del versamento pericardico e potenzialmente ad un prolungamento della sopravvivenza globale. Inoltre, l'aggiunta della chemioterapia intrapericardica non appare incrementare significativamente la tossicità del trattamento, perlomeno nel breve termine. Per tale ragione, in casi selezionati, l'aggiunta dell'infusione intrapericardica di agenti chemioterapici può essere presa in considerazione.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	In pazienti con versamento pericardico di origine neoplastica, il trattamento con infusione intrapericardica di agenti chemioterapici in aggiunta alla pericardiocentesi può essere preso in considerazione in alternativa alla sola pericardiocentesi (ref. ⁵ e ⁶)	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito.

Bibliografia inerente al quesito N°1

1. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies. ESMO Handbook of Oncological Emergencies (2018). doi:10.1201/9780203008447*
2. *Lestuzzi, C., Berretta, M. & Tomkowski, W. 2015 Update on the Diagnosis and Management of Neoplastic Pericardial Disease. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 13, 377–389 (2015).*
3. *Adler Y, Charron P, Imazio M et al (2015) ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehv318*
4. *Tsang, T. S. M. et al. Outcomes of Primary and Secondary Treatment of Pericardial Effusion in*

Patients With Malignancy. Mayo Clin. Proc. 75, 248–253 (2000).

5. *Kunitoh, H. et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). Br. J. Cancer 100, 464–469 (2009).*
6. *Lestuzzi, C. et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: Impact on outcomes of different treatment strategies. A multicenter study. Lung Cancer 72, 340–347 (2011).*

Box inerente al quesito clinico N°1**Referto strutturato del tamponamento cardiaco in paziente oncologico****TC, RM****DATI ANTROPOMETRICI**

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Anamnesi oncologica

VALUTAZIONE CLINICA

- Comorbidità: Pericardite infettiva
- Terapie in corso: Chemioterapia, Radioterapia
- Sintomatologia attuale:
 - no
 - sì: dispnea, dolore toracico, turgore giugulare

REFERTO

- Esiti chirurgici: si/no
- Device: si/no, [specificare]
- Spessore del versamento: mm
- Densità (TC) o caratteristiche di segnale (RM): fluido, purulento, ematico
- Compressione delle camere cardiache: si/no
- Estensione dell'infiltrazione neoplastica: [specificare]
- Linfonodi intratoracici:
 - non significativi (asse corto ≤ 1 cm)
 - sospetti (asse corto > 1 cm)
 - asse corto massimo di cm []
 - n° linfonodi, se discreti []
 - francamente patologici (necrosi, estensione extra-capsulare)
 - asse corto massimo di cm []
 - n° linfonodi, se discreti []
 - linfadenopatie confluenti ("bulky")
 - asse corto massimo di cm []
- Stazioni:
 - quali stazioni linfonodali coinvolte [specificare]
 - n° stazioni linfonodali coinvolte []

1.2.Crisi ipertensiva

Ipertensione arteriosa iatrogena in oncologia

L'ipertensione iatrogena è un effetto collaterale comune ad alcune classi farmaci oncologici largamente utilizzati: gli anti-angiogenici (bevacizumab, sorafenib, sunitinib e pazopanib) e gli inibitori del proteasoma (ad esempio, carfilzomib)¹.

In pazienti trattati con questi farmaci, un importante incremento della pressione arteriosa (grado 3-4) si osserva in una percentuale variabile da circa il 10% in pazienti trattati con bevacizumab al 20-30% in pazienti trattati con sorafenib. Più raramente, tale incremento pressorio esita in una franca crisi ipertensiva o si associa ad emorragia intracranica, encefalopatia o comparsa di leucoencefalopatia posteriore reversibile².

Quesito clinico N°2

P: Nei pazienti con ipertensione in terapia con farmaci anti-angiogenici,

I: il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE inibitori e sartani)

C: è raccomandabile rispetto ad altri farmaci anti-ipertensivi,

O: in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Lo studio pubblicato da McKay et al. nel 2015³ è una pooled analisi di 4736 pazienti con carcinoma renale metastatico arruolati prospetticamente in studi di fase II-III con terapia target tra 2003 e 2013. Tra questi, gli autori identificavano un sottogruppo di 1769 pazienti trattati con terapia target anti-VEGF (sunitinib, sorafenib, axitinib, bevacizumab + temsirolimus, bevacizumab + IFN α) ed in trattamento con farmaci anti-ipertensivi (al basale o nei primi 30 giorni di trattamento con terapia target). In questo sottogruppo di pazienti, l'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE inibitori, sartani o una combinazione dei due), rispetto ai pazienti trattati con altri farmaci antiipertensivi, si associava ad una miglior sopravvivenza libera da progressione (PFS mediana 10.15 mesi vs. 7.82 mesi, adjusted HR 0.835; 95% CI, 0.726–0.962, p=0.0121) e sopravvivenza globale (OS mediana 31.12 mesi vs. 21.94 mesi, adjusted HR 0.725; 95% CI, 0.609–0.861, p=0.0003).

Lo studio pubblicato da Izzedine et al. nel 2015⁴ è uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico condotto su 213 pazienti con carcinoma renale metastatico trattati con sunitinib tra 2004 e 2013. Tra questi 134 pazienti erano ipertesi e 105 in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina. Gli autori riportano che, in questa coorte di pazienti, il trattamento con inibitori

del sistema renina-angiotensina, rispetto al non trattamento (pazienti in trattamento con altri ipertensivi + pazienti non ipertesi), si associava ad una miglior sopravvivenza libera da progressione (HR 0.55, 95% CI 0.35;-0.86, $p=0.009$) e sopravvivenza globale (HR 0.40, 95% CI 0.24-0.66, $p<0.001$) all'analisi multivariata, che includeva la correzione per eventuale ipertensione. Gli autori inoltre riportano nel testo che simili risultati venivano ottenuti nel sottogruppo di pazienti ipertesi quando il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina veniva confrontato con altri ipertensivi (figura supplementare non disponibile).

Lo studio pubblicato da Sorich et al. nel 2016⁵ è una pooled analisi di 1545 pazienti con carcinoma renale metastatico arruolati prospetticamente in 2 studi di fase III (NCT00334282: pazopanib vs placebo; NCT00720941: pazopanib vs sunitinib). Tra questi, gli autori identificavano un sottogruppo di 649 pazienti in trattamento con farmaci anti-ipertensivi al basale, di cui 385 in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina. In questo studio, un confronto diretto tra pazienti in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina e pazienti in trattamento con altri farmaci anti-ipertensivi non è stato eseguito. Tuttavia, ad una analisi multivariata aggiustata per fattori prognostici noti, il trattamento a basale con calcio antagonisti e beta-bloccanti si associava a miglior sopravvivenza libera da progressione (HR 0.73, 95% CI 0.61–0.89, $p=0.002$ e HR 0.79, 95% CI 0.64–0.98, $p=0.031$, rispettivamente) e miglior sopravvivenza globale (HR 0.74, 95% CI 0.59–0.93, $p=0.008$ e HR 0.79, 95% CI 0.62–1.00, $p=0.047$, rispettivamente), mentre il trattamento con ACE inibitori e sartani non si associava né a miglior sopravvivenza libera da progressione (HR 0.82, 95% CI 0.66–1.02, $p=0.068$ e HR 0.90, 95% CI 0.67–1.20, $p=0.46$, rispettivamente) né a miglior sopravvivenza globale (HR 1.04, 95% CI 0.83–1.29, $p=0.74$ e HR 0.83, 95% CI 0.64–1.08, $p=0.17$, rispettivamente).

Lo studio pubblicato da Penttilä et al. nel 2017⁶ è uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico condotto su 303 pazienti consecutivi con carcinoma renale metastatico trattati con sunitinib o pazopanib in prima linea tra 2006 e 2014. I 126 pazienti in trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina al basale presentavano una sopravvivenza libera da progressione ed una sopravvivenza globale numericamente più lunga dei 71 pazienti in trattamento con altri farmaci anti-ipertensivi (mediana di 8.6 vs 7.3 mesi e di 22.3 vs 16.5 mesi, rispettivamente), tuttavia nessun confronto diretto tra questi due gruppi di pazienti veniva eseguito nello studio. Tuttavia, considerando i 110 pazienti che avevano sviluppato ipertensione in seguito al trattamento con TKI, l'utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina (N=91) si associava ad una miglior sopravvivenza libera da progressione (PFS mediana 17.1 mesi vs. 7.2 mesi, $p=0.004$) e sopravvivenza globale (OS mediana 37.5 mesi vs. 18.1 mesi, $p=0.001$).

Lo studio pubblicato da Hamnvik et al. nel 2015⁷ è uno studio osservazionale retrospettivo basato su dati estratti da cartella elettronica. Questo studio includeva 1120 pazienti trattati con un TKI anti-VEGF (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib o vandetanib), in maggioranza pazienti con diagnosi di carcinoma renale (32.2%), epatocarcinoma (11.6%), GIST (12.5%), ed altri sarcomi (15.3%). In questo studio, il trattamento al basale con inibitori del sistema renina-angiotensina (N=304), rispetto al trattamento con altri farmaci antiipertensivi (N=709), non si associava a miglior sopravvivenza globale, né nella popolazione generale dello studio né nel sottogruppo di pazienti con carcinoma renale.

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono prevalentemente su studi osservazionali, inoltre gli studi sono viziati da indirectness (4 studi su 5 includevano solo pazienti con carcinoma renale e molti farmaci antiangiogenici ampiamente utilizzati, come ad es. bevacizumab, sono poco rappresentati, limitando pertanto la trasferibilità di questi dati alla popolazione generale di pazienti oncologici trattati con farmaci antiangiogenici), inconsistency e spesso imprecision dell'osservazione sia per PFS che per OS.

Bilancio tra benefici e danni

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio solo 2 studi su 5 hanno individuato un'associazione tra trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina al basale e miglior PFS ed OS, mentre un solo studio su 5 ha analizzato l'associazione tra utilizzo di inibitori del sistema renina-angiotensina per il trattamento per l'ipertensione sviluppata a seguito del trattamento anti-angiogenici e outcome, riscontrando una miglior PFS ed OS nei pazienti trattati con inibitori del sistema renina-angiotensina. Tuttavia, alla luce del noto profilo di tossicità degli inibitori del sistema renina-angiotensina di fatto in linea con quello di altri farmaci antiipertensivi, nei pazienti con ipertensione in terapia con farmaci anti-angiogenici, il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina può essere preso in considerazione.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con ipertensione in terapia con farmaci anti-angiogenici, il trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina può essere preso in considerazione (ref. ^{3,4,5,6,7})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

La crisi ipertensiva nel paziente oncologico

La crisi ipertensiva è generalmente definita come un severo e repentino incremento della pressione arteriosa con l'imminente rischio di danno d'organo. Valori di pressione sistolica ≥ 180 mmHg e/o di pressione diastolica ≥ 120 mmHg sono considerati indicativi per una diagnosi di crisi ipertensiva; tuttavia, l'incremento relativo della pressione e la sua rapidità sono considerati più rilevanti dei valori assoluti ^{1,8}.

La crisi ipertensiva può complicare una ipertensione nota preesistente o presentarsi de-novo. Generalmente viene sottoclassificata in emergenza ipertensiva (se è presente danno acuto d'organo) o urgenza ipertensiva (se il danno acuto d'organo è assente o minimo). La presenza di danno acuto d'organo rappresenta il principale fattore prognostico negativo in pazienti con crisi ipertensiva e si manifesta tipicamente come una alterazione acuta della funzionalità cardiovascolare, cerebrovascolare, polmonare o renale.

Tabella 1. Esempi di danno acuto d'organo in una crisi ipertensiva (elenco non completo)

Sistema coinvolto	Tipo di danno
Sistema nervoso centrale	Convulsioni, TIA (transient ischemic attack), ictus ischemico o emorragico, sanguinamento intracranico, encefalopatia ipertensiva, leucoencefalopatia posteriore reversibile
Cardiovascolare	Scompenso cardiaco congestizio acuto con edema polmonare, infarto coronarico acuto o angina instabile, dissecazione aortica, anemia emolitica microangiopatica
Renale	Insufficienza renale acuta
Visivo	Papilledema, emorragia o edema della retina

La gestione della crisi ipertensiva verte principalmente sulla rapida identificazione dell'eventuale danno acuto d'organo e di eventuali fattori precipitanti. Nel paziente oncologico con crisi ipertensiva, la scelta terapeutica non differisce sostanzialmente da quella del paziente non oncologico con crisi ipertensiva; pertanto, è pratica comune fare riferimento alle specifiche linee guida delle società cardiologiche.

Bibliografia inerente al quesito N°2

1. Williams, B. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* **36**, (2018).
2. Todaro, M. C. et al. *Cardioncology: State of the heart. Int. J. Cardiol.* **168**, 680–687 (2013).
3. McKay, R. R. et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **21**, 2471–2479 (2015).
4. Izzedine, H., Derosa, L., Le Teuff, G., Albiges, L. & Escudier, B. Hypertension and angiotensin system inhibitors: Impact on outcome in sunitinib-treated patients for metastatic renal cell carcinoma. *Ann. Oncol.* **26**, 1128–1133 (2015).
5. Sorich, M. J., Kichenadasse, G., Rowland, A., Woodman, R. J. & Mangoni, A. A. Angiotensin system inhibitors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: A pooled secondary analysis of clinical trials. *Int. J. Cancer* **138**, 2293–2299 (2016).
6. Penttilä, P., Rautiola, J., Poussa, T., Peltola, K. & Bono, P. Angiotensin Inhibitors as Treatment of Sunitinib/Pazopanib-induced Hypertension in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin. Genitourin. Cancer* **15**, 384-390.e3 (2017).
7. Hamnvik, O. P. R. et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* **121**, 311–319 (2015).
8. Ipek, E., Oktay, A. A. & Krim, S. R. Hypertensive crisis: An update on clinical approach and management. *Curr. Opin. Cardiol.* **32**, 397–406 (2017).

1.3. Sindrome della vena cava superiore

La Sindrome della vena cava superiore (SVCS) riguarda ogni condizione che determina ostruzione del flusso sanguigno nella VCS. L'ostruzione può essere determinata dalla diretta invasione della VCS da parte del tumore, da compressione esterna da parte di un processo espansivo, solitamente a partenza del polmone destro, da linfonodi o altre strutture mediastiniche che portano quindi alla stasi di sangue nel vaso e alla trombosi. In più, i pazienti affetti da patologia neoplastica presentano un rischio aumentato di trombosi venosa a causa dei cateteri venosi centrali a permanenza che di solito hanno posizionato in precedenza. Oggi, dal 60% al 90% dei casi di SVC sono causati da tumori maligni, con i casi rimanenti causati da fibrosi mediastinica o da trombosi della VCS in presenza di CVC a permanenza e/o di pacemaker ¹.

Nel paziente con SVCS la dispnea insieme all'edema a mantellina è spesso il sintomo più eclatante e si verifica fino al 63% dei casi ². Altri sintomi possono includere gonfiore del viso, del collo e del braccio; mal di testa, vertigini, visione distorta, congestione nasale, raucedine, dolore al petto.

I sintomi di allarme includono lo *stridor* respiratorio, poiché questo è solitamente indicativo di edema laringeo, così come confusione e ottundimento, dal momento che questi possono indicare edema cerebrale. Prima di decidere il migliore approccio terapeutico, si dovrebbe ottenere una diagnosi accurata mediante imaging o biopsia, con una precisa re-stadiatura della malattia ¹.

Il gold standard nella diagnosi di SVCS comunque risulta la TC con mdc: questa permette di delineare precisamente il grado di ostruzione della VCS, l'eziologia e l'apporto venoso collaterale ³. La TC inoltre è particolarmente utile per dimostrare eventuali evidenze di trombi sovrapposti, diametro e estensione dell'occlusione della VCS e coinvolgimento di eventuali altre strutture venose (vedi Box). Il trattamento si basa su una gestione multidisciplinare e coinvolge oncologi, medici di urgenza, radiologi interventisti, radioterapisti.

Lo scopo del quesito PICO è determinare il ruolo della radiologia interventistica e del posizionamento di prima linea di uno stent in VCS nel trattamento di questa condizione.

Quesito clinico N°3:

P: Nei pazienti oncologici con diagnosi di sindrome della vena cava superiore

I: il trattamento endovascolare di prima linea con posizionamento di stent metallico o ricoperto

C: è raccomandabile rispetto alla radio o chemioterapia

O: in termini di miglioramento rapido dei sintomi da compressione della vena cava (edema del viso, del collo e delle estremità superiori; mancanza di respiro e tosse; cefalea)?

In termini di possibili punti a sfavore vanno considerati:

- interferenza con altri tipi di trattamento

- necessità di ritrattamento per re-stenosi
- rottura della vena cava superiore e sanguinamento

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da Lanciego ⁴ è uno studio osservazionale multicentrico, volto a verificare l'efficacia come tecnica primaria del posizionamento di uno stent in VCS nel risolvere i sintomi della SVCS. Lo studio prende in considerazione 149 pazienti in tre diversi centri dal 1993 al 2008, con diagnosi oncologica di diverso tipo e SVCS, trattati complessivamente con il posizionamento di 208 stent in VCS. Lo studio ha evidenziato un ottimo successo tecnico e clinico. La completa risoluzione dei sintomi è stata raggiunta in 123 pazienti entro 72 ore, la risoluzione parziale in 22 pazienti e nessuna risposta in 4 pazienti. Al follow-up, sono state osservate 30 complicanze: 16 ostruzioni, 4 casi di trombosi, 1 migrazione parziale dello stent in atrio destro, 2 malposizionamenti degli stent, 6 "accorciamenti" dello stent e 1 caso di insufficiente espansione. 28/30 complicanze sono state risolte con successo mediante restenting o angioplastica.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: *selection e detection bias* legati al disegno dello studio.

Il lavoro pubblicato da Takeuchi ⁵ è uno studio osservazionale prospettico di fase II e randomizzato controllato di fase III che si pone come obiettivo quello di definire il ruolo del posizionamento dello stent nel management dei pazienti con SVCS.

Nella fase II del trial sono stati arruolati 28 pazienti da ottobre 2005 a ottobre 2008 ed è stata valutata l'efficacia del posizionamento dello stent in pazienti con SVCS in termine di sei differenti parametri. Nella fase III da ottobre 2009 a marzo 2013 sono stati arruolati 32 pazienti e tramite randomizzazione assegnati al braccio del posizionamento dello stent o al controllo. Lo studio ha evidenziato significativa superiorità nell'efficacia nel migliorare i sintomi del gruppo del test vs controllo. Nello studio di fase II, la mediana dello score dei sintomi è significativamente diminuita da 10,50 prima della procedura a 3,00 dopo la procedura. Il tasso di successo tecnico e di fattibilità sono stati rispettivamente del 96,4% e del 100%. L'incidenza di eventi avversi di grado 3 o superiore correlati al trattamento è stata del 14,3%. Nello studio di fase III, è stata osservata nel test una significativa superiorità del posizionamento dello stent rispetto a quella del gruppo di controllo.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: *detection e performance bias* data l'assenza di mascheramento; *imprecision* delle stime con limiti di confidenza compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto.

Il lavoro pubblicato da Gwon ⁶ è uno studio osservazionale prospettico che coinvolge 37 pazienti sottoposti a posizionamento di stent ricoperti in ePTFE da gennaio 2009 a settembre 2011. Come controllo è stata utilizzata una coorte di 36 pazienti consecutivi sottoposti a posizionamento endovascolare di stent non ricoperto tra gennaio 2005 e dicembre 2008.

Gli endpoint dello studio erano: successo tecnico, complicanze, successo clinico (definito come netto miglioramento o risoluzione dei sintomi), tempo di sopravvivenza, pervietà dello stent. Il successo tecnico definito come corretto posizionamento dello stent è stato del 100%, con 0% di complicanze. L'analisi statistica ha rivelato una pervietà cumulativa degli stent ricoperti più elevata (97%, 94%, 94% e 94% rispettivamente a 1, 3, 6 e 12 mesi) rispetto agli stent non ricoperti (97%, 79%, 67% e 48% rispettivamente a 1, 3, 6 e 12 mesi; $P = 0,038$). Né il successo clinico ($P = .674$), né la sopravvivenza del paziente ($P = .549$) differivano in modo significativo.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: *selection e detection bias* legati al disegno dello studio.

Il lavoro pubblicato da Tanigawa ⁷ è uno studio osservazionale tipo confronto di serie retrospettive che coinvolge 23 pazienti con SVCS sottoposti a posizionamento endovascolare di stent metallico. Il gruppo dei controlli era composto da 10 pazienti sottoposti a RT per il trattamento della SVCS da dicembre 1986 a maggio 1995. Lo studio si proponeva di valutare l'efficacia clinica e la sopravvivenza.

Dopo il posizionamento dello stent, i sintomi clinici sono scomparsi nel 78% (18/23) dei pazienti, in particolare nel 93% tra quelli con compressione estrinseca. I sintomi clinici sono migliorati nell'80% dei pazienti sottoposti a radioterapia. La sopravvivenza media è stata di 145 giorni nei pazienti con posizionamento di stent e di 146 giorni in quelli trattati con radioterapia. Tra i pazienti sottoposti o non a precedente trattamento, non è stata registrata alcuna differenza significativa nel tasso di risposta o nel periodo di sopravvivenza, rispettivamente dell'82% contro il 75% e di 127 giorni contro 162 giorni.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: *selection e detection bias* legati al disegno dello studio; esistono inoltre alcune incertezze rispetto alla popolazione scelta (il sottogruppo sottoposto a RT prima del posizionamento dello stent potrebbe avere in qualche modo beneficiato del trattamento).

Il lavoro pubblicato da Bustgens ⁸ è uno studio osservazionale retrospettivo che coinvolge 141 pazienti con SVCS maligna sottoposti a posizionamento di stent in VCS da gennaio 2003 a novembre 2012. In totale, sono stati posizionati 168 stent in 141 pazienti. Sono stati utilizzati solo stent autoespandibili metallici, con l'obiettivo di valutare l'efficacia clinica in termini di controllo dei sintomi, durata della remissione, controllo dei sintomi. Lo studio ha evidenziato successo tecnico nel 97,9%, a causa di un'immediata trombosi dello stent in 3 pazienti. In 5 pazienti si è verificata re-

stenosi entro 30 giorni, e in altri 17 in un follow-up mediano di 128 giorni. Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: *selection* e *detection bias* legati al disegno dello studio.

Il lavoro pubblicato da Rowell ⁹ è una revisione sistematica che si pone come obiettivo quello di determinare l'efficacia dei trattamenti nella gestione dell'ostruzione vena cavale superiore. Analizzando i risultati principali emerge che, per quanto riguarda la SVCS, includendo 23 studi, il posizionamento di uno stent in VCS ha ridotto i sintomi nel 95% dei casi, con tasso di pervietà a lungo termine del 92%. La morbilità dopo l'inserimento dello stent era maggiore in caso di somministrazione di trombolitici. La revisione conclude che il posizionamento dello stent in VCS può fornire sollievo dai sintomi della SVCS in una proporzione maggiore di pazienti e più rapidamente. In particolare, nel SCLC, i dati supportano l'uso dello stent in caso di recidiva di SVCS o in caso di SVCS persistente dopo chemioterapia e radioterapia.

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *detection bias* e *inconsistency*, con studi eterogenei tra di loro, e pazienti differenti in termini di stadio, performance status, qualità di vita.

Bilancio tra benefici e danni

In considerazione degli studi presi in esame, in relazione al PICO e agli outcome di beneficio e danno, emerge che il trattamento della SVCS di origine con posizionamento di stent per via endovascolare è una metodica sicura e efficace nel ridurre la sintomatologia.

In particolare, per quanto riguarda la sicurezza della procedura, esiste una concordanza tra tutti gli studi presi in considerazione, che riportano un tasso di successo tecnico, definito, con sostanziale concordanza tra gli articoli, senza significativo tasso di complicanze periprocedurali.

Per quanto riguarda i danni, anche per questo punto la concordanza tra gli studi è molto alta.

Per quanto riguarda la superiorità dello stent ricoperto vs stent metallico in letteratura è riportato solo uno studio effettuato su pazienti con malattia oncologica che compara le due tecniche. Gwon riporta una superiorità dello stent ricoperto nel garantire una pervietà a distanza (97% vs 48% a 12 mesi), con simile tasso di successo clinico e di mortalità. Altre case series comunque confermano l'efficacia e la sicurezza nel posizionamento di stent ricoperti nella VCS.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti con SVCS il trattamento endovascolare con stenting può essere considerato come primo approccio terapeutico (ref. 4,5,6,7,8,9)	Condizionata Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito n°3

1. Wan JF, Bezjak A. Superior Vena Cava Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Jun;24(3):501–13.
2. Zimmerman S, Davis M. Rapid Fire: Superior Vena Cava Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Aug;36(3):577–84.
3. Friedman T, Quencer K, Kishore S, Winokur R, Madoff D. Malignant Venous Obstruction: Superior Vena Cava Syndrome and Beyond. *Semin Intervent Radiol.* 2017 Dec 14;34(04):398–408.
4. Lanciego C, Pangua C, Chacón JI, Velasco J, Boy RC, Viana A, et al. Endovascular Stenting as the First Step in the Overall Management of Malignant Superior Vena Cava Syndrome. *Am J Roentgenol.* 2009 Aug;193(2):549–58.
5. Takeuchi Y, Arai Y, Sone M, Sugawara S, Aramaki T, Sato R, et al. Evaluation of stent placement for vena cava syndrome: phase II trial and phase III randomized controlled trial. *Support Care Cancer.* 2019 Mar 15;27(3):1081–8.
6. Gwon D Il, Shin JH, Sung K-B, Kim JH, Yoon H-K, Ko G-Y. Malignant Superior Vena Cava Syndrome: A Comparative Cohort Study of Treatment with Covered Stents versus Uncovered Stents. *Radiology.* 2012 Mar;266(3):979–87.
7. Tanigawa N, Sawada S, Mishima K, Okuda Y, Mizukawa K, Ohmura N, et al. Clinical outcome of stenting in superior vena cava syndrome associated with malignant tumors. Comparison with conventional treatment. *Acta Radiol.* 1998 Nov;39(6):669–74.
8. Büstgens FA, Loose R, Ficker JH, Wucherer M, Uder M, Adamus R. Stent implantation for superior vena cava syndrome of malignant cause. *Int J Sports Med.* 2017 Feb 2;189(5):423–30.
9. Rowell N., Gleeson F. Steroids, Radiotherapy, Chemotherapy and Stents for Superior Vena Caval Obstruction in Carcinoma of the Bronchus: a Systematic Review. *Clin Oncol.* 2002 Oct;14(5):338–51.

Box inerente al quesito n°3

Referto strutturato della sindrome della vena cava superiore in paziente oncologico

ANGIO-TC TORACE

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:
- Comorbidità: fibrosi mediastinica
- CVC a permanenza no
 - sì: v. giugulare
 - v. succlavia
 - v. femorale
 - v. basilica
 - [altro]
- Pacemaker

Sintomatologia attuale:

no

sì: dispnea, edema a mantellina, gonfiore viso, collo, arti superiori, cefalea, visione distorta, vertigini, congestione nasale, raucedine, dolore al petto, confusione, ottundimento

REFERTO:

- trombosi adiacente al catetere venoso: no, si
- invasione neoplastica diretta della VCS: no, si
- compressione vascolare da K polmone: no, si
- compressione da linfadenopatie: no, si
- grado di ostruzione della vena cava superiore: parziale, completo
- apporto venoso collaterale: no, si [specificare]

1.4. Complicanze cateteri venosi centrali

Quesito clinico n°4

P: Nei pazienti oncologici con occlusione trombotica del CVC, dopo fallimento della terapia meccanica

I: il trattamento tramite infusione loco regionale di farmaco fibrinolitico

C: è raccomandabile rispetto alla non infusione

O: in termini di riduzione del discomfort del paziente, riduzione dei rischi da nuova puntura di una vena centrale e risparmio dei costi di impianto di nuovi devices?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da da Costa ⁸ è una revisione sistematica con meta-analisi che si pone come obiettivo quello di identificare gli interventi usati per trattare gli eventi ostruttivi, trombotici o non trombotici, nei CVC a lungo termine (LT-CVC) nei pazienti oncologici. La revisione include studi clinici e studi osservazionali che riportano i farmaci usati per trattare gli eventi ostruttivi dei CVC in pazienti oncologici.

Al termine del processo di selezione, sono stati inclusi 15 studi.

I farmaci usati per il ripristino della funzione del catetere sono urokinasi (53,3%), alteplase (20%), tenecteplase (13,3%), reteplase (6,7%), urokinasi ricombinante (6,7%) e staphylokinase (6,7%).

I risultati della meta-analisi di 14 studi hanno mostrato un tasso di ripristino globale di circa l'84%. Per quanto riguarda i diversi farmaci, si ha un tasso di risoluzione dell'occlusione del ~ 84%, ~ 92% e ~ 84% rispettivamente per l'urokinasi, l'alteplase e il tenecteplase.

La dose approvata per la clearance dei CVC è di 5000 UI/ml, ripetuta fino a tre volte. Grande eterogeneità esiste per quanto riguarda il timing dell'infusione, che varia negli studi da 15 minuti a 24 ore.

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da un alto rischio di bias, *inconsistency* tra gli study e *imprecision* delle stime (come riportato nella tabella sinottica dello studio).

Nel sospetto diagnostico di occlusione trombotica del CVC, la conferma può essere ottenuta mediante esecuzione dell'esame TC con mdc (mezzo di contrasto) ev (endovenoso), che rappresenta l'indagine di scelta. Nelle scansioni precontrastografiche è possibile apprezzare direttamente la localizzazione del catetere ed escludere la presenza di eventuali ulteriori complicanze associate quali pneumotorace, versamento pleurico ed ematomi dei tessuti molli della parete toracica, o di nuclei aerei nel lume

vasale. Le scansioni postcontrastografiche consentono la valutazione della pervietà vascolare, identificando dunque la presenza e l'estensione di difetti trombotici o di dissezioni di parete, e l'identificazione e caratterizzazione di eventuali sanguinamenti associati⁹ (vedi Box).

Bilancio tra benefici e danni

In considerazione dello studio preso in esame, in relazione al PICO e agli outcome di beneficio e danno, emerge la grande complessità nella gestione e nel trattamento dell'ostruzione trombotica dei CVC a lunga permanenza nei pazienti oncologici.

In particolare, rimane in letteratura una mancanza di evidenze per quanto riguarda l'occlusione del CVC meccanica o chimica, con solo pochi studi tipo case-series.

Per quanto riguarda le occlusioni trombotiche, più comuni, emerge dalla letteratura il dato chiaro dell'efficacia del trattamento con farmaci trombolitici.

L'urokinasi rappresenta il farmaco su cui si sono concentrati maggiormente gli studi e, in generale, l'urokinasi nella sua forma ricombinante mostra tassi di ricanalizzazione del CVC tra il 40 e il 50%⁸.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con ostruzione trombotica del CVC il trattamento fibrinolitico può essere preso in considerazione come primo approccio terapeutico (ref. ⁸)	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°4

1. Jamshidi R. *Central venous catheters: Indications, techniques, and complications. Semin Pediatr Surg.* 2019;28(1):26–32.
2. Linnemann B. *Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: An update. Semin Thromb Hemost.* 2014;40(3):382–94.
3. van Miert C, Hill R, Jones L. *Interventions for restoring patency of occluded central venous catheter lumens (Review). Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J.* 2013;8(2):695–749.

-
4. Wall C, Moore J, Thachil J. *Catheter-related thrombosis: A practical approach. J Intensive Care Soc.* 2016;17(2):160–7.
 5. Pinelli F, Cecero E, Degl’Innocenti D, Selmi V, Giua R, Villa G, et al. *Infection of totally implantable venous access devices: A review of the literature. J Vasc Access.* 2018;19(3):230–42.
 6. Zhang B, Wu KT, Guo YJ, Li L, Lai HY. *Safety and Feasibility of Temporary Superior Vena Cava Filter Combined with Balloon Dilatation and Catheter-Directed Thrombolysis for Catheter-Related Thrombosis. Ann Vasc Surg.* 2018;47:69–77.
 7. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC. *Pulmonary Embolism from Upper Extremity Deep Vein Thrombosis and the Role of Superior Vena Cava Filters: A Review of the Literature. J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(6):779–87.
 8. da Costa ACC, Ribeiro JM, Vasques CI, De Luca Canto G, Porporatti AL, dos Reis PED. *Interventions to obstructive long-term central venous catheter in cancer patients: a meta-analysis. Support Care Cancer.* 2019;27(2):407–21.
 9. Iacobellis F, Perillo A, Iadevito I, Tanga M, Romano L, Grassi R, Nicola R, Scaglione M. *Imaging of Oncologic Emergencies. Semin Ultrasound CT MR.* 2018 Apr;39(2):151-166.

Box inerente al quesito N°4

Referto strutturato delle complicanze di cateteri venosi centrali in paziente oncologico

TC

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica

VALUTAZIONE CLINICA

- Sintomatologia attuale:
no
sì: dispnea, dolore toracico, tosse
- CVC:
Breve/lunga permanenza
Terapia continuativa/intermittente
Chemioterapia
Infusione di emoderivati
Nutrizione parenterale
Prelievo di sangue
Lume: singolo/doppio/triplo

REFERTO:

- Ematoma: sì/no
Sede
Estensione
- Sanguinamento attivo: sì, no
origine: [specificare]
- Malposizionamento punta catetere: sì, no
- Embolia gassosa: sì, no
- Pneumotorace: sì, no
- Versamento pleurico: sì, no
tipologia [specificare]
- Occlusione trombotica del lume vascolare: sì/no; parziale/totale
Sede: Vena cava superiore
Tronco venoso brachio-cefalico destro, sinistro
Vena succlavia dx, sin

-
- Vena ascellare dx, sin
- Dissezione parete vascolare: si/no
- Sede: Vena cava superiore
Tronco venoso brachio-cefalico destro, sinistro
Vena succlavia dx, sin
Vena ascellare dx, sin
- Estensione: [specificare]

1.5.Stravaso di farmaci antitumorali

Lo stravaso è il processo per cui un farmaco citotossico si riversa accidentalmente nel tessuto sottocutaneo o sotto-dermico circostante il sito endo-vascolare di somministrazione.

In base al loro potenziale danno i farmaci vengono suddivisi in: vescicanti, irritanti, non vescicanti ¹ (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazione degli agenti citotossici

VESCICANTI	IRRITANTI	NON VESCICANTI
Leganti DNA Agenti alchilanti Mecloretamina Bendamustina Antracicline Doxorubicina Daunorubicina Epirubicina Idarubicina Altri antibiotici Dactinomicina Mitomicina C Mitoxantrone Non leganti DNA Alcaloidi della vinca Vincristina Vinblastina Vinorelbina Vindesina Taxani Docetaxel Paclitaxel Altri Trabectedina	Agenti alchilanti Carmustina Ifosfamida Streptozocina Dacarbazina Melphalan Antracicline (altre) Lipodoxorubicina Mitoxantrone Inibitori topoisomerasi II Etoposide Inibitori topoisomerasi II Irinotecan Topotecan Antimetaboliti Fluorouracile Sali platino Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino	Triossido di arsenico Asparaginasi Bleomicina Bortezomib Cladribina Citarabina Gemcitabina Fludarabina IFN IL-2 Anticorpi monoclonali Pemetrexed Raltitrexed Temsirolimus Thiothepa Ciclofosfamida

L'assenza di registri dedicati rende scarsi e poco attendibili i dati epidemiologici sullo stravaso di farmaci chemioterapici: viene riportata un'incidenza variabile da 0.01% a 7%. Alcuni dati mostrano

inoltre una riduzione fino a 10 volte dei casi (0,1% nel 1980 versus 0.01% nel 1994) grazie ad un miglioramento delle tecniche e del training del personale medico-infermieristico ^{1,2}.

Numerose sono le misure preventive che vanno attuate per minimizzare il rischio di stravasato: fondamentale è la considerazione di fattori correlati allo staff sanitario, al paziente, al sito di infusione, all'infusione attraverso accesso venoso periferico o centrale (Tabella 2).

Tabella 2. Fattori da considerare per minimizzare il rischio di stravasato

STAFF	<ul style="list-style-type: none"> • Formazione e aggiornamento sulla prevenzione, riconoscimento e gestione dello stravasato
PAZIENTE	<ul style="list-style-type: none"> • Informazione del paziente dei rischi di stravasato e dei possibili segni/sintomi • Pazienti con alterazioni della circolazione (diabete, Reynaud, vasculopatia periferica) potrebbero non avvertire dolore • Pazienti con sindrome della vena cava superiore (aumentata pressione e perdita da cannula) • Pazienti anziani (fragilità dei vasi e della cute) • Pazienti con alterazioni stato mentale, agitazione, confusione • Pazienti con barriera linguistica • Pazienti sottoposti a numerosi cicli di chemioterapia (potrebbero presentare trombosi vene) • Concomitante assunzione altri farmaci (vasodilatatori, anticoagulanti/aggreganti, analgesici.)

SITO INCANNULAMENTO VENA	<ul style="list-style-type: none"> • Usare accesso venoso posizionato di recente • Usare cannule flessibili (evitare aghi a farfalla) • Evitare il posizionamento sulle giunture, fossa antecubitale, polso, dorso mani e piedi • Evitare sede intervento chirurgico o radioterapia • Evitare arto lato mastectomia, linfadenectomia o sede linfedema (possibile sede di alterata vascolarizzazione e ridotto flusso venoso con possibile ristagno e fuoriuscita) • Plurimi tentativi di incannulamento • Corretto fissaggio della cannula • Sede inserzione cannula deve essere sempre visibile (evitare di coprire con garze)
SOMMINISTRAZIONE PER VIA PERIFERICA	<ul style="list-style-type: none"> • Verificare il sito prima e durante l'infusione di ogni farmaco • Sarebbe preferibile somministrare farmaci vescicanti per accesso venoso centrale • Somministrare farmaci vescicanti per primi • Evitare se possibile somministrazione di farmaci vescicanti tramite pompa • Diluire in modo sufficiente i farmaci irritanti • Durante l'infusione i pazienti non dovrebbero lasciare il reparto
SOMMINISTRAZIONE PER VIA CENTRALE	<ul style="list-style-type: none"> • utilizzata per infusione lenta in continuum • Verificare corretto posizionamento ago tramite aspirazione di sangue • Verificare corretto funzionamento infondendo bolo di soluzione NaCl 0.9% o glucosio 5% • Eseguire lavaggio tra un farmaco e l'altro • Infondere i farmaci vescicanti in almeno 10 minuti

Per permettere una diagnosi precoce il paziente dovrebbe essere incoraggiato a riportare qualsiasi variazione, segno o sintomo durante l'infusione del farmaco citotossico. Uno stravasato dovrebbe essere sospettato in presenza di formazione di pomfo, eritema, formicolio, bruciore, dolore a livello

del sito di infusione, resistenza o interruzione dell'infusione, assenza di reflusso di sangue dall'accesso venoso.

Reazioni locali ad alcuni chemioterapici (eritema, orticaria, prurito locale in sede infusione), spasmo venoso e flebite chimica potrebbero mimare uno stravasato; dovrebbero dunque essere considerate per una diagnosi differenziale.

Raramente è richiesta l'esecuzione di indagini di imaging. Nel caso di stravasato da catetere venoso periferico l'esame eco-color-doppler dell'arto consente di valutare la sede (sopra o sottofasciale) e l'estensione di raccolte fluide, la pervietà dei vasi arteriosi e venosi e di escludere o meno la presenza di una sindrome compartimentale. L'esame TC con mdc ev può essere utile nella valutazione delle complicanze da stravasato a livello dei cateteri venosi centrali o nei casi di gravi complicanze a sede periferica, quando l'esame ECD (eco-color-doppler) si riveli insufficiente o quando si sospetti l'evoluzione in fascite necrotizzante (vedi Box).

La corretta gestione di uno stravasato prevede un corretto training del personale sanitario, una valutazione iniziale multidisciplinare (infermiere, medico oncologo, chirurgo), la disponibilità di un kit stravasato allocato nei pressi dell'area deputata alla somministrazione dei chemioterapici e contenente tutto il necessario (classificazione dei farmaci, algoritmo di trattamento, report form, farmaci e strumenti necessari compresi fonti di freddo e calore).

L'intervento in caso di stravasato prevede l'attuazione di misure aspecifiche, di un trattamento non farmacologico e l'uso di farmaci specifici (antidoti).

Una recente review sulla gestione dello stravasato sottolinea la mancanza di dati scientifici di buona qualità, e la presenza di pubblicazioni basate fondamentalmente su case report di singole istituzioni. Non sono stati identificati validi studi di comparazione tra differenti strategie di gestione (in particolare tra procedura di lavaggio sottocutaneo con soluzione fisiologica versus utilizzo di antidoti). La maggior parte degli studi riporta come outcome di trattamento la necessità di ricorso alla chirurgia; non esistono studi che riportino la prospettiva e l'esperienza del paziente. La gestione dello stravasato risulta purtroppo empirica e basata su pubblicazioni di opinion leaders³.

Principi generali di trattamento prevedono:

1. Lasciare la cannula o la linea centrale in sede per permettere l'aspirazione di eventuale farmaco residuo dai tessuti;
2. Contrassegnare l'area interessata con pennarello per permettere la valutazione ai successivi follow-up;
3. Eventuale fotografia della sede;

4. In caso di accesso venoso periferico valutare sollevamento dell'arto per ridurre la formazione di pomfo e incoraggiare cautela nei movimenti;
5. In caso di accesso venoso centrale eseguire RX torace per valutarne la corretta posizione; nel caso di stravasato nei tessuti superficiali la gestione è la medesima degli stravasati da accesso periferico; nel sospetto di stravasato nei tessuti profondi contattare specialista chirurgo.

Il trattamento non farmacologico prevede:

- Applicazioni topiche calde: il calore causa vasodilatazione incrementando la distribuzione e l'assorbimento di alcuni farmaci e ne riduce la concentrazione locale. Possono essere utilizzati nel caso di stravasato di alcaloidi della vinca, taxani, sali di platino. Vanno evitati nel caso di danno da antracicline, in quanto il calore aumenta l'uptake cellulare del farmaco aumentando la tossicità.
- Applicazioni topiche fredde: il freddo riduce il dolore e causa vasocostrizione; confinando il farmaco in sede ne impedisce la dispersione nei tessuti circostanti e favorisce il riassorbimento attraverso l'apparato vascolare e linfatico. Il freddo riduce il metabolismo cellulare e la fluidità della membrana cellulare, riducendo uptake e danno cellulare. Possono essere utilizzati nel caso di antracicline, antibiotici, agenti alchilanti e con gli agenti non vescicanti.
Le sorgenti di caldo e freddo devono essere asciutte, non a diretto contatto con l'area. Si suggerisce una durata di 15-20 minuti, ogni 6 ore per 24-48 ore.
- Lavaggio sottocutaneo (SWOP: Subcutaneous Wash-Out Procedure): procedura chirurgica basata sull'infiltrazione tramite incisioni della cute di soluzione salina, con lo scopo di lavare e drenare il farmaco stravasato. La procedura andrebbe attuata entro 6-24 ore dal danno ed è consigliata in caso di grandi volumi di farmaci vescicanti.
- Procedure chirurgiche: l'invio al chirurgo plastico andrebbe preso in considerazione nel caso in cui, nonostante i trattamenti conservativi, il danno dovuto allo stravasato evolva in ulcerazione o si complichino.

Trattamento farmacologico:

- Corticosteroidi: l'efficacia di iniezioni locali di steroidi è controversa. È stato infatti riportato che l'infiammazione non è tra i principali processi eziologici responsabili della necrosi tissutale; gli steroidi a livello sottocutaneo e intradermico potrebbero inoltre provocare formazione di ulcere.

Antidoti:

- Jaluronidasi: è un enzima responsabile della degradazione dell'acido ialuronico, favorendo il riassorbimento sistemico dell'agente citotossico dai tessuti. Viene consigliata in caso di stravasato di alcaloidi della vinca e taxani. 1500-3000UI di jaluronidasi vengono diluite in 1-3ml di solvente e somministrate tramite plurime iniezioni sottocutanee attorno all'area interessata.
- Dimetilsolfossido (DMSO): aumenta la permeabilità della cute favorendo l'assorbimento e elimina i radicali liberi dell'ossigeno. L'uso viene suggerito in caso di stravasato di antracicline (doxorubicina, epirubicina ecc.), agenti alchilanti, antibiotici (mitomicina, dacarbazina ecc.). DMSO al 99% o al 50% viene applicato con garza imbevuta sull'area interessata, lasciato all'aria. La schedula di somministrazione è controversa: in uno studio veniva applicato ogni 8 ore per 7 giorni ⁴⁻⁷.

Quesito clinico N°5:

P: Nei pazienti con stravasato di antracicline da vena periferica o catetere venoso centrale,

I: il trattamento con dexrazoxane ev in aggiunta alle procedure aspecifiche

C: è raccomandabile in alternativa alle sole procedure aspecifiche,

O: con riferimento alla necessità di trattamento chirurgico, riduzione dell'intensità dei danni ai tessuti in sede stravasato, ritardo del trattamento antineoplastico?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Nel 2006 è stato pubblicato il risultato di due studi di fase II-III, aperti, multicentrici, single-arm, condotti parallelamente in Danimarca e Europa. In considerazione del possibile danno causato dallo stravasato e dell'assenza di ulteriori farmaci specifici, non è stata considerata eticamente accettabile la comparazione con placebo. I pazienti con diagnosi bioptica di stravasato di antracicline da vena periferica o catetere centrale (CVC) venivano sottoposti a somministrazione ev di 3 dosi consecutive di dexrazoxane (1000mg/m² entro 6h, 1000mg/m² a 24h e 500mg/m² a 48h dallo stravasato). Sono stati arruolati 80 pazienti, di cui 54 valutabili per l'efficacia. Il trattamento è stato efficace nel 98.2% dei casi (1 paziente sottoposto a trattamento chirurgico); il 10.4% dei pazienti ha sviluppato sequele di grado lieve a 3 mesi dal trattamento (disestesia, atrofia cute, dolore, limitazione movimento, alterazioni estetiche); il 71% dei pazienti non ha subito ritardo del trattamento chemioterapico. Le reazioni avverse più frequenti sono state: reazioni locali di grado 1-3 (27.5%), nausea (18.8%), rialzo reversibile di enzimi epatici grado 2-4 (36.8%) ⁸.

Ulteriori due raccolte retrospettive di casi clinici hanno mostrato risultati sovrapponibili. Il primo condotto in Belgio ha arruolato 41 pazienti con stravasato di antracicline da vena periferica o CVC: il

95% dei pazienti non ha necessitato trattamento chirurgico; il 73% dei pazienti non ha subito ritardo nel trattamento chemioterapico; il 9.8% ha mostrato eventi avversi (4 pazienti mielotossicità, 2 nausea, 1 alterazione funzionalità epatica, 1 dolore in sede stravaso) ⁹. Il secondo condotto in UK ha arruolato 12 pazienti: il 100% dei pazienti non ha subito trattamento chirurgico; il 92% dei pazienti non ha subito ritardo nella somministrazione della chemioterapia; solo 1 paziente ha riportato sintomi a 28 giorni dallo stravaso; è stata riportata solo 1 reazione avversa al farmaco (reazione allergica) ¹⁰.

Limiti delle evidenze

Le limitazioni maggiori alle evidenze di cui sopra sono da riferire alla natura retrospettiva degli studi (selection, detection e performance bias) e all'imprecisione delle stime di efficacia e tollerabilità, conseguente al piccolo numero di pazienti arruolati.

Bilancio tra benefici e danni

I risultati degli studi sopra riportati e l'assenza di altri farmaci specifici, seppur in presenza di un'evidenza di qualità molto bassa, sono indicativi di un beneficio in termini di ridotto ricorso alla chirurgia e ritardo del trattamento antitumorale, a fronte di una bassa incidenza di eventi avversi (reversibili e di facile gestione clinica).

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con stravaso di antracicline da vena periferica o catetere venoso centrale l'utilizzo di dexrazoxane può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (ref. ^{8,9,10})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°5

1. Allwood M, Stanley A, Wright P (Editors). *The Cytotoxic Handbook. 4th Edition. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2002*

2. Langstein HN, Duman H, Seelig D, Butler CE, Evans GR. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. *Ann Plast Surg.* 2002 Oct;49(4):369-74. PubMed PMID: 12370641
3. Harrold K, Gould D, Drey N. The management of cytotoxic chemotherapy extravasation: a systematic review of the literature to evaluate the evidence underpinning contemporary practice. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Nov;24(6):771-800. doi: 10.1111/ecc.12363. Epub 2015 Aug 14. Review. PubMed PMID: 26274490
4. de Wit M, Ortner P, Lipp HP, Sehouli J, Untch M, Ruhnke M, Mayer-Steinacker R, Bokemeyer C, Jordan K. Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment. *Onkologie.* 2013;36(3):127-35. doi: 10.1159/000348524. Epub 2013 Feb 25. Review. PubMed PMID: 23486002.
5. Wengström Y, Margulies A; European Oncology Nursing Society Task Force. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs.* 2008 Sep;12(4):357-61. doi: 10.1016/j.ejon.2008.07.003. PubMed PMID: 18765210
6. Chemotherapy extravasation guideline. WOSCAN Cancer Nursing and Pharmacy Group. 2009
7. Pérez Fidalgo JA, García Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii167-73. PubMed PMID: 22997449.
8. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, Knoblauch P, Rasmussen A, Dahlstrøm K, Jensen PB, Giaccone G. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):546-50. Epub 2006 Dec 21. PubMed PMID: 17185744.
9. Fontaine C, Noens L, Pierre P, De Grève J. Savene® (dexrazoxane) use in clinical practice. *Support Care Cancer.* 2012 May;20(5):1109-12. doi: 10.1007/s00520-012-1382-2. Epub 2012 Jan 27. PubMed PMID: 22278308.
10. Muthuramalingam S, Gale J, Bradbury J. Dexrazoxane efficacy for anthracycline extravasation: use in UK clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2013 Mar;67(3):244-9. doi: 10.1111/ijcp.12103. Review. Erratum in: *Int J Clin Pract.* 2013 Aug;67(8):817. Dosage error in article text. PubMed PMID: 23409691.

Box inerente al quesito N°5

Referto strutturato dello stravaso di farmaci antitumorali in paziente oncologico

ECD-TC

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica
- Via di somministrazione :
 - Periferica [indicare sede]
 - Centrale [indicare sede]
- Sintomatologia attuale:
 - no
 - sì: [dolore, gonfiore, formicolio, alterata sensibilità]

ECD

REFERTO:

- Arto superiore dx,sin / Arto inferiore dx,sin
- **Raccolta fluida**
 - sovra/sottofasciale
 - estensione: mm
 - pervietà vascolare venosa:
 - arto superiore dx/sin (v. cava superiore, v. succlavia, v. ascellare, v. basilica, vv. superficiali [specificare])
 - arto inferiore dx/sin (asse venoso profondo, v. poplitea, v. femorale superficiale, v. femorale comune, v. iliaca esterna, v. iliaca interna, v. iliaca comune, v. cava inferiore)
 - pervietà vascolare arteriosa:
 - arto superiore dx/sin: a. ascellare, a. brachiale, a. radiale, a. ulnare
 - arto inferiore dx/sin: a. iliaca comune, a. iliaca esterna, a. iliaca interna, a. femorale superficiale, a. femorale profonda, a. poplitea, a. tibiale anteriore, a. tibiale posteriore, a. peroniera.
 - sindrome compartimentale: si, no

TC

REFERTO:

-
- Arto superiore dx,sin / Arto inferiore dx,sin
 - Raccolta fluida
 - sovra/sottofasciale
 - estensione mm
 - pervietà vascolare venosa: v. ascellare, v. basilica, vv. superficiali
 - pervietà vascolare arteriosa: a. ascellare, a. brachiale, a. radiale, a. ulnare
 - sindrome compartimentale
 - fascite necrotizzante

2. COMPLICANZE NEUROLOGICHE

2.1. Compressione midollare

La compressione midollare da metastasi epidurale (MESCC) è radiologicamente definita come una lesione metastatica invadente lo spazio epidurale che causa una compressione del midollo spinale con riduzione del suo volume ed una obliterazione parziale o completa del canale vertebrale.

La prima manifestazione clinica è, generalmente, il dolore, spesso intrattabile e non responsivo ai farmaci analgesici.

La compressione midollare (MESCC) può rappresentare un'emergenza neurologica che se non adeguatamente trattata può portare ad un danno neurologico permanente. Senza un trattamento urgente, infatti, il midollo spinale può essere danneggiato, su base prevalentemente ischemica, in modo irreversibile con un conseguente deficit sensitivo-motorio e/o una disfunzione sfinterica permanenti.

La RM con mdc ev costituisce l'esame di scelta per l'identificazione delle lesioni e per la valutazione del danno compressivo midollare. Essa infatti consente di valutare l'entità dell'interessamento midollare primitivo o secondario, l'entità della vascolarizzazione della lesione, se l'interessamento midollare è di tipo compressivo o infiltrativo, e la presenza di alterazioni del segnale midollare in relazione a fenomeni di tipo ischemico. A livello dei metameri vertebrali è importante inoltre definire l'eventuale presenza di crolli somatici. A tal fine, per una dettagliata valutazione ossea, può essere opportuna l'integrazione con esame TC¹ (vedi Box).

Quesito clinico N°6

P: In pazienti con compressione midollare da metastasi vertebrale e rapido deterioramento della funzionalità neurologica

I: l'intervento chirurgico di decompressione e stabilizzazione eseguito entro 48h dall'insorgenza del deterioramento della funzionalità neurologica

C: è raccomandabile nei confronti dello stesso intervento eseguito dopo le 48h dall'insorgenza del deterioramento della funzionalità neurologica

O: con riferimento al recupero della funzionalità neurologica dopo chirurgia?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 6 voci bibliografiche (v. appendice 1) Lo studio di Chaichana et al è uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti trattati chirurgicamente per compressione midollare da metastasi vertebrale dal 1995 al 2005².

I criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti con almeno 18 anni di età con diagnosi istologicamente confermata di tumore solido primitivo (non di origine dal sistema nervoso centrale) e RMN diagnostica per dislocazione del midollo spinale da lesione eteroplastica invadente lo spazio epidurale. La compressione midollare deve essere ristretta ad una sola area che può includere più livelli contigui.

I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti con compressione midollare a livelli multipli; pazienti con tumori radiosensibili (linfoma, leucemia, mieloma multiplo e tumori a cellule germinali); presenza di metastasi cerebrali, compressioni radicolari o della cauda equina.

L'analisi multivariata evidenzia che la durata dei sintomi inferiore a 48 ore è un predittore indipendente del ritorno all'abilità a camminare al momento dell'ultimo follow-up (RR, 2.925; 95% CI, 1.133-2.925; P=0.02).

Lo studio di Furstenberg et al è uno studio osservazionale retrospettivo su pazienti con compressione midollare sottoposti a trattamento chirurgico tra il 2005 ed il 2006³.

I criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti con tumore primitivo noto o misconosciuto, metastasi vertebrali, compressione midollare, presenza di deficit neurologico e disfunzione sfinteriale.

I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti già sottoposti ad interventi chirurgici per metastasi vertebrali, presenza di metastasi cerebrali o altri deficit cognitivi, presenza di altre cause di disfunzione neurologica quali diabete e/o stroke.

Il dolore ed i sintomi neurologici sono stati valutati utilizzando l'American Spinal Injury Association Impairment Scale. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo 1 (n=21) trattati chirurgicamente entro 48 ore e gruppo 2 (n=14) trattati chirurgicamente dopo 48 ore. Un tasso superiore di miglioramento della funzionalità neurologica è stato evidenziato nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 considerando la valutazione pre-operatoria e quella nell'immediato post-operatorio (p= 0.021) e quella al follow-up a 4-6 settimane (p= 0.010). Un tasso maggiore di miglioramento dello score ASIA è stato evidenziato in pazienti con assenza di disfunzione neurologica vescicale pre-operatoria rispetto a quelli con disfunzione (p= 0.003). E' stato evidenziato un lieve miglioramento non statisticamente significativo della funzionalità intestinale (p>0.05).

Lo studio di Quraishi et al è uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti trattati chirurgicamente per deterioramento della funzionalità neurologica per compressione midollare da metastasi da Ottobre 2005 a Marzo 2010⁴.

I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti con metastasi vertebrali senza compressione midollare, metastasi trattate soltanto con radioterapia, pazienti trattati con vertebroplastica/cifoplastica senza decompressione, pazienti precedentemente trattati

chirurgicamente, pazienti con altre cause di deterioramento della funzionalità neurologica (es: stroke).

Lo studio non evidenzia una differenza statisticamente significativa nel recupero neurologico in pazienti trattati chirurgicamente entro 24 ore ed entro 48 ore ($p=0.09$), ma evidenzia una correlazione negativa tra il tempo trascorso dall'insorgenza del deficit neurologico e l'intervento chirurgico (Kendall tau rank correlation, $r= -0.176$).

Analizzando complessivamente i pazienti chirurgicamente trattati entro 48 ore rispetto a quelli trattati dopo 48 ore dall'insorgenza del deficit neurologico viene riportata una differenza statisticamente significativa nel recupero della funzionalità neurologica ($p=0.048$).

Lo studio di Fan et al è uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti con compressione midollare metastatica trattati chirurgicamente tra Marzo 2007 e Dicembre 2014 ⁵.

I criteri di inclusione erano i seguenti: paralisi motoria completa prima della chirurgia dovuta a compressione metastatica; localizzazione della compressione ristretta al tratto toracico; intervallo tra perdita della funzione neurologica ed intervento chirurgico inferiore a 10 giorni.

I criteri di esclusione erano i seguenti: trattamento esclusivamente radioterapico; precedenti interventi chirurgici per metastasi vertebrali.

L'analisi statistica evidenzia una correlazione negativa tra la classe Frankel ed il trattamento chirurgico ed un miglioramento statisticamente significativo nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico entro 48h.

Lo studio di Lo et al è uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti con compressione midollare metastatica trattati chirurgicamente da Gennaio 2012 a Febbraio 2016 ⁶.

I criteri di inclusione erano i seguenti: compressione midollare metastatica da tumore primitivo noto o misconosciuto; diagnosi istologica di tumore solido primitivo e tumore del sistema emopoietico.

I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti con metastasi vertebrali trattati chirurgicamente con corporectomia; vertebroplastica o cifoplastica senza decompressione, pazienti trattati con la sola radioterapia; pazienti con tumore primitivo del sistema nervoso centrale.

I pazienti considerati sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo A ($n=37$) con funzione neurologica intatta e gruppo B ($n=52$) con presenza di deficit neurologici. I pazienti afferenti al gruppo B sono stati a loro volta suddivisi in gruppo B1 ($n=18$) e B2 ($n=34$) se chirurgicamente trattati entro o dopo 48h. I pazienti del gruppo B1 hanno presentato un incremento medio di un grado della scala Frankel, non osservato nel gruppo B2. Non ci sono differenza statisticamente significative tra i due gruppi ($p=0.0992$). Comparando il grado Frankel pre e post-operatorio con il Wilcoxon signed-rank test nel gruppo B1 si osserva una tendenza al miglioramento ($p=0.0674$), non osservata nel gruppo B2 ($p=0.9723$).

Lo studio di Pipola et al è uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti trattati chirurgicamente per compressione midollare metastatica e peggioramento della funzionalità neurologica ⁷.

I criteri di inclusione erano i seguenti: diagnosi radiologica di compressione midollare e deficit neurologico progressivo.

I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti con metastasi vertebrali senza invasione dello spazio epidurale; pazienti con metastasi invadente lo spazio epidurale senza deficit neurologico progressivo.

I pazienti considerati sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo 1 (n=22) se trattati chirurgicamente entro 24h dall'ingresso in ospedale; gruppo 2 (n=44) se trattati chirurgicamente dopo 24h l'ingresso in ospedale.

Il confronto della scala ASIA pre e post-operatoria eseguita con il Wilcoxon's test mostra una differenza statisticamente significativa ($p < 0.0005$) in ogni gruppo senza differenze statisticamente significative nelle variazioni della funzionalità neurologica nei due gruppi con il Mann-Whitney's test ($p = 0.291$).

Limiti delle evidenze

La qualità delle evidenze riportate è molto bassa (*selection, performance e detection bias*) a causa del disegno degli studi considerati.

Nonostante la qualità dell'evidenza scientifica relativa al trattamento chirurgico del deterioramento neurologico progressivo in caso di compressione midollare da metastasi epidurale sia molto bassa, essendo basata solo su studi osservazionali retrospettivi, si è scelto di attribuire una raccomandazione clinica a favore. Tale decisione è motivata dal fatto che una compressione midollare, secondaria a una metastasi vertebrale, determina un danno ischemico ingravescente a carico dei cordoni anteriori del midollo spinale che si manifesta con un progressivo deterioramento della funzionalità neurologica del paziente associato ad un potenziale incremento della mortalità relativa alle complicazioni sistemiche legate al prolungato ed obbligato allettamento. Questa considerazione porta quindi a consigliare un trattamento chirurgico il più possibile tempestivo cercando, tuttavia, di non determinare un pericoloso aumento dei rischi perioperatori per il paziente. Il limite temporale delle 48h è stato evidenziato dagli studi osservazionali retrospettivi presi in esame come il lasso di tempo oltre il quale è presente una differenza statisticamente significativa in termine di recupero della funzionalità neurologica, nel caso in cui l'intervento venga effettuato prima o dopo le 48 ore dall'insorgenza del danno neurologico ingravescente.

Gli scopi del trattamento chirurgico delle metastasi vertebrali sono: preservare o, se possibile, recuperare la funzionalità neurologica; sollievo dal dolore; garantire la stabilità della colonna vertebrale; controllo locale del tumore ⁸. Al fine di raggiungere tali obiettivi, abbiamo pubblicato un algoritmo di trattamento delle metastasi vertebrali basato sull'operabilità del paziente, sulla sensibilità

della neoplasia primitiva ai trattamenti chemio e/o radioterapici e sullo stato neurologico del paziente che è entrato a far parte delle linee guida per il trattamento delle metastasi vertebrali della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia⁹. I pazienti da sottoporre, quindi, ad intervento chirurgico di decompressione e stabilizzazione in regime d'urgenza sono quelli che presentano un rapido deterioramento della funzionalità neurologica con un giudizio di operabilità positivo da parte dell'Anestesista.

Il trattamento di decompressione e stabilizzazione seguito da radioterapia ha mostrato, rispetto alla sola radioterapia, in pazienti con metastasi vertebrali e compressione midollare, migliori outcome funzionali in termini di recupero e preservazione nel tempo dell'autonomia deambulatoria¹⁰. La sola decompressione, senza stabilizzazione, è stata associata ad un progressivo declino della funzionalità neurologica in quanto aumenta l'instabilità meccanica della colonna vertebrale, generalmente compromessa dal coinvolgimento della colonna anteriore da parte della neoplasia.

Il trattamento consigliato è, pertanto, la decompressione e stabilizzazione seguita da radioterapia e/o chemioterapia in base alla sensibilità del tumore primitivo. Per maggior approfondimento e più specifiche indicazioni a riguardo si raccomanda di far riferimento alla *Linea Guida AIOM 2018: Trattamento delle metastasi ossee*¹¹. Nella gestione del paziente con compressione midollare da metastasi vertebrale e danno neurologico ingravescente bisogna considerare l'instaurazione di un'adeguata terapia corticosteroidica e l'embolizzazione pre-operatoria delle afferenze vascolari alla lesione. I corticosteroidi riducono l'infiammazione, l'edema ed il dolore e sono raccomandati sia nel trattamento immediato che in aggiunta al trattamento radioterapico e chirurgico, specialmente in pazienti con deficit neurologici. Non ci sono differenze statisticamente significative riguardo il ritorno alla deambulazione, sopravvivenza, continenza urinaria e riduzione del dolore utilizzando alte dosi di corticosteroidi (96-100 mg/die) rispetto a dosi moderate (16 mg/die) o no steroidi (qualità dell'evidenza bassa). L'uso di corticosteroidi ad alte dosi (96 mg/die) è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi rispetto all'utilizzo di corticosteroidi a basse dosi (16 mg/die) (14% vs 0%)¹². L'embolizzazione pre-operatoria è associata, nelle metastasi ipervascolarizzate, ad una riduzione statisticamente significativa del sanguinamento intra-operatorio rispetto ai pazienti non sottoposti ad embolizzazione. Le metastasi solitamente associate ad una pronunciata ipervascolarizzazione sono metastasi da: rene, mammella, polmone, colon, melanoma e carcinoma testa-collo¹³.

Bilancio tra benefici e danni

I benefici legati alla procedura di decompressione e stabilizzazione sono volti al recupero della funzionalità neurologica e ripristino della stabilità meccanica della colonna vertebrale che ha un impatto in termini di miglioramento della qualità della vita¹⁴. Sottoporre, però, ad intervento chirurgico un paziente con deterioramento della funzionalità neurologica in regime di urgenza

aumenta il rischio di complicanze peri-operatorie che possono provocare un allungamento dei tempi di degenza ed avere un impatto negativo sulla riabilitazione post-operatoria e sul proseguimento delle cure farmacologiche e/o radioterapiche. Il limite delle 48 ore rappresenta, quindi, un buon compromesso, in quanto consente un'adeguata preparazione medica ed anestesiológica del paziente all'intervento, al fine di svolgere la procedura chirurgica nelle condizioni di maggiore sicurezza possibile riducendo il rischio di complicanze peri-operatorie e favorendo il ripristino della funzionalità neurologica.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con compressione midollare da metastasi vertebrale eleggibili per trattamento chirurgico di decompressione e stabilizzazione, questo può essere preso in considerazione entro 48h dall'insorgenza del deficit neurologico ingravescente (ref. 2,3,4,5,6,7)	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Si ringraziano il Dr. Pipola e il Dr. Bandiera per il loro contributo ai quesiti relativi alla compressione midollare.

Bibliografia inerente al quesito N°6

1. Lavi ES, Pal A, Bleicher D, Kang K, Sidani C. MR Imaging of the Spine: Urgent and Emergent Indications. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018 Dec;39(6):551-569. doi: 10.1053/j.sult.2018.10.006.)
2. K.L. Chaichana, G.F. Woodworth, D.M. Sciubba, M.J. McGirt, T.J. Witham, A. Bydon, J.P. Wolinsky, Z. Gokaslan. Predictors of ambulatory function after decompressive surgery for metastatic epidural spinal cord compression. *Neurosurgery* (2007)
3. C.H. Furstenberg, B. Wiedenhofer, H.J. Gerner, C. Putz. The effect of early surgical treatment on recovery in patients with metastatic compression of the spinal cord. *J Bone Joint Surg* (2009)

4. N.A. Quraishi, T.S. Rajagopal, S.R. Manoharan, S. Elsayed, K.L. Edwards, B.M. Boszczyk. *Effect of timing of surgery on neurological outcome and survival in metastatic spinal cord compression. Eur spine J (2013) 22:1383-1388*
5. Y Fan, X. Zhou, H. Wang, P. Jiang, S. Cai, J. Zhang, Y. Liu. *The timing of surgical intervention in the treatment of complete motor paralysis in patients with spinal metastasis. Eur Spine J (2016)*
6. W.Y. Lo, S.H. Yang. *Metastatic spinal cord compression (MSCC) treated with palliative decompression: Surgical timing and survival rate. PLoS One (2017)*
7. V. Pipola, S. Terzi, G. Tedesco, S. Bandiera, G. Barbanti Bròdano, R. Ghermandi, G. Evangelisti, M. Girolami, A. Gasbarrini. *Metastatic epidural spinal cord compression: does timing of surgery influence the chance of neurological recovery? An observational case control study. Support Care Cancer (2018)*
8. Gasbarrini A, Li H, Cappuccio M, Mirabile L, Paderni S, Terzi S, Boriani S. *Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. Spine (2010)*
9. *Il trattamento delle metastasi vertebrali. Revisione delle Linee Guida SIOT del 2008. Aggiornamento Ottobre 2012. GIOT (2012)*
10. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ. *Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. Lancet (2005)*
11. *Linee Guida 2018 “Trattamento delle metastasi ossee”, Assoc Ital di Oncol Medica 2018*
12. George R, Sundararaj JJ, Govindaraj R, Chacko AG, Tharyan P. *Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Review. Cochrane Library (2015)*
13. Clausen C. et al. *Preoperative embolization in surgical treatment of spinal metastases: single-blind, randomized controlled clinical trial of efficacy in decreasing intraoperative blood loss. J Vasc Interv Radiol (2015)*
14. Ibrahim A, Crockard A, Antonietti P, Boriani S, Bünger C, Gasbarrini A, Grejs A, Harms J, Kawahara N, Mazel C, Melcher R, Tomita K. *Does spinal surgery improve the quality of life*

for those with extradural (spinal) osseous metastases? An international multicenter prospective observational study of 223 patients. Invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves. March 2007. J Neurosurg Spine (2008)

Box inerente al quesito N°6

Referto strutturato del paziente oncologico con compressione midollare

RM

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:

- Sintomatologia attuale:

- *no*

- *sì*: dolore: si/no

alterazioni della sensibilità: si/no

parestesie: si/no

sede: arto superiore/inferiore dx, sin

alterazioni motorie: si/no

sede: arto superiore/inferiore dx, sin

REFERTO:

- segni di lesione intramidollare midollare: si/no
primitivo/secondario
- Livello: C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,D1,D2,D3,D4,D5,D6,D7,D8,D9,D10,D11,D12,L1,L2,L3,L4,L5
- caratteristiche della lesione
 - interessamento midollare
 - compressivo (mielopatia compressiva): si/no
 - infiltrativo: si/no
 - vascolarizzazione della lesione
 - molto vascolarizzata
 - poco vascolarizzata
 - segni di ischemia midollare: si/no
 - interessamento epidurale: si/no
 - interessamento meningeo: si/no

crolli somatici

Livello:

C1,C2,C3,C4,C5,C6,C7,D1,D2,D3,D4,D5,D6,D7,D8,D9,D10,D11,D12,L1,L2,L3,L4,L5

Quesito clinico N°7:

P: Nei pazienti con compressione midollare da metastasi invadente lo spazio epidurale associata a compromissione della funzionalità neurologica

I: il trattamento chirurgico mediante decompressione, escissione intralasionale e stabilizzazione

C: è raccomandabile rispetto alla sola radioterapia

O: in termini di recupero della funzionalità neurologica?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Lo studio di Patchell et al è un trial multicentrico randomizzato che confronta pazienti affetti da compressione midollare da metastasi invadente lo spazio epidurale trattati mediante chirurgia e radioterapia postoperatoria versus sola radioterapia. Criteri di inclusione: pazienti di almeno 18 anni di età con diagnosi istologica di neoplasia o evidenza alla RMN di compressione midollare da metastasi; almeno un segno neurologico o sintomo (incluso il dolore) ed in assenza di paraplegia completa per più di 48h; lesione circoscritta ad una sola area che può includere più segmenti vertebrali adiacenti; sopravvivenza di almeno 3 mesi; essere buoni candidati al trattamento chirurgico. Criteri di esclusione: pazienti con compressione della cauda equina o delle radici nervose; pazienti con compressione midollare a più livelli non contigui; pazienti affetti da tumori radio-sensibili (linfoma, leucemia, mieloma multiplo, tumori a cellule germinali); pazienti con deficit neurologici non correlati alla compressione midollare (es: metastasi cerebrali); pazienti precedentemente affetti da compressione midollare o già sottoposti a radioterapia non in grado di ricevere la dose prevista dallo studio. L'endpoint primario dello studio era la capacità deambulatoria dopo il trattamento

Dal 01 Settembre 1992 al 31 Dicembre 2002, 101 pazienti sono stati inclusi nello studio (chirurgia+ radioterapia: 50; radioterapia: 51). Il tasso di deambulazione post-trattamento è risultato essere dell'84% (42/50) nel gruppo chirurgia + radioterapia e del 57% (29/51) nel gruppo radioterapia con una differenza statisticamente significativa ($p=0.001$, OR: 6.2 95% CI 2.0-19.8). I pazienti nel gruppo chirurgia + radioterapia hanno mantenuto la capacità deambulatoria per un tempo medio significativamente più lungo 122 giorni vs 13 giorni ($p=0.003$). Nel sottogruppo di pazienti in grado di deambulare al momento dell'arruolamento nello studio, il 94% (32/34) nel gruppo chirurgia + radioterapia ha continuato a deambulare dopo il trattamento vs il 74% (26/35) nel gruppo radioterapia ($p=0.024$). 32 pazienti (16 in ogni gruppo) non erano in grado di deambulare al momento dell'ingresso nello studio; di questi 10 pazienti (62%) nel gruppo chirurgia + radioterapia hanno riacquisito la capacità di deambulare vs 3 pazienti (19%) nel gruppo radioterapia ($p=0.012$) con la

capacità deambulatoria mantenuta per un tempo medio di 59 giorni nel gruppo chirurgia vs 0 giorni nel gruppo radioterapia ($p=0.04$). A 30 giorni, i pazienti nel gruppo chirurgia + radioterapia hanno mostrato di mantenere o migliorare la loro forza muscolare secondo la scala ASIA nell'86% dei casi vs il 60% nel gruppo radioterapia ($p=0.0064$) ed il Frankel score ad una classe superiore o uguale a quella di ingresso nello studio è risultato significativamente più alto nel gruppo chirurgia (91% vs 61%, $p=0.0008$). Lo studio, dopo un'analisi ad interim, è stato stoppato precocemente per la superiorità del trattamento chirurgico + radioterapia su quello radioterapico esclusivo.

Limitazioni dello studio sono detection e performance bias legato al disegno dello studio e una *indirectness* di popolazione ¹.

La meta-analisi pubblicata da Klimo Jr et al nel 2005 analizza i risultati dei lavori pubblicati dal 1980 ad Agosto 2003 che valutano l'efficacia della chirurgia (con o senza radioterapia) o della sola radioterapia nel trattamento delle compressioni midollari sintomatiche da metastasi. L'outcome primario era la capacità deambulatoria. Un totale di 28 articoli sono stati individuati ed analizzati. Il trattamento chirurgico è stato analizzato su 24 articoli (tutti, tranne uno, riportanti studi osservazionali retrospettivi o prospettici) per un totale di 999 pazienti (1020 lesioni trattate), di cui 206 hanno ricevuto RT postoperatoria. Circa il 2% dei pazienti presentava una neoplasia primitiva ossea e non malattia metastatica. Il trattamento radioterapico esclusivo è stato analizzato su 4 articoli (tutti osservazionali retrospettivi o prospettici) per un totale di 543 pz (578 lesioni trattate). Di 999 pazienti sottoposti a chirurgia, 615 erano in grado di deambulare prima del trattamento ed 843 dopo il trattamento. Di 543 pazienti sottoposti a radioterapia, 278 e 357 erano in grado di deambulare prima e dopo il trattamento rispettivamente. I pazienti sottoposti a chirurgia mostrano una capacità di poter deambulare 1.3 volte superiore di quella dei pazienti sottoposti a radioterapia (cRR= 1.28; 95% CI, 1.20 – 1.37; $p<0.001$). Di 348 pz che non erano in grado di deambulare prima del trattamento chirurgico, 228 hanno recuperato tale capacità. Di 265 pz che non erano in grado di deambulare prima della radioterapia, 79 hanno recuperato tale capacità. Perciò i pz sottoposti a chirurgia hanno una probabilità doppia di riacquistare la deambulazione rispetto ai pz trattati con RT esclusiva (cRR 1.99; 95% CI, 1.63–2.44; $P < 0.001$).

Di 131 pazienti negli articoli sulla chirurgia, 65 (50%) erano incontinenti nel preoperatorio vs 22 (17%) nel post-operatorio. Nella letteratura sulla radioterapia, 82 di 397 pazienti (21%) erano incontinenti prima della radioterapia vs 61 (15%) nel post-trattamento. Il tasso di salvataggio della funzionalità sfinterica è risultato del 66% per la chirurgia e del 26% per la radioterapia.

Limitazioni dello studio sono *selection, detection e performance bias* legati al disegno degli studi inclusi. Non è inoltre estrapolabile con precisione quanti pz del gruppo chirurgico abbiano effettuato radioterapia postoperatoria (gli stessi autori riportano una probabile sottostima), non sono indicate le

caratteristiche dei pz nel gruppo chirurgico e in quello radioterapico (in quest'ultimo potrebbero essere stati inseriti pz a prognosi peggiore - non è indicato né il PS né l'aspettativa di vita nei due gruppi); è riportata infine una rilevante eterogeneità tra gli studi ($Q=164.592$, $df=27$, $P<0.001$)².

La meta-analisi pubblicata da Chen B et al nel 2015 analizza i risultati dei lavori pubblicati dal 1980 al 2014 che confrontano i risultati del trattamento chirurgico delle compressioni midollari con o senza radioterapia con la sola radioterapia. In 5 studi, è stato riportato il tasso di deambulazione prima e dopo il trattamento. Nel gruppo chirurgia 256 pazienti di 1190 hanno mostrato un incremento della capacità deambulatoria rispetto a 101 pazienti di 838 del gruppo radioterapia con una differenza statisticamente significativa ($p<0.01$, $OR=1.74$, $95\% CI=1.35-2.25$). Alla "sensitivity analysis" (con esclusione della metanalisi di Klimo et al del 2005 che comprendeva solo studi osservazionali e serie di casi chirurgici) non è stata rilevata alcuna differenza nella capacità deambulatoria tra pz trattati con chirurgia +/- radioterapia e quelli trattati con sola radioterapia ($OR=1.85$, $95\% CI= 0.63-6.43$). Due studi hanno, inoltre, valutato il ritorno alla deambulazione. Il gruppo chirurgia con o senza radioterapia ha evidenziato migliori outcome in termini di ritorno alla deambulazione rispetto al gruppo radioterapia sebbene tra i due gruppi non esista una differenza statisticamente significativa ($OR 1.62$, $95\% CI=0.86-3.03$, $p=0.13$). I limiti di tale meta-analisi sono da attribuire al piccolo numero degli studi inclusi (6) ed al fatto che la maggior parte di questi (4 su 6) sono studi condotti con un disegno retrospettivo (*selection, detection e performance bias*)³.

Limiti delle evidenze

A carico degli studi considerati nella metanalisi sono da segnalare *selection, detection e performance bias*, con una parziale *indirectness* di popolazione, in quanto sono stati inclusi anche due studi che hanno arruolato pazienti con tumori ematologici.

Bilancio tra benefici e danni

In caso di compressione midollare da metastasi invadente lo spazio epidurale (MESCC) con deterioramento della funzionalità neurologica, il trattamento chirurgico con o senza radioterapia sembra offrire risultati superiori rispetto alla sola radioterapia in termini di ripristino della funzionalità neurologica e di ritorno alla deambulazione. Va considerato che gli studi selezionati analizzano solo una sottopopolazione di pazienti (eleggibili a chirurgia).

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con compressione midollare da metastasi invadente lo spazio epidurale associata a compromissione della funzionalità neurologica, il trattamento chirurgico mediante decompressione, escissione intraliesionale e stabilizzazione associata o meno a radioterapia può essere preso in considerazione rispetto alla sola radioterapia (ref. 1,2,3,4)	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°7

1. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Mohiuddin M, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-48
2. Klimo Jr P, Thompson CJ, Kestle JRW, Schmidt MH. A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 2005 Jan;7(1):64-76
3. Bin C, Shengxiang X, Xiang T, Sanzhong X, Xiangjin L. Comparison of the therapeutic efficacy of surgery with or without adjuvant radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression: a meta-analysis. *World Neurosurg* 2015;83,6:1066-1073

2.2. Carcinosi meningea

Le metastasi leptomeningee (ML) si possono sviluppare nel 5%- 8% dei pazienti con tumori solidi, con incidenza variabile in base al tipo di tumore primitivo. La presenza di ML è normalmente collegata a una prognosi infausta con una sopravvivenza media di 2-4 mesi con una terapia attiva e di 4-6 settimane in pazienti non trattati.

Fattori prognostici positivi sono rappresentati da Karnofsky PS (KPS) >70, chemiosensibilità del tumore primitivo, proteine nel CSF <50 mg/dL, e possibilità di trattamenti attivi. Al contrario, fattori prognostici negativi sono: KPS <60, presenza di deficit neurologici severi, malattia sistemica estesa con scarse opzioni terapeutiche, malattia encefalica bulky ed encefalopatia ¹.

Anche il tipo di tumore primitivo gioca un ruolo molto importante, in quanto tra i tumori solidi le ML da carcinoma mammario hanno una prognosi superiore rispetto ad altri tipi di neoplasie, con una sopravvivenza mediana di 5-7 mesi. Nel sospetto clinico di carcinosi leptomeningea, la RM con mdc ev dell'encefalo e del midollo spinale costituisce l'esame di scelta per individuare sede ed estensione delle lesioni secondarie e l'eventuale presenza di idrocefalo.

Le opzioni terapeutiche delle ML rimangono comunque limitate e prevedono chemioterapia (CT), radioterapia (RT) e altri interventi palliativi con lo scopo di prevenire il deterioramento neurologico, mantenere la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza.

Un punto importante del trattamento è rappresentato dalla limitata efficacia della CT somministrata per via sistemica nel controllo della malattia cerebrale, ad esempio per la scarsa permeabilità della barriera emato encefalica; per questo motivo la chemioterapia intratecale (IT) è frequentemente considerata ².

Per il trattamento delle ML per via IT vengono comunemente utilizzati regimi basati principalmente su tre agenti: metotrexate, citarabina inclusa la citarabina liposomiale, e thiotepa.

Esistono però poche evidenze a supporto dell'utilizzo di combinazioni di farmaci chemioterapici, somministrati per IT, nel trattamento palliativo delle metastasi leptomeningee.

Quesito clinico N°8

P: In pazienti con carcinosi delle leptomeningi da neoplasia solida

I: un trattamento chemioterapico di combinazione per via intratecale è raccomandabile

C: nei confronti di un trattamento con singolo agente chemioterapico

O: con riferimento a sopravvivenza globale; overall response rate (ORR); risposta patologica/citologica; eventi avversi di grado 3 e 4

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Il lavoro pubblicato da Hitchins et al. nel 1987 con disegno prospettico randomizzato volto a verificare la superiorità in termini di overall response rate (ORR) e overall survival (OS) della combinazione di citosine arabinoside (Ara-C) e metotrexato (MTX) nei confronti di MTX single-agent, somministrati tramite catetere intraventricolare o puntura lombare, condotto su un campione di 44 pazienti con carcinosi delle meningi da tumore polmonare a piccole cellule o tumore della mammella, non ha evidenziato differenze significative tra i due bracci di trattamento in termini di response rate (45% vs 61%, $p>0.10$) e OS ($p=0.084$). L'ORR è risultato però significativamente maggiore nel gruppo di pazienti che riceveva la chemioterapia in concomitanza al trattamento radioterapico palliativo (73% v 35%, $p<0.05$).

L'incidenza di tossicità era maggiore nel braccio MTX/Ara-C ma non statisticamente significativa (55% vs 36%, $p>0.10$, senza specifica dei gradi di tossicità)³.

Sono tuttavia riportate le seguenti limitazioni: elevato rischio di *detection e performance bias*; inoltre non viene indicato come viene effettuata la randomizzazione, manca flow chart con flusso dei pazienti e >10% dei pazienti nei due bracci non sono valutabili); vi è inoltre una possibile *indirectness* di popolazione (non sono chiare le caratteristiche dei due gruppi di pazienti).

Il lavoro pubblicato da Kim e al. nel 2003 con disegno retrospettivo volto a confrontare la superiorità in termini di risposta patologica (negativizzazione della citologia su liquor ad almeno due prelievi consecutivi) e OS della combinazione di MTX/Ara-C/idrocortisone per via intratecale rispetto a MTX in monoterapia, condotto su un campione di 55 pazienti con neoplasia del polmone, della mammella e dello stomaco, ha evidenziato un vantaggio statisticamente significativo in termini di RR citologica e OS a favore della trattamento di associazione (38.5 vs 13.8%, $p=0.036$, e 18.6 vs 10.4 settimane, $p=0.029$, rispettivamente). L'aggiunta di radioterapia palliativa al trattamento chemioterapico ha evidenziato un vantaggio non significativo in termini di OS rispetto al trattamento mono-modale (18.6 vs 10.9 settimane, $p=0.470$). Non sono stati riportati eventi avversi di grado 3 nei due bracci di trattamento⁴.

La limitazione principale è da attribuire alla natura retrospettiva dello studio (elevato rischio di *selection, detection e performance bias*) e all'esiguo numero di pazienti considerati nei due gruppi.

Il lavoro pubblicato da Oechsle et al., con disegno retrospettivo monocentrico, ha valutato fattori prognostici e efficacia dei trattamenti in una coorte di 135 pazienti con ML secondarie a neoplasie solide ed ematologiche tra il 1989 e il 2005. La CT IT con MTX o Ara-C risultava essere il trattamento più frequentemente utilizzato (N=104, 77%), nel 49% dei casi veniva utilizzata la combinazione dei

due farmaci. La OS dei pazienti trattati con sola CT intratecale era più breve rispetto ai pazienti che ricevano anche CT sistemica (1.4 vs 5.6 mesi). All'analisi univariata la schedula di CT IT (MTX in monoterapia vs combinazione MTX/Ara-C) non è risultata avere impatto significativo sulla sopravvivenza⁵.

I limiti dello studio sono: la natura retrospettiva (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*), l'assenza nel 50% dei pazienti di informazioni riguardo il PS (può aver impattato sulla scelta del tipo di trattamento da effettuare) e l'assenza di correlazione tra il tipo di trattamento e il tipo di neoplasia.

Lo studio di Gwak et al., con disegno retrospettivo condotto su 105 pazienti con ML da tumore polmonare, volto a valutare la OS e il beneficio clinico del trattamento chemioterapico per via IT e, secondariamente, fattori prognostici e predittivi di risposta al trattamento, ha dimostrato all'analisi multivariata la superiorità della combinazione MTX/Ara-C/Idrocortisone IT rispetto a MTX IT in monoterapia in termini di OS (HR 0.95, $p=0.005$). L'aggiunta della CT per via sistemica, a differenza della radioterapia pan-encefalica, è risultata associata ad aumento statisticamente significativo della OS (HR=0.65, 95% CI: 0.42-0.99, $p=0.043$)⁶.

I limiti dello studio sono il disegno retrospettivo (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*) e la mancata specificità del numero di pazienti sottoposto rispettivamente a mono- e poli-terapia IT.

Il lavoro pubblicato da Montes de Oca Delgado et al. nel 2018 con disegno retrospettivo condotto su 40 pazienti con ML da tumori solidi (N=33) o ematologici (N=7), volto a confrontare la differenza in termini di OS della CT IT somministrato tramite reservoir o puntura lombare, non ha dimostrato differenze in termini di sopravvivenza tra MTX e Ara-C in monoterapia rispetto alla combinazione MTX/Ara-C/Idrocortisone (HR=1.23, 95% CI: 0.896-1.506, $p=0.906$)⁷.

I limiti principali di questo studio sono la natura retrospettiva dell'osservazione (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*), l'ampio intervallo di tempo dello studio (1980-2016), e la differenza di numerosità dei due bracci di trattamento (mono-CT N=14, poli-CT N=36).

Limiti delle evidenze

Gli studi considerati sono viziati da *selection*, *detection* e *performance bias* in conseguenza del disegno non randomizzato.

Bilancio tra benefici e danni

Considerando gli studi analizzati, i benefici del trattamento chemioterapico di combinazione per via intratecale rispetto alla monochemioterapia sono incerti, mentre non viene riportato un aumento della tossicità.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con carcinosi delle leptomeningi il trattamento chemioterapico di combinazione per via intratecale non dovrebbe essere preso in considerazione in alternativa al trattamento con singolo agente chemioterapico (ref. ^{3,4,5,6,7})	Condizionata a Sfavore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°8:

1. *Leptomeningeal Metastasis From Systemic Cancer: Review and Update on Management* Wang N, Bertalan M S, Brastianos P K. *Cancer*. 2018 Jan 1;124(1):21-35.
2. *EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours.* Le Rhun E, Weller M, Brandsma D et al. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv84-iv99.
3. *A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis.* Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, et al. *J Clin Oncol*. 1987 Oct;5(10):1655-62.
4. *Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone.* Kim DY, Lee KW, Yun T, et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):608-12.
5. *Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of diVerent primary tumors: a retrospective analysis.* Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, et al. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010 136:1729–1735.
6. *Analysis of Treatment Outcomes of Intraventricular Chemotherapy in 105 Patients for Leptomeningeal Carcinomatosis from Non–Small-Cell Lung Cancer.* Ho-Shin Gwak HS, Joo J, Kim S, et al. *J Thorac Oncol*. 2013;8: 599-605.
7. *The Comparative Treatment of Intraventricular Chemotherapy by Ommaya Reservoir vs. Lumbar Puncture in Patients With Leptomeningeal Carcinomatosis.* Montes de Oca Delgado M, Cacho Díaz B, Santos Zambrano J, et al. *Front. Oncol*. 2018 8:509.

Quesito clinico N°9

P: Nei pazienti con carcinosi meningeale da tumori solidi

I: il trattamento con la radioterapia associata alla chemioterapia

C: è raccomandabile rispetto alla sola chemioterapia

O: in termini di sopravvivenza globale, tossicità G3-G4

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 9 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato nel 2019 da El Shafie et al con disegno retrospettivo ha analizzato 25 pazienti con carcinosi leptomeningea sottoposti a irradiazione craniospinale (CSI) con tomoterapia elicoidale (dose media 32.4 Gy/ 2Gy per frazione). La sopravvivenza mediana di tutti i pz trattati è di 19.3 settimane (IQR: 9.3-34.0). La terapia sistemica al termine dell'irradiazione craniospinale è stata somministrata a 9 pazienti (36%) e consisteva in: chemioterapia (5 pazienti), targeted therapy (3 pazienti) e terapia ormonale (1 paziente). All'analisi univariata, l'aggiunta della terapia sistemica dopo la radioterapia è risultata associata ad una migliore sopravvivenza (HR 0.34, 95% CI 0.13 - 0.9, $p=0,029$), mentre all'analisi multivariata il Karnofski Performance Status >70 all'inizio della CSI è risultato associato significativamente ad una miglior sopravvivenza (HR 0.13, 95% CI: [0.04, 0.40]), così come l'età <55 anni (HR 0.21, 95% CI: 0.06,0.77, $p=0.018$)¹.

Le principali tossicità riportate sono state nausea, fatigue ed eritema cutaneo di grado 1 e 2, secondo CTCAE. 8 pazienti (32%) hanno sviluppato una tossicità ematologica di grado 3, 6 di questi non hanno ricevuto alcuna terapia sistemica dopo la craniospinale.

I limiti principali di questo studio sono la natura retrospettiva (elevato rischio di *selection, detection e performance bias*) e la numerosità della coorte in studio (*imprecision*).

Il lavoro pubblicato nel 2015 da Hyun JW et al con disegno retrospettivo analizza 519 pazienti con metastasi leptomeningee trattati tra Settembre 2005 e Dicembre 2014. Dei 519 pazienti, 497 (96%) avevano tumori solidi (principalmente tumori del polmone, della mammella e gastrointestinali), 19 (3%) tumori ematopoietici e 3 (1%) tumori di natura sconosciuta. Per quanto riguarda il trattamento, il 28% dei pazienti ha ricevuto sola terapia di supporto, il 45% dei pazienti sola chemioterapia, il 10% radioterapia esclusiva e il 17% sia chemioterapia che radioterapia. Un totale di 320 pz ha ricevuto chemioterapia (CT intratecale nell' 84%, CT sistemica nel 3% ed entrambe nel 13% dei pz). Sui 140 pazienti sottoposti a RT, l'85% dei pazienti ha ricevuto un'irradiazione panencefalica, il 14% un'irradiazione involved field e 1% una combinazione delle due. La sopravvivenza mediana per l'intero gruppo di pz era di 3 mesi (95% CI 2.8-3.3 mesi). I pz trattati con CTRT presentavano la più alta sopravvivenza globale mediana (5 mesi [3.5-6.5]) rispetto ai pz trattati con sola CT (3 mesi [2.4e3.6]), radioterapia esclusiva (3 mesi [1.7-4.3]) o sola tp di supporto (1 mesi [0.8-1.2]) $p < 0.001$. La sopravvivenza globale non era diversa tra pz con tumori solidi e pz con tumori ematologici².

I limiti principali dello studio sono il disegno retrospettivo (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*), il fatto che non sia estrapolabile il numero di pazienti con patologia ematologica sottoposti a CTRT o sola RT (potrebbero aver avuto una migliore risposta alla RT legata a una maggiore radiosensibilità della patologia di base), che non venga indicato il PS nei 4 gruppi di trattamento (può aver impattato sulla scelta del tipo di trattamento da effettuare).

Il lavoro pubblicato nel 2015 da Kuiper et al con disegno retrospettivo ha analizzato 356 pz con non-small cell lung cancer localmente avanzato con mutazione di EGFR. Di questi, il 9% (32 pz) avevano una diagnosi di carcinosi meningea. Inoltre, il 71.9% dei pz ha sviluppato anche metastasi encefaliche. Al momento della diagnosi di carcinosi meningea la maggior parte dei pazienti (62.5%) era in trattamento con EGFR-TKI. Dopo la diagnosi di CM le opzioni terapeutiche sono state: prosecuzione del trattamento con EGFR-TKI in atto (9 pazienti), continuazione chemioterapia in corso (2 pazienti), inizio di EGFR-TKI (4 pazienti), switch del trattamento con altro EGFR-TKI (4 pazienti), trattamento con EGFR-TKI ad alta dose (8 pazienti) e combinazione di quest'ultimo con chemioterapia (84 pazienti). 14 pazienti sono stati trattati con RT radioterapia: 11 con radioterapia whole-brain (WBRT) e 3 con radioterapia lombare e/o dorsale. Al momento dell'analisi, 28 pazienti (87.5%) era deceduti ed il follow-up mediano era di 20 mesi (range 0.8-67.2). La sopravvivenza mediana dopo la diagnosi di carcinosi meningea è stata di 3.1 mesi (95 % CI 0.0–7.3, range 0.2–29.9). Non si è rilevata alcuna differenza in termini di OS tra i pazienti che hanno ricevuto radioterapia vs. quelli non sottoposti a radioterapia (OS mediana 3.1 mesi (95% CI:0.0–6.6) vs. 2.4 mesi (95%CI:0.0–9.7) ³.

I principali limiti dello studio sono legati alla natura retrospettiva (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*), alla mancanza di dati sulle dosi di radioterapia somministrate, al fatto che non siano indicati i criteri sulla base dei quali è stata effettuata o meno la radioterapia.

Il lavoro pubblicato da Le Rhun et al nel 2013 con disegno retrospettivo ha analizzato 103 pazienti con metastasi leptomeningee da carcinoma mammario trattate tra gennaio 2007 e luglio 2011 con citarabina liposomiale intratecale (intraCSF) come prima linea di trattamento. Al momento della diagnosi di carcinosi meningea, il 51.5% delle pazienti presentava anche metastasi cerebrali parenchimali, tra queste il 31% aveva già ricevuto WBRT precedentemente al riscontro di metastasi meningee. Al momento della diagnosi di carcinosi meningea, nel 44% dei pazienti è stata iniziata una nuova chemioterapia (capecitabina nel 33% dei casi e fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide nel 27%) e nel 15% terapia ormonale. La WBRT è stata somministrata al 13.5% delle pazienti (6 con malattia nodulare e 8 con progressione parenchimale) più comunemente dopo intraCSF. 3 pazienti sono state irradiate sul rachide lombosacrale per una sindrome della cauda equina. Una risposta clinica è stata osservata nel 57% delle pazienti. La sopravvivenza mediana delle 103 pazienti è stata di 3.8 mesi (range 1 giorno-2.8 anni). All'analisi univariata, 9 fattori prognostici sono risultati associati a una

migliore OS: tra questi rientra il trattamento combinato con WBRT. Tale vantaggio non è stato poi confermato all'analisi multivariata ⁴.

Il principale limite dello studio è legato alla natura retrospettiva dello studio (elevato rischio di *selection, detection e performance bias*).

Il lavoro pubblicato da Rudnika et al nel 2013 con disegno retrospettivo ha analizzato 67 pazienti con metastasi leptomeningee da carcinoma mammario trattate tra il 2000 e il 2005. Il trattamento è stato: chemioterapia intratecale nell'85% (57 pazienti), chemioterapia sistemica nel 61% (41 pazienti), WBRT nel 49% (33 pazienti), radioterapia su midollo spinale nel 15% (10 pazienti) e trattamento combinato (chemioterapia intratecale e radioterapia e chemioterapia sistemica) nel 40% (27 pazienti). Una risposta al trattamento è stata raggiunta in 49 pazienti (76%). All'analisi univariata è emerso un impatto positivo sulla sopravvivenza della chemioterapia intratecale ($p=0.008$), della chemioterapia sistemica ($p=0.0009$), della WBRT ($p=0.004$) e del trattamento combinato ($p=0.0058$); il vantaggio della WBRT non si è mantenuto all'analisi multivariata ⁵.

Il principale limite dello studio è legato alla natura retrospettiva dello studio (elevato rischio di *selection, detection e performance bias*).

Lo studio di Gwak et al. pubblicato nel 2013 con disegno retrospettivo aveva l'obiettivo di valutare le caratteristiche cliniche e l'outcome di 105 pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule e carcinosi meningeo. Tutti i pazienti analizzati erano stati trattati con chemioterapia intraventricolare (mediana di 5 cicli ricevuti), e di questi 18 e 12 pazienti, rispettivamente, avevano anche ricevuto radioterapia whole-brain o sul segmento spinale principalmente coinvolto. La sopravvivenza mediana dell'intera popolazione è stata di 3 mesi (95% CI 2.3-3.8). All'analisi univariata, l'aggiunta della WBRT alla chemioterapia intraventricolare non si è associata ad un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza (HR 0.89, 95% CI 0.49-1.60, $p=0.680$) ⁶.

La limitazione dello studio è principalmente legata alla natura retrospettiva (elevato rischio di *selection, detection e performance bias*), e al basso numero di pazienti che hanno ricevuto il trattamento radioterapico (*imprecision*).

Lo studio di Kim et al. pubblicato nel 2012 con disegno retrospettivo volto ad analizzare le caratteristiche cliniche e l'outcome di pazienti con neoplasia mammaria e metastasi al sistema nervoso centrale (SNC), ha incluso 400 pazienti trattate in un singolo centro tra il 1981 e il 2009. Di queste, 82 avevano metastasi leptomeningee (30 presentavano solo interessamento meningeo, 52 anche cerebrale). Il sito di malattia al SNC non influenzava la prognosi in termini di sopravvivenza all'analisi univariata (encefalo vs. leptomeningi vs. entrambi, $p=0.124$). Dopo la diagnosi di metastasi al SNC, 143 pazienti (35.8%) avevano ricevuto chemioterapia sistemica dopo WBRT. La

sopravvivenza delle pazienti che avevano ricevuto sia radioterapia sia chemioterapia whole-brain è risultata superiore al solo approccio radioterapico (12.8 vs. 5.0 mesi, $p<0.01$)⁷.

Le limitazioni principali di questo studio sono la natura retrospettiva (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*) e l'analisi in pazienti con interessamento del SNC che comprende anche, ma non esclusivamente, pazienti con metastasi leptomeningee.

Lo studio di Oechsle et al. pubblicato nel 2010 con disegno retrospettivo ha analizzato le caratteristiche cliniche e l'outcome di 135 pazienti con carcinomi meningei (73 da neoplasie solide e 62 da neoplasie ematologiche) trattati tra il 1989 e il 2005. Il trattamento consisteva nella chemioterapia sistemica in associazione alla chemioterapia intratecale nel 28% (n=38) dei pazienti, nella chemioterapia intratecale da sola nel 22% (n=29), nella radioterapia in associazione a chemioterapia intratecale nel 12% (n=16) e altri regimi di trattamento (chemioterapia sistemica, radioterapia, o la combinazione delle due) nel 7% (n=8). La sopravvivenza mediana nell'intera coorte è stata di 2.5 mesi dalla diagnosi di carcinomi meningei (95% CI 1.9-3.2). All'analisi multivariata, il trattamento con chemioterapia intratecale associato a radioterapia non determinava un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza (HR:2.94, 95% CI 1.52-5.72, $p=0.44$), mentre la combinazione di chemioterapia sistemica, intratecale e radioterapia era associata ad un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza (HR 1.90, 95% CI 0.45-1.42, $p=0.44$)⁸.

Le limitazioni dello studio sono il disegno retrospettivo (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*) e l'eterogeneità della popolazione in studio (neoplasie solide ed ematologiche, caratterizzate da diversa storia naturale, trattamenti e outcome).

Lo studio di Hitchins et al. pubblicato nel 1987 con disegno prospettico randomizzato volto a confrontare in termini di overall response rate (ORR) e sopravvivenza globale, la combinazione di citosine arabinoside (Ara-C) e metotrexato (MTX) nei confronti di MTX single-agent, somministrati tramite catetere intraventricolare o puntura lombare, condotto su un campione di 44 pazienti con carcinomi delle meningi da tumore polmonare a piccole cellule o tumore della mammella, non ha evidenziato differenze significative tra i due bracci di trattamento. Il 50% dei pazienti (n=22) aveva ricevuto anche la radioterapia: l'ORR è risultato significativamente maggiore nel gruppo di pazienti che riceveva la chemioterapia in concomitanza al trattamento radioterapico palliativo (73% v 35%, $p<0.05$)⁹.

Sono tuttavia riportate le seguenti limitazioni: lo studio presenta un serio rischio di bias (non viene indicato come viene effettuata la randomizzazione, manca flow chart con flusso dei pazienti e oltre il 10% dei pazienti nei due bracci non sono valutabili), una *indirectness* di popolazione ed evidenza di *imprecision* (IC ampio -13% -45% ma tra responders vs no responders non indicato per gli endpoint considerati OS e tossicità).

Bilancio tra benefici e danni

Pur considerando l'incertezza degli studi analizzati, tuttavia l'importante *unmet need* esistente per tale forma morbosa suggerisce di poter considerare il trattamento radiante palliativo in casi selezionati.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con carcinosi meningeo da tumori solidi, il trattamento con la radioterapia associata alla chemioterapia può essere preso in considerazione rispetto alla sola chemioterapia in termini di sopravvivenza globale, tossicità G3-G4 (ref. ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°9

1. El Shafie RA, Böhm K, Weber D, et al. Outcome and prognostic factors following palliative craniospinal irradiation for leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:789-801. Published 2019 Jan 17. doi:10.2147/CMAR.S182154
2. Hyun JW, Jeong IH, Joung A, Cho HJ, Kim SH, Kim HJ. Leptomeningeal metastasis: Clinical experience of 519 cases. *Eur J Cancer.* 2016;56:107-114. doi:10.1016/j.ejca.2015.12.021
3. Kuiper JL, Hendriks LE, van der Wekken AJ, et al. Treatment and survival of patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer and leptomeningeal metastasis: A retrospective cohort analysis. *Lung Cancer.* 2015;89(3):255-261. doi:10.1016/j.lungcan.2015.05.023
4. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol.* 2013;113(1):83-92. doi:10.1007/s11060-013-1092-8
5. Rudnicka H, Niwińska A, Murawska M. Breast cancer leptomeningeal metastasis--the role of multimodality treatment. *J Neurooncol.* 2007;84(1):57-62. doi:10.1007/s11060-007-9340-4

-
6. *Gwak HS, Joo J, Kim S, et al. Analysis of treatment outcomes of intraventricular chemotherapy in 105 patients for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013;8(5):599-605. doi:10.1097/JTO.0b013e318287c943*
 7. *Kim HJ, Im SA, Keam B, et al. Clinical outcome of central nervous system metastases from breast cancer: differences in survival depending on systemic treatment. J Neurooncol. 2012;106(2):303-313. doi:10.1007/s11060-011-0664-8*
 8. *Oechsle K, Lange-Brock V, Kruell A, Bokemeyer C, de Wit M. Prognostic factors and treatment options in patients with leptomeningeal metastases of different primary tumors: a retrospective analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2010;136(11):1729-1735. doi:10.1007/s00432-010-0831-x*
 9. *Hitchins RN, Bell DR, Woods RL, Levi JA. A prospective randomized trial of single-agent versus combination chemotherapy in meningeal carcinomatosis. J Clin Oncol. 1987;5(10):1655-1662. doi:10.1200/JCO.1987.5.10.1655*

2.3. Ipertensione endocranica

Nella pratica clinica odierna l'aumentata sopravvivenza dei pazienti metastatici ha comportato anche un'aumentata frequenza di metastasi cerebrali (MC). Nonostante i progressi nei trattamenti oncologici, la prognosi per questa condizione rimane non soddisfacente. Per di più, circa l'8% dei pazienti con metastasi in fossa posteriore sviluppa idrocefalo ostruttivo, sintomatico o asintomatico. In questi pazienti la prognosi è ulteriormente peggiore: circa il 50% di essi muore entro 3 mesi nonostante il trattamento, con una sopravvivenza ad 1 anno del 10%¹.

L'idrocefalo dovuto a metastasi encefaliche può compromettere severamente la qualità di vita di questi pazienti e portare ad una serie di sequele neurologiche, tra cui debolezza, cefalea, nausea, vomito, disturbi della coscienza, disturbi dell'andatura, paralisi dei nervi cranici e stato mentale alterato. I sintomi ad esso correlati sono quindi invalidanti e spesso abbastanza difficili da gestire con sola terapia medica.

L'imaging TC nelle scansioni precontrastografiche consente di identificare la presenza e l'entità dell'idrocefalo e di ipotizzarne la causa. Le scansioni post-contrastografiche evidenziano con maggiore chiarezza la localizzazione e l'estensione delle lesioni secondarie presenti. La RM è indicata quale esame di secondo livello, in virtù della sua multiparametricità e dell'elevata risoluzione di contrasto, consente di avere un maggiore dettaglio nella definizione dei suddetti punti, ed inoltre può dare indicazioni sulla dinamica liquorale² (vedi Box).

L'approccio neurochirurgico si fonda su un basso livello di evidenza e dipende, nella maggior parte dei casi, dalla presenza o assenza di idrocefalo ostruttivo sintomatico così come dall'esperienza del neurochirurgo e della struttura. Quando possibile, ed in particolare nei pazienti asintomatici, le varie opzioni dovrebbero essere discusse in un team multidisciplinare per determinare la migliore strategia terapeutica per il singolo paziente³. Considerato però che i pazienti con MC hanno generalmente prognosi piuttosto scadenti, attualmente non esiste un chiaro consenso sulla migliore opzione di trattamento per gestire l'idrocefalo associato a MC.

Quesito clinico N°10

P: In pazienti con idrocefalo da metastasi cerebrali da neoplasia solida

I: un trattamento chirurgico di shunt ventricolo-peritoneale

C: è raccomandabile nei confronti del solo trattamento medico

O: con riferimento a sopravvivenza globale e miglioramento dei sintomi

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di una voce bibliografica (v. appendice 1).

Lo studio pubblicato da Jung et al. con disegno retrospettivo monocentrico ha valutato i risultati in termini di outcome del trattamento chirurgico dell'idrocefalo da metastasi leptomeningee (ML) da tumori solidi in una coorte di pazienti trattati dal 2005 al 2012. Di 71 pazienti con ML, 18 (25.4%) presentavano un idrocefalo associato, trattato in 7 casi con posizionamento di shunt ventricoloperitoneale. All'analisi multivariata il trattamento chirurgico non ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di OS rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia chirurgica (HR=0.907, 95% CI: 0.307-2.678, $p=0.860$), ma un miglioramento della sintomatologia in una percentuale di casi non specificata. La presenza di idrocefalo non aveva un impatto sulla prognosi (nessuna differenza in OS rispetto ai pazienti con ML senza idrocefalo)⁴.

Limiti delle evidenze

I limiti dello studio sono principalmente legati alla natura retrospettiva dello studio (elevato rischio di *selection*, *detection* e *performance bias*), alla numerosità del campione di pazienti trattati chirurgicamente, alla mancanza di dati precisi riguardo alla terapia non chirurgica ricevuta da tali pazienti

Bilancio tra benefici e danni

Il rapporto tra i benefici legati alla procedura chirurgica e i potenziali danni è incerto dal momento che, in assenza di studi di buona qualità, l'effetto positivo, o al contrario dannoso, sull'outcome clinico non è dimostrabile.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con idrocefalo da metastasi cerebrali il trattamento chirurgico mediante shunt ventricoloperitoneale non dovrebbe essere preso in considerazione in alternativa al trattamento medico. (ref. ⁴)	Condizionata a Sfavore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°10:

1. Lamba N, Fick T, Nandoe Tewarie R, Broekman ML. Management of hydrocephalus in patients with leptomeningeal metastases: an ethical approach to decision-making. *J Neurooncol.* 2018 Oct;140(1):5-13. doi: 10.1007/s11060-018-2949-7. Epub 2018 Jul 18. Review.
2. Langner S, Fleck S, Baldauf J et al. Diagnosis and Differential Diagnosis of Hydrocephalus in Adults. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189: 728-739; Korbecki A, Zimny A, Podgórski P, Sęsiadek M, Bladowska J. Imaging of cerebrospinal fluid flow: fundamentals, techniques, and clinical applications of phase-contrast magnetic resonance imaging. *Pol J Radiol.* 2019 May 13;84:e240-e250. doi: 10.5114/pjr.2019.86881
3. Roux A, Botella C, Still M, Zanello M, Dhermain F, Metellus P, Pallud J. Posterior Fossa Metastasis-Associated Obstructive Hydrocephalus in Adult Patients: Literature Review and Practical Considerations from the Neuro-Oncology Club of the French Society of Neurosurgery. *World Neurosurg.* 2018 Sep;117:271-279. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.084.
4. Tae-Young Jung TY, Woong-Ki Chung WK, Oh IJ. The prognostic significance of surgically treated hydrocephalus in leptomeningeal metastases. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 119 (2014) 80–83.

Box inerente al quesito N°10

Referto strutturato dell'ipertensione endocranica nel paziente oncologico

TC/RM

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:
- Sintomatologia attuale:
 - no
 - sì:
 - debolezza: si/no
 - cefalea: si/no
 - nausea: si/no
 - vomito: si/no
 - disturbi della coscienza: si/no
 - disturbi dell'andatura: si/no
 - paralisi dei nervi cranici: si/no
 - stato mentale alterato: si/no
 - deficit motori: si/no
 - disturbi visivi: si/no
 - disturbi del linguaggio: si/no

TC

REFERTO:

- Lesioni secondarie:
 - Numero:
 - Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione massima: mm
 - Caratteristiche della lesione: colliquazione, edema perifocale
 - Shift della linea mediana: si/no
 - Sovra/sottotentoriale
- Idrocefalo
 - Entità: mm
 - Trasudazione transependimale: si/no

RM**REFERTO:**

- Lesioni secondarie:

Numero:

Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto

Estensione massima: mm

Caratteristiche della lesione: colliquazione
edema perifocale

Shift della linea mediana: si/no

Sovra/sottotentoriale

- Idrocefalo: si/no

Entità: mm

trasudazione transependimale: si/no

- Emiazione cerebrale: si/no

- Sede: transfalciale, dell'uncus, tonsille cerebellari

2.4. Profilassi primaria anticomiziale in pazienti con metastasi cerebrali

L'insorgenza di crisi epilettiche è un sintomo correlato alla presenza di metastasi cerebrali, con una frequenza variabile dal 15 al 35%.¹ La maggioranza dei pazienti presenta crisi epilettiche all'esordio delle metastasi cerebrali, mentre solo una minoranza le sviluppa nel corso della malattia².

L'imaging TC ed RM consente il rilievo delle cause organiche determinanti le crisi epilettiche, identificando la presenza e la localizzazione delle lesioni secondarie, la loro estensione e le eventuali complicanze correlate quali emorragia, ischemia, effetti compressivi/infiltrativi sulle strutture anatomiche limitrofe, idrocefalo (vedi Box).

Sono pochi i dati a disposizione sul ruolo prognostico delle crisi epilettiche in pazienti con metastasi cerebrali: uno studio prospettico recentemente condotto non ha osservato differenze in termini di sopravvivenza nei 518 pazienti con metastasi cerebrali con o senza epilessia³. I tumori più frequentemente associati allo sviluppo di crisi epilettiche sono il melanoma (11-33%), e le neoplasie polmonari (12.5%). Il rischio è maggiore per le metastasi situate nelle regioni altamente epilettogene (come la corteccia motoria e il lobo temporale), per le metastasi multiple, per la presenza di cefalea o deficit cognitivi all'esordio².

Mentre l'utilizzo di terapia anticomiziale dopo l'insorgenza di crisi epilettiche è consolidato in pazienti con metastasi cerebrali, l'efficacia della profilassi primaria anticonvulsivante in questi pazienti senza precedenti crisi epilettiche e non sottoposti a chirurgia non è ancora stato chiaramente definito nella pratica clinica⁴.

Quesito clinico N°11:

P: Nei pazienti con metastasi cerebrali da tumori solidi

I: la profilassi primaria anticomiziale

C: è raccomandabile rispetto al non intervento

O: in termini di riduzione della frequenza di crisi epilettiche e tollerabilità?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche. (v. appendice 1)

Lo studio pubblicato da Goldlust et al. con disegno retrospettivo di coorte monocentrico ha esplorato l'efficacia della profilassi anticomiziale in 109 pazienti con melanoma e metastasi cerebrali trattati tra il 2006 e il 2008. L'obiettivo primario era valutare il tempo trascorso tra la diagnosi di metastasi cerebrali e il primo episodio comiziale. Nella coorte di 109 pazienti, il 44% presentava segni e/o sintomi neurologici, la quasi totalità (94%) aveva almeno una lesione che coinvolgeva la corteccia

cerebrale e il 54% aveva almeno una lesione emorragica. Un totale di 14 pazienti senza precedenti episodi comiziali ha ricevuto la profilassi (con levetiracetam, fenitoina o acido valproico) al momento della diagnosi di metastasi cerebrali. All'analisi univariata, la profilassi anticomiziale è associata ad una significativa riduzione del rischio di insorgenza di epilessia a 3 mesi (0% nei pazienti trattati vs. 17% nei pazienti non trattati): il rischio era significativamente maggiore in caso di metastasi sanguinanti o in caso di multiple lesioni secondarie sopratentoriali. Inoltre, la profilassi non aveva alcun impatto sulla prognosi a lungo termine ⁵.

Sono riportate le seguenti limitazioni: è uno studio di natura retrospettiva (e conseguente elevato rischio di *selection, detection, e performance bias*), che coinvolgeva un numero esiguo di pazienti (n=14) (elevato rischio di *imprecision*).

Lo studio pubblicato da Forsyth et al. con disegno prospettico randomizzato aveva l'obiettivo di verificare sia l'efficacia della profilassi primaria anticomiziale in pazienti con neoplasie cerebrali (sia primitive che secondarie), sia la tossicità. Su un totale di 100 pazienti arruolati (su 300 pianificati), 60 avevano metastasi cerebrali, di cui 26 trattati con profilassi anticomiziale con fenitoina o fenobarbital per 3 mesi, e 34 non avevano ricevuto trattamento. Lo studio ha osservato, a 3 mesi dopo la randomizzazione, che l'87% (95% CI 76-98%) dei pazienti trattati con profilassi e il 90% (95% CI 80-100%) dei pazienti senza profilassi non avevano sviluppato episodi comiziali, senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (HR:1.01, 95% CI 0.46-2.21).

In termini di tossicità, i più comuni correlati alla terapia antiepilettica erano nausea (9%) e rash cutaneo (7%), che hanno portato al ritiro dallo studio nel 6% dei pazienti ⁶.

Sono riportate le seguenti limitazioni: lo studio è stato interrotto precocemente, per un'eccedenza di crisi epilettiche nel braccio di controllo e per un'eccedenza del tasso di mortalità nei primi tre mesi di follow-up (circa il 30% rispetto al 15% pianificato), e la combinazione di questi due fattori era indice di una riduzione della potenza statistica dello studio (basato su un arruolamento iniziale di 300 pazienti); data la precoce interruzione per i motivi sopra citati, lo studio non è in grado di fornire una risposta all'end point primario.

Lo studio di Perry J et al pubblicato nel 2006 è una revisione sistematica in cui sono stati inclusi 7 studi (5 trial randomizzati, 1 metanalisi e 1 studio retrospettivo) che valutavano l'uso della terapia profilattica in pz adulti con tumori cerebrali primitivi o secondari e l'incidenza di crisi epilettiche. Dai 5 studi randomizzati non è emersa differenza in termini di incidenza di crisi comiziali tra i pz che avevano ricevuto tp profilattica (52 eventi su 266 pazienti) verso i pz senza tp profilattica (47 eventi su 252 pz) (RR=1.04, 95 %CI 0.7-1.54, I²=17.7%) ⁷.

Limiti delle evidenze

Sono riportate le seguenti limitazioni: gli studi randomizzati inclusi sono eterogenei sui criteri di inclusione (alcuni valutavano pazienti chirurgici, altri sia chirurgici che non, e non sono riportati i risultati separati sulle due popolazioni) e i farmaci anticonvulsivanti utilizzati. Due dei 5 studi sono stati interrotti precocemente.

Bilancio tra benefici e danni

In considerazione degli studi presi in esame, in relazione al PICO e agli outcome di beneficio e danno, emerge che il trattamento profilattico primario anticomiziale in pazienti con metastasi cerebrali non sia una metodica efficace nella riduzione della frequenza delle crisi epilettiche, rispetto al non trattamento, a fronte di possibili effetti collaterali legati alla terapia anticomiziale.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con metastasi cerebrali da tumori solidi il trattamento profilattico anticomiziale non dovrebbe essere preso in considerazione (ref. ^{5,6,7})	Condizionata a Sfavore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°11

1. Chan V, Sahgal A, Egeto P, Schweizer T, Das S. Incidence of seizure in adult patients with intracranial metastatic disease. *J Neurooncol.* 2017;131(3):619–24.
2. Rudà R, Mo F, Pellerino A. Epilepsy in brain metastasis: an emerging entity. *Curr Treat Options Neurol.* 8 febbraio 2020;22(2):6.
3. Cacho-Diaz B, San-Juan D, Salmeron K, Boyzo C, Lorenzana-Mendoza N. Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* dicembre 2018;20(12):1571–6.

-
4. *Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. Neurosurgery. 1 marzo 2019;84(3):E195–7.*
 5. *Goldlust SA, Hsu M, Lassman AB, Panageas KS, Avila EK. Seizure prophylaxis and melanoma brain metastases. J Neurooncol. maggio 2012;108(1):109–14.*
 6. *Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PMA, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol. maggio 2003;30(2):106–12.*
 7. *Perry J, Zinman L, Chambers A, Spithoff K, Lloyd N, Laperriere N, et al. The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours-a systematic review. Curr Oncol Tor Ont. dicembre 2006;13(6):222–9.*

Box inerente al quesito N°11

Referto strutturato per crisi epilettiche nel paziente oncologico

TC/RM

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:
 - Metastasi encefaliche note
 - Interessamento leptomeningeo
- Sintomatologia attuale:
 - no*
 - si*: Presenza di sindrome metabolica: si/no
 - Sindromi paraneoplastiche: si/no
 - Condizioni predisponenti a crisi epilettiche: si/no

TC/RM

REFERTO:

- Lesione primitiva:
 - Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione: mm
 - Effetti compressivi: si, no
 - infiltrativi: si, no
- Lesioni secondarie:
 - Numero:
 - Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione massima: mm
 - Effetti compressivi: si, no
 - infiltrativi: si, no
 - edema: si/no
- Emorragia
 - Sede: - intraparenchimale, subdurale, subaracnoidea, epidurale, intralesionale
 - lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione massima: mm
- Ischemia
 - lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
- Idrocefalo
 - Entità: mm
- Shift linea mediana: si/no
 - dx/sin
 - Entità: mm

2.5. Emorragia intracranica

L'emorragia cerebrale è una complicazione comune nei pazienti neoplastici che si può verificare direttamente per sanguinamento intratumorale di tumori cerebrali primitivi o secondari, per disfunzioni della coagulazione e indirettamente per effetti avversi delle terapie antineoplastiche. L'emorragia cerebrale può avvenire in qualunque distretto, anche se l'emorragia intraparenchimale è quella più comune, seguita da quella subdurale, subaracnoidea e epidurale ¹.

Nella pratica clinica il riscontro di emorragia intra-tumorale asintomatica di metastasi encefaliche alle immagini RM è abbastanza comune e di per sé non richiede un trattamento specifico. Tuttavia, non è chiaro se tali sanguinamenti asintomatici possano predisporre a emorragie più estese e se i farmaci che interferiscono con la coagulazione del sangue, come anticoagulanti o terapie anti-angiogeniche (ad esempio bevacizumab), debbano essere sospesi in tali pazienti ². L'emorragia intracranica sintomatica è una complicanza relativamente rara ma potenzialmente pericolosa per la vita in pazienti con metastasi cerebrali. Non sono disponibili dati sufficienti sull'incidenza di questa complicanza, ma sembra che il rischio sia correlato al tipo di tumore primario. È stato descritto un aumento del rischio di emorragia intracranica nei pazienti con metastasi cerebrali da melanoma, polmone e carcinoma epatocellulare ³. Da notare che il trattamento con bevacizumab ha dimostrato di non essere associato ad un aumentato rischio di emorragia intracranica in pazienti con tumore cerebrale compresi quelli con metastasi cerebrali ². Nei pazienti che presentano segni acuti di ipertensione intracranica, deve essere eseguita una TC/RM encefalo per diagnosticare o escludere il sanguinamento intracranico.

L'esame di prima istanza indicato per la diagnosi in fase di acuzie sintomatologica, è la TC cranio che consente l'identificazione delle quote ematiche, della loro sede ed estensione e delle complicanze compressive associate (shift della linea mediana). L'integrazione con mdc ev può essere utile nel delineare la causa del sanguinamento e nel successivo management. La RM ha un ruolo quale esame di secondo livello per uno studio encefalico di maggiore dettaglio, specie nella delineazione delle lesioni responsabili dell'emorragia ⁴ (vedi Box).

La terapia per l'emorragia intracranica sintomatica confermata deve essere avviata rapidamente e comprende la terapia sintomatica (analgesici, antiemetici, stabilizzazione dei segni vitali), la terapia profilattica anticonvulsivante, la terapia antiedemigena (desametasone), la correzione di qualsiasi coagulopatia identificabile (ad es. plasma congelato fresco, vitamina K, protamina o trasfusioni di piastrine, concentrati del complesso protrombinico 3 fattori/4 fattori) e intervento neurochirurgico ².

Bibliografia:

1. *Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. Curr Atheroscler Rep. 2012 Aug;14(4):373-81.*
2. *ESMO handbook of oncological emergencies, second edition, 2016*
3. *Qin K, Chen Y, Long H, Chen J, Wang D, Chen L, Liang Z. The biomarkers and potential pathogenesis of lung cancer related cerebral hemorrhage. Medicine(Baltimore). 2019 May;98(20):e15693.*
4. *Lignelli A, Khandji AG. Review of imaging techniques in the diagnosis and management of brain metastases. Neurosurg Clin N Am. 2011 Jan;22(1):15-25.*

Box inerente al capitolo Emorragia intracranica

Referto strutturato per emorragia intracranica nel paziente oncologico

TC/RM

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:

- Terapie in corso:
 - anticoagulanti
 - terapie anti-angiogeniche

TC/RM

REFERTO:

- Emorragia:
 - sede:
 - intraparenchimale, subdurale, subaracnoidea epidurale
 - lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
- Estensione: spessore mm
- Shift linea mediana: dx, sin
mm
- Lesione primitiva:
 - Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione: mm
- Lesioni secondarie:
 - Numero:
 - Sede: lobo frontale, parietale, temporale, occipitale, cervelletto
 - Estensione massima: mm
 - Effetti compressivi/infiltrativi
- Idrocefalo
 - Entità: mm

3. COMPLICANZE RENALI

3.1. Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta (IRA) è un complesso di disordini caratterizzati da una alterazione improvvisa della funzionalità renale. Pur non essendoci un consenso globale i principali criteri (KDIGO, AKIN, RIFLE) la definiscono come un incremento della creatinina sierica di 0.3mg/dl in 48h o di 1.5 volte rispetto al valore basale (presunto nei precedenti 7 giorni) o una diuresi di 0.5ml/Kg/h per 6 ore¹⁻³.

Nel paziente oncologico è stata riportata un'incidenza di IRA da 27 a 258 per 1000 persone-anno rispetto a 1 per 1000 persone-anno nella popolazione generale.

Fattori di rischio per l'insorgenza di IRA sono stati individuati in condizioni correlate alla neoplasia o al paziente stesso (Tabella 1). Una maggiore incidenza di IRA è stata riscontrata nelle neoplasie del rene (44.0%), fegato (33.0%), mieloma multiplo (31.8-26%), vescica (19%), leucemia (15.4%) e in generale nelle neoplasie allo stadio avanzato/metastatico (adjusted hazard ratios [aHR] 1.41, 95% CI 1.28-1.54); in paziente con età > 65 anni in terapia con diuretici (aHR 1.20, 95% CI 1.14-1.28), ACE-inibitori (aHR 1.30, 95% CI 1.23-1.38) e nei primi 90 giorni di terapia sistemica antitumorale (aHR 2.34, 95% CI 2.24-2.45)⁴⁻⁵.

Tabella 1: fattori di rischio di insorgenza IRA nel paziente oncologico

FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL PAZIENTE	FATTORI DI RISCHIO CORRELATI AL TUMORE
<ul style="list-style-type: none"> • Età > 65 anni • Genere femminile • Insufficienza renale cronica • Rene diabetico • Ipoperfusione renale (cirrosi epatica, insufficienza cardiaca, sindrome nefrosica, sindrome del terzo spazio) • Disidratazione (nausea, emesi, diarrea) • Agenti nefrotossici (FANS, ACE inibitori, mdc iodato, antibiotici) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsi • Nefrectomia per RCC • Neoplasie ematologiche (mieloma multiplo, infiltrazione, malattia glomerulare, trapianto midollo) • Neoplasie solide (ostruzione ureterale) • Microangiopatia trombotica • Sindrome lisi tumorale • Ipercalcemia maligna • Malattia glomerulari • Tossicità chemioterapici/target therapy

L'eziologia dell'IRA nei pazienti oncologici è frequentemente multifattoriale; include oltre alle condizioni che colpiscono la popolazione generale (pre-renali, renali intrinseche e post-renali) ⁶⁻⁸, cause specifiche: le glomerulopatie paraneoplastiche ⁹, la nefrectomia radicale, parziale o la termoablazione ¹⁰, il trapianto di progenitori emopoietici ¹¹, la nefropatia da radiazioni ¹², gli agenti citotossici ¹³ (Tabella 2).

Tabella 2: farmaci antitumorali, tipo di tossicità renale e meccanismo eziopatologico

FARMACO	NEFROTOSSICITA'	MECCANISMO D'AZIONE
Agenti alchilanti Ciclofosfamide Ifosfamide	Iponatremia-SIADH, cistite emorragica, sindrome di Fanconi, acidosi tubulare renale, diabete insipido	Effetto diretto su tubuli distali Danno sui tubuli prossimali per acroleina e cloroacetaldeide
Antibiotici Mitomicina C	Microangiopatia trombotica farmaco indotta (DITMA)	Danno endoteliale
Antimetaboliti Metotrexate Pemetrexed Gemcitabina	IRA, acidosi tubulare renale, diabete insipido, necrosi tubulare acuta, iponatremia-SIADH, DITMA	Precipitazione di metotrexate o suoi sali, riduzione GFR causa costrizione arteriole o cellule mesangiali
Talidomide e derivati	IRA, nefrite interstiziale	Nefropatia da cristalli
Alcaloidi della vinca	IRA, iponatremia-SIADH	
Derivati del platino	IRA, acidosi tubulare renale, ipomagnesemia, dispersione sali	Danno tubulare
Inibitori proteasoma	IRA, DITMA	
Farmaci antiangiogenetici	Proteinuria, ipertensione, sindrome nefrosica	Anticorpi anti-VEGF
TKI	IRA, DITMA	
Inibitori pathway EGFR	Ipomagnesemia	Danno tubulare
Inibitori BRAF	IRA, iponatremia-SIADH, nefrite interstiziale acuta, sindrome di Fanconi, acidosi tubulare renale	Danno tubulare

ALK inibitori	IRA	
Inibitori check-point Anti PD-1/PDL-1 Anti CTLA-4	IRA, acidosi tubulare renale, necrosi tubulare acuta, sindrome nefrosica	Meccanismi autoimmuni, immunità cellulo-mediata
IL-2	IRA	Sindrome da aumentata permeabilità capillare
Rituximab	IRA, alterazione elettroliti	Sindrome da lisi tumorale
IFN	Proteinuria, sindrome nefrosica, DITMA	

L'imaging ha ruolo nel definire cause organiche di insufficienza renale, relative ad infiltrazione neoplastica del rene o delle cavità escrettrici o all'interessamento infiltrativo dei vasi renali con implicazioni sul successivo management terapeutico (es. applicazione di cateteri derivativi). L'ecografia costituisce l'esame di primo approccio. Essa consente di valutare simmetria e rapporto cortico-midollare di entrambi i reni, la presenza di dilatazione delle cavità escrettrici, di falde fluide perirenali ed intraaddominali e la vascolarizzazione del parenchima renale; può inoltre guidare l'esecuzione di manovre interventistiche. L'ecografia integrata dalla somministrazione del mdc ev trova inoltre applicazione nella diagnosi e nel follow-up delle pielonefriti. L'esame TC con mdc ev ha quali vantaggi la maggiore panoramicità e la possibilità di ottenere un dettagliato studio vascolare. In caso di necessità di imaging panoramico con controindicazione assoluta all'iniezione di mdc ev, la RM costituisce una valida alternativa diagnostica alla TC nella definizione di tali parametri. Tuttavia nella necessità di uno studio vascolare è necessaria la somministrazione del mdc ev ¹⁴ (vedi Box).

La gestione dell'IRA nel paziente oncologico prevede i medesimi accorgimenti diretti alla popolazione generale, con una evidente maggiore necessità di collaborazione tra specialista oncologo, nefrologo e urologo ^{1,2}.

La presenza di tumore non dovrebbe essere un fattore di esclusione al trattamento con dialisi. Studi prospettici condotti in pazienti affetti da cancro con IRA ricoverati in Unità di Terapia Intensiva mostrano una mortalità a 6 mesi del 73%, una necessità di dialisi nel 32% dei pazienti, con una mortalità inferiore nei casi in cui l'inizio della dialisi non è stato posticipato ^{15,16}.

L'IRA nei pazienti affetti da cancro è associata ad un incremento della morbilità e mortalità: nei pazienti oncologici affetti da IRA è riportata una minore percentuale di remissioni complete (39.4%

versus 68.3%), un ricorso a terapie subottimali nel 14.6% dei casi ¹⁷, una mortalità maggiore e direttamente proporzionale allo stadio RIFLE (Risk category 49%, Injury 62.3% Failure 86.8% versus 13.6% nei pazienti affetti da cancro senza IRA) ¹⁸.

Bibliografia inerente al capitolo Insufficienza renale acuta

1. Stevens PE, Levin A; *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007. PubMed PMID: 23732715.*
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; *Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31. PubMed PMID: 17331245; PubMed Central PMCID: PMC2206446.*
3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. *Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care. 2002 Dec;8(6):509-14. Review. PubMed PMID: 12454534.*
4. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. *Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. Eur J Intern Med. 2011 Aug;22(4):399-406. doi: 10.1016/j.ejim.2011.05.005. Epub 2011 Jun 8. PubMed PMID: 21767759.*
5. Kitchlu A, McArthur E, Amir E, Booth CM, Sutradhar R, Majeed H, Nash DM, Silver SA, Garg AX, Chan CT, Kim SJ, Wald R. *Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2018 Nov 13. doi: 10.1093/jnci/djy167. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30423160.*
6. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. *Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med. 1998 Sep 28;158(17):1889-93. PubMed PMID: 9759684.*

7. Wilson FP, Berns JS. *Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1730-9. doi: 10.2215/CJN.03150312. Epub 2012 Aug 9. Review. PubMed PMID: 22879434.
8. Shekarriz B, Shekarriz H, Upadhyay J, Banerjee M, Becker H, Pontes JE, Wood DP Jr. *Outcome of palliative urinary diversion in the treatment of advanced malignancies. Cancer.* 1999 Feb 15;85(4):998-1003. PubMed PMID: 10091780.
9. Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. *Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. Crit Rev Oncol Hematol.* 2009 Apr;70(1):39-58. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.08.003. Epub 2008 Sep 14. Review. PubMed PMID: 18790651.
10. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH, Sharma R, Iyoha E, Allaf ME, Bass EB, Sozio SM. *Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jul 7;12(7):1057-1069. doi: 10.2215/CJN.11941116. Epub 2017 May 8. Review. PubMed PMID: 28483780; PubMed Central PMCID: PMC5498358.
11. Zager RA. *Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. Kidney Int.* 1994 Nov;46(5):1443-58. Review. PubMed PMID: 7853806.
12. *Cancer and the Kidney: The frontier of nephrology and oncology (2 ed.) Chapter 10: Radiation Nephropathy.* Oxford University Press. Nov 2010. Cohen EP
13. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. *Nephrotoxicity of anticancer treatment. Nephrol Dial Transplant.* 2017 Jun 1;32(6):924-936. doi: 10.1093/ndt/gfw338. Review. PubMed PMID: 28339935.
14. Khati NJ, Hill MC, Kimmel PL. *The role of ultrasound in renal insufficiency: the essentials. Ultrasound Q.* 2005 Dec;21(4):227-44. Review. PubMed PMID:16344727
15. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. *Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):4003-10. PubMed PMID: 16921054.
16. Darmon M, Thiery G, Cioldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay É. *Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? Intensive Care Med.* 2007 May;33(5):765-772. doi: 10.1007/s00134-007-0579-1. Epub 2007 Mar 7. PubMed PMID: 17342514.

-
17. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, Raffoux E, Lengline E, Chevret S, Darmon M, Azoulay E. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One*. 2013;8(2):e55870. doi: 10.1371/journal.pone.0055870. Epub 2013 Feb 14. PubMed PMID: 23457485; PubMed Central PMCID: PMC3573047.
18. Libório AB, Abreu KL, Silva GB Jr, Lima RS, Barreto AG, Barbosa OA, Daher EF. Predicting hospital mortality in critically ill cancer patients according to acute kidney injury severity. *Oncology*. 2011;80(3-4):160-6. doi: 10.1159/000329042. Epub 2011 Jun 15. PubMed PMID: 21677465.

Box inerente al capitolo Insufficienza renale acuta

**Referto strutturato per insufficienza renale acuta nel paziente oncologico
US/TC/RM**

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:
- Valore creatinina: mg/dL
- Terapie in corso:
 - Diuretici
 - ACE-inibitori
 - FANS
 - Antibiotici
 - Terapia antitumorale

US/TC/RM

REFERTO:

- Infiltrazione neoplastica:
 - renale
 - cavità escrettrici
 - arteria renale
 - vena renale
 - vena cava inferiore
- Vascolarizzazione parenchima renale dx/sin
 - omogenea
 - disomogenea [specificare]
- Adenopatie: celiache, lomboaortiche, iliaco-otturatore, inguinali [specificare]
- Falda fluida
 - perirenale dx, sin
 - intraperitoneale

4. COMPLICANZE METABOLICHE

4.1. Ipercalcemia

L'ipercalcemia nel soggetto adulto è definita da concentrazioni plasmatiche di calcio totale > 10.5 mg/dL (2.63 mmol/L) o calcio ionizzato > 5.6 mg/dL (1.4 mmol/L). Viene classificata come ipercalcemia ¹:

- lieve: calcio totale 10.5-12 mg/dL (2.63-3 mmol/L) o ionizzato 5.6-8 mg/dL (1.4-2 mmol/L);
- moderata: calcio totale 12-14 mg/dL (3-3.5 mmol/L) o ionizzato 8-10 mg/dL (2-2.5 mmol/L).
- severa (crisi ipercalcemica): calcio totale > 14 mg/dL (3.5 mmol/L) o ionizzato > 10 mg/dL (2.5 mmol/L).

L'ipercalcemia è una complicazione presente in un range variabile dal 2.8 al 30% dei pazienti affetti da tumore; ha una prevalenza annua del 1.46-2.74% e risulta essere 4 volte superiore nei pazienti con malattia allo stadio avanzato ¹. Negli USA e in Europa i tumori primitivi del polmone, della mammella e il mieloma multiplo costituiscono le neoplasie più comunemente associate ad ipercalcemia, rappresentando più del 50% dei casi; a seguire i carcinomi spinocellulari del distretto cervico-facciale, il tumore renale e ovarico. Raramente l'adenocarcinoma del colon-retto e della prostata presentano tale disturbo ². L'ipercalcemia è associata ad una prognosi peggiore: in uno studio retrospettivo condotto su 126 pazienti con ipercalcemia maligna la sopravvivenza media era di 30 giorni; la sopravvivenza non cambiava in base al farmaco ipocalcemizzante utilizzato, ma era significativamente più lunga nei pazienti sottoposti a trattamento antitumorale specifico (135 giorni $p < 0.001$) ³. L'alterazione del metabolismo del calcio alla base dell'ipercalcemia maligna può essere ricondotta a tre cause principali. Ipercalcemia umorale: è la causa più comune, correlata ad una ipersecrezione di PTH (ParaThyroid Hormon) e/o PTHrP (ParaThyroid Hormon-related Protein) che provoca un incremento del turnover osseo a favore del riassorbimento, con conseguente efflusso di calcio dal microambiente osseo; condizione tipica dei carcinomi squamocellulari del polmone, cervice, esofago e dei linfomi. Osteolisi: causa comune in neoplasie con localizzazioni ossee diffuse; in questa situazione i livelli di calcemia sono direttamente correlati al tumor burden; questo è il caso dei tumori mammari o polmonari metastatici. Aumentato assorbimento: dovuto ad un incrementata attivazione della vitamina D da parte del tumore (frequentemente linfomi di Hodgkin, linfomi non Hodgkin e mieloma multiplo) e conseguente aumento dell'assorbimento di calcio e fosfato a livello intestinale ⁴.

Gli accertamenti diagnostici includono di norma un'accurata anamnesi farmacologica, dosaggio sierico del calcio totale (corretto per albuminemia), calcio libero, albumina, fosfato, magnesio,

elettroliti, creatinina, BUN, ALP, dosaggio nelle urine delle 24h di calcio e fosfati, eventuale elettroforesi sierica e urinaria, dosaggio sierico della vitamina D, PTH, TSH, PTHrP.

Le condizioni cliniche generali e neurologiche del paziente e la velocità di incremento della calcemia possono influenzare la severità del quadro clinico, che occasionalmente potrebbe dunque essere sproporzionato ai livelli di calcio. I sintomi dell'ipercalcemia maligna sono aspecifici e potrebbero coinvolgere il sistema renale (poliuria, anuria, disidratazione), gastroenterico (polidipsia, anoressia, nausea, vomito, stipsi), nervoso centrale (astenia, confusione, delirium, depressione, atassia, psicosi, coma), cardiovascolare (ipertensione, ipotensione, bradicardia, alterazioni ECG) ⁵.

L'urgenza del trattamento dipende dai livelli di calcemia e dal quadro clinico. Pazienti con ipercalcemia severa e sintomatologia insorta acutamente necessitano di un repentino intervento; pazienti con sintomi cronici e ipercalcemia moderata richiedono attenzione ma un trattamento meno urgente; nei pazienti con ipercalcemia lieve è pratica comune prendere in considerazione un trattamento con lo scopo di ridurre il rischio di peggioramento ⁶.

- Cura della neoplasia di base: in accordo con gli obiettivi globali di cura è da considerarsi essenziale nella gestione dell'ipercalcemia maligna.
- Reidratazione: la disidratazione è un quadro frequente a causa della riduzione del GFR (effetto natriuretico degli alti livelli di calcemia e vasocostrizione renale), poliuria, riduzione dell'intake orale di liquidi, nausea ed emesi. La terapia iniziale prevede di norma infusione EV di soluzione fisiologica NaCl 0.9% 200-500ml/h fino al raggiungimento di una adeguata diuresi (>70ml/h). la normalizzazione del volume extracellulare, seppur transitoriamente, dovrebbe incrementare il GFR e l'escrezione renale di calcio ⁷.
- Diuretici dell'ansa: è una pratica comune l'aggiunta di un diuretico dell'ansa all'idratazione per aumentare l'escrezione di calcio. Una recente review sull'argomento mostra come in nove studi clinici datati (il più recente pubblicato nel 1983) l'utilizzo di furosemide ad un dosaggio medio di 1120mg/die sia stato efficace solo su 14/39 pazienti; l'effetto è stato rapido (<12h) solo in 2 casi. Ne consegue che l'utilizzo di furosemide risulta inefficace se a bassi dosaggi (20-40mg die) e richiede un monitoraggio intensivo dei disturbi elettrolitici secondari (ipernatriemia, ipofosfatemia, ipomagnesemia). Risulta dunque limitato ai pazienti che sviluppano ritenzione idrica durante l'idratazione ⁸.
- Corticosteroidi: sono efficaci nel trattamento dell'ipercalcemia associata a iperproduzione di calcitriolo, inibendo la conversione di 25-idrossivitamina D a calcitriolo (malattie linfoproliferative). L'efficacia è basata su case report, i dosaggi da utilizzare sono incerti e i

livelli di calcemia si riducono lentamente: viene suggerito un regime con idrocortisone ev 200-300mg die per 3-5 giorni; in caso di efficacia un mantenimento con prednisone 10-30mg die po⁹.

- Bifosfonati: riducono il riassorbimento osseo agendo nello spazio extracellulare (legano il calcio fosfato e stabilizzano la matrice ossea) e intracellulare (inibiscono l'attività degli osteoclasti interferendo con la cascata del mevalonato). L'efficacia di tali farmaci è influenzata dal meccanismo dell'ipercalcemia: maggiore in presenza di osteolisi, minore in pazienti con elevati livelli di PTHrP. Il pamidronato e l'acido zoledronico sono i più comunemente usati.

Quesito clinico N° 12:

P: Nei pazienti affetti da ipercalcemia di origine maligna

I: l'utilizzo dello zoledronato

C: è raccomandabile in alternativa al pamidronato,

O: con riferimento alla riduzione dei livelli di calcemia, durata della risposta, minore tossicità renale

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 2 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Major e collaboratori hanno pubblicato i risultati di due trials di confronto tra zoledronato e pamidronato nel trattamento dell'ipercalcemia maligna. Erano studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, condotti parallelamente in USA/Canada e Europa/Australia. Sono stati analizzati 275 pazienti con Ca \geq 12mg/dl, creatinina \leq 4.5mg/dl, randomizzati a ricevere una singola dose di zoledronato 4 o 8mg ev in 5 minuti oppure pamidronato 90mg ev in 2 ore associata a idratazione ev. Entrambe le dosi di zoledronato sono risultate superiori nel raggiungimento della risposta completa (Ca \leq 10.8mg/dl a 10 giorni dall'infusione): zoledronato 4mg e 8mg 88.4% (p=0.002) e 86.7% (p=0.015) vs pamidronato 90mg 69.7%. Anche la durata della risposta è stata superiore per il braccio zoledronato: zoledronato 4mg e 8mg 30 giorni (p=0.001) e 40 giorni (p=0.007) vs pamidronato 90mg 17 giorni. Eventi avversi renali di grado 3-4 sono stati riportati con più frequenza nel gruppo zoledronato: zoledronato 4mg 2.3% vs zoledronato 8mg 5.2% versus pamidronato 90mg 4%. Da rilevare come la proporzione di pazienti affetti da carcinoma mammario o patologie ematologiche fosse superiore nel gruppo zoledronato 4mg il response rate di 69.7% nel gruppo pamidronato fosse inferiore a quanto atteso e riportato da studi precedenti¹⁰.

Un ulteriore studio aperto multicentrico condotto in Giappone ha mostrato risultati sovrapponibili. Sono stati valutati 25 pazienti affetti da ipercalcemia maligna con valori di Ca ≥ 12 mg/dl e creatinina < 4.5 mg/dl (creatinina range 0.5-1.6mg/dl). La risposta completa (Ca < 10.8 mg/dkl al giorno 10) è stata raggiunta nel 84% dei pazienti, con una durata media di 22 giorni e senza osservare tossicità renale di grado 3-4 ¹¹.

Limiti delle evidenze

Gli studi pubblicati da Major e collaboratori sono gravati da allocation concealment bias per differente proporzione nell'istotipo di neoplasia tra le popolazioni in studio.

Lo studio condotto in Giappone è viziato da detection e performance bias in conseguenza del disegno in aperto, non randomizzato; va segnalata inoltre l'imprecisione delle stime di efficacia e tollerabilità, conseguente al piccolo numero di pazienti arruolati

Bilancio tra benefici e danni

Seppur con i limiti segnalati, gli studi dimostrano rispetto al pamidronato la maggiore efficacia dello zoledronato nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica, in termini di normalizzazione dei livelli di calcemia e durata della risposta.

Il tasso di eventi avversi renali di grado severo è trascurabile e sovrapponibile tra i 3 gruppi di confronto nei 2 studi randomizzati. Va tuttavia sottolineata la minore incidenza nel gruppo di trattamento con zoledronato 4mg (dose raccomandata), e il mancato aggiustamento della dose in base alla creatinina clearance stimata (pratica clinica raccomandata).

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da ipercalcemia maligna l'utilizzo di zoledronato può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (ref. ^{10,11})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°12:

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. *The diagnosis and management of hypercalcaemia*. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723. Review. PubMed PMID: 26037642
2. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, Mu G, Scott Stryker W, Liede A. *Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States*. *Cancer Med*. 2016 Aug;5(8):2091-100. doi: 10.1002/cam4.749. Epub 2016 Jun 5. PubMed PMID: 27263488; PubMed Central PMCID: PMC4899051
3. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. *Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients*. *Ann Intern Med*. 1990 Apr 1;112(7):499-504. PubMed PMID: 2138442
4. Rosner MH, Dalkin AC. *Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;7(10):1722-9. doi: 10.2215/CJN.02470312. Epub 2012 Aug 9. Review. PubMed PMID: 22879438
5. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, Mu G, Scott Stryker W, Liede A. *Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States*. *Cancer Med*. 2016 Aug;5(8):2091-100. doi: 10.1002/cam4.749. Epub 2016 Jun 5. PubMed PMID: 27263488; PubMed Central PMCID: PMC4899051 *Cancer Med* 2016
6. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. *The diagnosis and management of hypercalcaemia*. *BMJ*. 2015 Jun 2;350:h2723. doi: 10.1136/bmj.h2723. Review. PubMed PMID: 26037642
7. Sleeboom HP, Bijvoet OL, van Oosterom AT, Gleed JH, O'Riordan JL. *Comparison of intravenous (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate and volume repletion in tumour-induced hypercalcaemia*. *Lancet*. 1983 Jul 30;2(8344):239-43. PubMed PMID: 6135076
8. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. *Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice*. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 19;149(4):259-63. Review. PubMed PMID: 18711156
9. Bilezikian JP. *Management of acute hypercalcemia*. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1196-203. Review. PubMed PMID: 1532633

10. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001 Jan 15;19(2):558-67. PubMed PMID: 11208851.
11. Kawada K, Minami H, Okabe K, Watanabe T, Inoue K, Sawamura M, Yagi Y, Sasaki T, Takashima S. A multicenter and open label clinical trial of zoledronic acid 4 mg in patients with hypercalcemia of malignancy. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Jan;35(1):28-33. PubMed PMID: 15681601.
12. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2003 Oct 23;349(17):1676-9; discussion 1676-9. PubMed PMID: 14573746
13. Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, Insogna K, Gucalp R, Misiorowski W, Yu B, Ying W, Jain RK. Denosumab for patients with persistent or relapsed hypercalcemia of malignancy despite recent bisphosphonate treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Sep 18;105(18):1417-20. doi: 10.1093/jnci/djt225. Epub 2013 Aug 29. PubMed PMID: 23990665; PubMed Central PMCID: PMC3776443
14. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, Vadhan-Raj S, Spencer A, Steger G, von Moos R, Goldwasser F, Feng A, Braun A. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer.* 2015 Jul;51(11):1467-75. doi: 10.1016/j.ejca.2015.04.017. Epub 2015 May 11. PubMed PMID: 25976743

I bifosfonati per via ev sono escreti immoificati per via renale attraverso filtrazione glomerulare; in caso di alterata funzionalità renale i dosaggi dovrebbero essere aggiustati per evitare tossicità renale. Nel 2003 il sistema di farmacovigilanza del FDA ha rilevato 72 casi di IRA associati a trattamento con zoledronato, con una restitutio ad integrum solo in una piccola percentuale dei casi e necessità di dialisi nel 37.5%¹². FDA e EMA non raccomandano la somministrazione di zoledronato in casi di Creatinina Clearance stimata <30ml/min e consigliano un aggiustamento di dosi in caso di eCrCl 30-60ml/min. Viene raccomandata inoltre la determinazione della creatinina sierica prima di ogni somministrazione. Anche la somministrazione di pamidronato è controindicata in casi di eCrCl <30ml/min, mentre non è necessario aggiustamento di dose in caso di insufficienza renale lieve moderata (Tabella 1).

Tabella 1: Dosi di acido zoledronico raccomandato in base a creatinina clearance stimata

CLEARANCE CREATININA BASALE (ml/min)	DOSE ACIDO ZOLEDRONICO RAC- COMANDATA
>60	4.0 mg
50-60	3.5 mg
40-49	3.3 mg
30-39	3.0 mg

Denosumab: anticorpo monoclonale umanizzato lega RANK-Ligando inibendo la maturazione, attivazione e funzione degli osteoclasti. Hu et al. Hanno condotto uno studio di fase II, multicentrico, single-arm sull'efficacia del denosumab in pazienti affetti da ipercalcemia maligna refrattari a zoledronato (somministrato >7gg e ≤30 giorni prima). Sono stati inclusi 33 pazienti affetti da tumori solidi o ematologici che hanno ricevuto denosumab 120mg sc gg1,8,15, 28 il primo mese e successivamente gg1,28. Il trattamento è stato efficace (calcemia sierica corretta CSC ≤11.5mg/dl) al giorno 10 nel 70% dei casi (63% con CSC ≤10.8mg/dl); la durata mediana di risposta è stata 104 giorni. Sulla base di questo studio la FDA ha approvato l'utilizzo di denosumab nei pazienti con ipercalcemia maligna refrattari a trattamento con bifosfonati.¹³ Un'analisi ad hoc è stata condotta per comparare l'efficacia dello zoledronato e del denosumab nel prevenire e ritardare la comparsa di ipercalcemia maligna. Sono stati analizzati 2 studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco su denosumab (n = 1912) e zoledronato (n = 1910) in pazienti affetti da tumori solidi e mieloma multiplo. Denosumab confrontato con zoledronato ritarda in maniera significativa la comparsa di ipercalcemia (1,7% vs 2.7%; HR: 0.63; 95% CI: 0.41–0.98; p = 0.042).¹⁴

4.2. Iponatriemia e SIADH

L'iponatremia è comune nei pazienti oncologici. Si riscontra più spesso in pazienti con small cell lung cancer (SCLC), con una prevalenza stimata intorno al 15–44%, a seconda della definizione che si segue di iponatriemia ¹. La sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH), che interessa approssimativamente l'1-2% dell'intera popolazione affetta da cancro e sostiene circa un terzo dei casi di iponatriemia, è la causa principale di iponatriemia nei pazienti neoplastici ². La SIADH è causata da una secrezione ectopica di ormone antidiuretico, direttamente dalla neoplasia o può essere farmaco-indotta. Infatti, molti farmaci possono far rilasciare ADH dai nuclei ipotalamici sovraottico e paraventricolare ³.

Benchè il principale meccanismo di ritenzione renale di sodio e acqua, in particolare a livello del nefrone distale, sia ampiamente conosciuto, molti studi clinici dimostrano come l'approccio all'iponatriemia e la sua gestione risultino complessi ⁴.

Infatti, se da un lato è fondamentale avere una diagnosi ed un approccio terapeutico tempestivo per prevenire conseguenze neurologiche, dall'altro lato anche una correzione troppo rapida dell'iponatriemia può causare la nota Sindrome da Demielinizzazione Osmotica (ODS) ⁵.

Inoltre, nonostante la sua alta prevalenza nei pazienti ospedalizzati e il suo importante impatto clinico, l'iponatriemia è spesso misconosciuta e sotto-trattata o inadeguatamente trattata. Questo è dovuto principalmente all'approccio empirico nel trattamento della iponatriemia terapeutica e dell'ampia eterogeneità dei quadri clinici in cui può essere riscontrata ⁶.

Recentemente una nuova classe di farmaci denominati antagonisti del recettore della vasoressina o vaptani sono diventati disponibili per il trattamento della iponatriemia secondaria a SIADH ⁷.

Tolvaptan è l'unico, al momento, disponibile in Europa ⁸, ma non vi è un accordo tra le varie Linee Guida riguardo l'utilizzo dei vaptani nella pratica clinica. Lo scopo di questo quesito PICO è di determinare il ruolo del tolvaptan nel trattamento della iponatriemia non ipovolemica da SIADH: questo è un farmaco costoso ma ha una elevata efficacia ed un profilo di tossicità accettabile, con basso rischio di over treatment a differenza degli altri approcci più empirici comunemente utilizzati.

Quesito clinico N°13

P: In pazienti con iponatriemia non ipovolemica e SIADH in caso di fallimento/impraticabilità della restrizione idrica o del trattamento con soluzione ipertonica

I: Il trattamento con tolvaptan

C: rispetto alla restrizione idrica e alla soluzione iso/ipertonica

O: Normalizzazione della sodiemia e mantenimento della euvolemia

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1)

Burst et al. hanno pubblicato una sotto-analisi tratta dal database del “Registro Iponatriemia”, selezionando 358 pazienti neoplastici che hanno sviluppato iponatriemia euvolemica ($\text{Na}^+ < 130$ mmol/L), escludendo gli ipervolemici; di questi il 20% è stato trattato con restrizione di liquidi, 14% restrizione idrica/soluzione isotonica, 12% nessun trattamento, 8% tolvaptan, 7% con sale per os, <3% con soluzione ipertonica. La restrizione idrica, la soluzione isotonica e anche la soluzione ipertonica sono state significativamente meno efficaci rispetto a tolvaptan (con un tasso medio di variazione della natriemia rispettivamente di 0.8, 1.3 e 2.0 mEq/L/die vs quello ottenuto con tolvaptan di 3.0 mEq/L/die). Un aumento della natriemia ≥ 5 mEq/L è stato registrato nel 79% dei pazienti trattato con il farmaco. Tolvaptan, inoltre, si è dimostrato significativamente più efficace ($p < 0.01$) rispetto a tutte le altre terapie riguardo al raggiungimento di una serie di indicatori clinici e biochimici di successo e insuccesso nella correzione della sodiemia. Solo l’infusione di soluzione ipertonica nelle iponatriemie severe ($\text{Na}^+ < 120$ mEq/L) ha dimostrato un tasso medio di variazione di natriemia maggiore (8.0 vs 6.4 mEq/L/die). Il tasso di ipercorrezione dell’iposodiemia con tolvaptan è stato del 14%, ma senza casi di mielinolisi pontina associati. Non sono stati registrati eventi avversi (AE) seri con l’utilizzo dei vaptani ⁹.

Le maggiori limitazioni dello studio consistono nel disegno dello studio (osservazionale real-world, non randomizzato), nell’incertezza della diagnosi di iponatriemia SIADH-correlata, affidata esclusivamente al clinico curante, nel dato riguardante il “tipo di trattamento” che manca su una percentuale consistente della popolazione analizzata nello studio e nell’alta prevalenza di utilizzo di farmaci che potrebbero indurre iponatriemia nella popolazione in studio.

Gralla e collaboratori hanno effettuato un’analisi post-hoc di sottogruppi di pazienti dei trials SALT-1 e SALT-2 (trials multicentrici, in doppio-cieco, randomizzati), anch’essi selezionando i pazienti oncologici che avevano sviluppato iponatriemia euvolemica od ipervolemica che erano stati randomizzati a tolvaptan ($n = 12$) o placebo ($n = 16$). Dopo 4 giorni, la media dei valori di natriemia del gruppo randomizzato a tolvaptan era +5.0 mEq/L rispetto al -0.3 mEq/L dei controlli, al giorno 30 di +6.9 vs 1.0 mEq/L ($P < 0.0001$). Gli eventi avversi più frequenti riportati sono stati “fatigue”, anemia, dolore addominale, emicrania, nausea e ipokaliemia. Non si sono osservati casi di ipercorrezione della sodiemia e il profilo di tossicità del farmaco si è dimostrato favorevole ¹⁰.

Possibili limitazioni dello studio sono rappresentate dalla sua natura di analisi post-hoc (diverso disegno iniziale dei trials), dalla limitata numerosità del campione e dalla diversa percentuale di restrizione idrica nei due sottogruppi (8.3% vs 18.7%).

Il trial clinico in doppio cieco, randomizzato con placebo, pubblicato da Salahudeen et al. comprende

30 pazienti oncologici (popolazione iniziale: 48 pz.) con iponatremia non-ipovolemica (normo- e ipervolemica), di cui 17 randomizzati a tolvaptan e 13 a placebo per 14 giorni. Entrambi i gruppi hanno ricevuto, inoltre, le cure standard per il trattamento dell'iponatremia (sale per os e furosemide). Le percentuali di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint (correzione dell'iponatremia) nei due gruppi (94% vs 8%) hanno reso necessaria la sospensione dello studio per raggiunti criteri di superiorità. Gli endpoint secondari, ovvero durata del ricovero e le variazioni nel Mini-Mental State Examination score, non hanno raggiunto la significatività statistica. Non sono stati descritti casi di ipercorrezione della natremia. Gli AE registrati solo nel gruppo randomizzato a tolvaptan sono stati secchezza delle fauci (21%), sete (46%) e maggior frequenza e volume del mitto (13%). Altri AE comuni ai due gruppi di trattamento comprendevano dolore, nausea, diarrea, vomito, infezioni, ipotensione, insufficienza respiratoria e peggioramento degli edemi, senza differenze statisticamente significative tra tolvaptan e placebo. Non è stata registrata una maggior frequenza di AE seri nel gruppo trattato con tolvaptan ¹¹.

Le limitazioni di questo studio comprendono l'alto tasso di dropout nella popolazione iniziale, la bassa numerosità campionaria e lo score ECOG che risultava maggiore nella popolazione dei controlli (possibile concausa del maggiore dropout in tale gruppo).

Bilancio tra benefici e danni

Sulla base della letteratura e della potenza degli studi citati, si può concludere che tolvaptan sia dotato di una elevata efficacia nel correggere l'iponatriemia da SIADH. Le evidenze a disposizione sembrano indicare un favorevole rapporto tra benefici e danni, vista anche la sua bassa tossicità e il basso rischio di sovra trattamento.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti affetti da iponatremia non ipovolemica e SIADH l'utilizzo di tolvaptan può essere preso in considerazione in caso di fallimento o impraticabilità delle terapie di prima linea (ref. ^{9,10,11})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°13

1. *J. Castillo, M. Vincent, E. Justice, Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Oncologist 17(6), 756–765(2012)*
2. *H. Raftopoulos, Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support. Care Cancer 15(12), 1341–1347 (2007)*
3. *G. Liamis, H. Milionis, M. Elisaf, A review of drug-induced hyponatremia. Am. J. Kidney Dis. 52(1), 144–153 (2008)*
4. *Chambrey R, Trepiccion F Relative roles of principal and intercalated cells in the regulation of sodium balance and blood pressure. Curr Hypertens Rep 17(4):538 (2015)*
5. *Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. J Endocrinol Invest 39(9):991–1001 (2016)*
6. *Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. Nephrol Dial Transplant 21(1):70–76 (2006)*
7. *Rondon-Berrios H, Berl T. Vasopressin receptor antagonists: characteristics and clinical role. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 30(2):289–303 (2016)*
8. *Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. J Endocrinol Invest 39(9):991–1001(2016)*
9. *Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Rudolf D, Salahudeen A, Verbalis J, Grohé C: Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. Support Care Cancer. 2017 Jul;25(7):2275-2283. doi: 10.1007/s00520-017-3638-3.*
10. *Gralla RJ, Ahmad F, Blais JD, Chiodo J 3rd, Zhou W, Glaser LA, Czerwiec FS: Tolvaptan use in cancer patients with hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: a post hoc analysis of the SALT-1 and SALT-2 trials. Cancer Med. 2017 Apr;6(4):723-729. doi: 10.1002/cam4.805.*
11. *Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. Cancer. 2014 Mar 1;120(5):744-51. doi: 10.1002/cncr.28468.*



4.3. Sindrome da lisi tumorale

La sindrome da lisi tumorale (SLT) è una condizione potenzialmente fatale che si sviluppa in pazienti affetti da neoplasie oncologiche ed ematologiche, più frequentemente subito dopo l'inizio del trattamento¹.

I fattori di rischio sono legati principalmente alla neoplasia sottostante: una diagnosi di linfoma o leucemia linfoide, un alto indice proliferativo, un elevato carico di malattia quale l'iperleucocitosi e/o una diffusione multiorgano sono predittivi di SLT². La presenza di condizioni preesistenti quali insufficienza renale cronica, disidratazione e alterazioni metaboliche possono favorire la SLT; l'età avanzata pur non essendo un fattore di rischio può rendere più difficile la gestione delle complicanze legate alla SLT³.

La gestione della SLT richiede una costante attenzione alle condizioni cliniche dei pazienti e un monitoraggio frequente dei parametri laboratoristici: negli ultimi anni, inoltre, sono stati sviluppati alcuni score per la valutazione del rischio di SLT, quali la classificazione di Cairo e Bishop, e una classificazione del rischio in pazienti con leucemia mieloide acuta^{4,5}.

In caso di elevato rischio di SLT, è indicata una fluidoterapia endovenosa con mantenimento di una diuresi adeguata anche mediante l'uso di diuretici.

Il trattamento della SLT prevede l'uso di agenti uricosurici per ridurre i livelli ematici di acido urico. L'allopurinolo è il farmaco più comunemente utilizzato: inibendo l'enzima xantina ossidasi, previene la conversione di ipoxantina a xantina e di xantina in acido urico. È un farmaco altamente allergizzante e non riduce livelli già elevati di acido urico. Febuxostat è un inibitore della xantina ossidasi con una struttura non purinica che riduce i livelli sierici di acido urico dopo circa 2 settimane di assunzione; come allopurinolo è un farmaco altamente allergizzante. L'enzima ricombinante rasburicase converte l'acido urico in allantoina, che è 5-10 volte più solubile dell'acido urico, riducendone i livelli sierici in maniera significativa già dopo qualche ora; anche in questo caso sono state riportate reazioni allergiche gravi.

Lo scopo di questo quesito PICO è di determinare il ruolo del rasburicase nella prevenzione della SLT: questo è un farmaco costoso ma ha un effetto terapeutico molto rapido e un profilo di tossicità accettabile, se paragonato agli altri farmaci sopra menzionati.

Quesito clinico N°14

P: nei pazienti con neoplasia a rapida crescita e/o con elevato burden tumorale (ematologica o oncologica)

I: l'utilizzo del rasburicase in aggiunta alla fluidoterapia è raccomandato prima di iniziare il trattamento chemio (radio) terapeutico

C: rispetto al trattamento con allopurinolo

O: per ridurre i livelli sierici di acido urico prevenendo l'insufficienza renale e per ridurre la durata e i costi dell'ospedalizzazione

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 7 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Il lavoro pubblicato da Goldman, Blood 2001 è uno studio randomizzato comparativo volto a verificare l'entità della riduzione dei livelli sierici di acido urico dopo rasburicase endovena o allopurinolo orale somministrati all'inizio del trattamento chemioterapico in 52 pazienti pediatrici affetti da linfoma non Hodgkin stadio II-IV, leucemia linfoblastica acuta con GB >25000/mmc oppure con livelli basali di acido urico superiore a 8 mg/dl. Lo studio ha evidenziato una riduzione dei livelli sierici di acido urico più rapida e di maggiore entità in seguito alla somministrazione di rasburicase rispetto ad allopurinolo ⁶.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: non vengono riportati dati riguardo agli eventuali benefici sulla funzionalità renale, sulla necessità della dialisi e sulla compromissione metabolica eventualmente dovuti alla SLT, che sono le più frequenti cause di morbidità a lungo termine della SLT.

Il lavoro pubblicato da Cortes, JCO 2010 è uno studio multicentrico randomizzato comparativo volto a verificare l'efficacia e la sicurezza di rasburicase nel ridurre i livelli sierici di acido urico rispetto ad allopurinolo all'inizio del trattamento chemioterapico, in pazienti adulti affetti da neoplasie ematologiche e a rischio di SLT. Lo studio ha evidenziato che rasburicase riduceva più velocemente e più efficacemente i livelli sierici di acido urico nei pazienti ad alto rischio di SLT rispetto ad allopurinolo, in assenza di eventi avversi significativi ⁷.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: lo studio non è disegnato per dimostrare una effettiva riduzione dello sviluppo della SLT, sebbene l'incidenza della SLT laboratoristica fosse inferiore tra i pazienti trattati con rasburicase rispetto a quelli trattati con allopurinolo, e quindi non afferma una diretta correlazione tra riduzione dei livelli sierici di acido urico e sviluppo della SLT.

Il lavoro pubblicato da Eaddy, Am J Health-Syst Pharm 2010 è uno studio retrospettivo caso controllo di real life volto a confrontare i costi, la durata dell'ospedalizzazione e la durata dell'assistenza intensiva in 116 pazienti pediatrici affetti da neoplasie ematologiche e sottoposti a terapia uricosurica (rasburicase versus allopurinolo). Lo studio ha evidenziato una simile entità dei costi, una durata dell'ospedalizzazione inferiore ma non statisticamente significativa e una significativa riduzione del tempo di assistenza intensiva ⁸.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: sebbene caso controllo lo studio è retrospettivo e non vengono riportati dati clinici riguardanti l'eventuale somministrazione di chemioterapia, il rischio di sviluppare la SLT, i valori sierici di acido urico, la causa dell'assistenza intensivista e l'outcome dei pazienti.

Il lavoro pubblicato da Patel, Am J Health-Syst Pharm 2012 è uno studio singolo volto a confrontare il costo di una singola somministrazione endovenosa di rasburicase con quello di una somministrazione endovenosa giornaliera di allopurinolo in 27 pazienti in trattamento chemioterapico nel periodo compreso tra aprile 2008 e aprile 2010, per prevenire la SLT. I risultati dell'analisi hanno evidenziato un evidente risparmio economico nell'utilizzo di una singola somministrazione di rasburicase 3 mg⁹.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: lo studio si riferisce a un campione di pazienti scelti sulla base dell'assunzione di allopurinolo per via endovenosa, di cui non sono riportate le caratteristiche cliniche e laboratoristiche e il rischio di sviluppare una SLT. Lo studio non utilizza un approccio caso-controllo ma deriva le sue conclusioni dal costo unitario delle fiale di rasburicase paragonato a quelle di allopurinolo, senza considerare altri indicatori dei costi legati all'efficacia di un trattamento quali la lunghezza del ricovero e le altre procedure farmacologiche e non utilizzate nella prevenzione ed eventuale cura della SLT.

Il lavoro pubblicato da Cairo, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 2017 è uno studio retrospettivo multicentrico volto a confrontare il costo del trattamento della SLT con rasburicase e allopurinolo su 130 pazienti oncologici adulti e pediatrici e ricoverati tra gennaio 2005 e marzo 2009. Il lavoro ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa non solo dei livelli sierici di acido urico ma anche della lunghezza del ricovero, della permanenza in terapia intensiva e dei costi del ricovero per i pazienti trattati con rasburicase rispetto a quelli trattati con allopurinolo¹⁰.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: il lavoro è retrospettivo e prende in esame pazienti adulti e pediatrici con neoplasie solide ed ematologiche. I dati sono acquisiti dal database nazionale dei dati sanitari: le cause della permanenza in terapia intensiva e i costi successivi al periodo di ricovero non sono considerati.

Il lavoro pubblicato da Hu, J Med Econ. 2019 con disegno base-case analysis è volto a verificare l'analisi costo-efficacia di rasburicase nei confronti della terapia standard (idratazione, allopurinolo, diuretici, destrano) su un campione di pazienti pediatrici affetti da leucemia acuta linfoide e mieloide e linfoma non Hodgkin in Cina. I pazienti venivano sottoposti a profilassi della SLT con rasburicase oppure terapia standard, oppure avviati a rasburicase o terapia standard ed emodialisi se la SLT era già in atto. I risultati dell'analisi evidenziano come rasburicase sia efficace e cost-effective sia in termini di prevenzione che di trattamento della SLT¹¹.

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: i dati clinici sull'efficacia e/o fallimento della terapia standard e del rasburicase nel prevenire e/o curare la SLT sono stati estrapolati dalla letteratura (compresi opinioni di esperti) e su casistiche di pazienti non cinesi. Inoltre, l'aspettativa di vita di pazienti pediatriche affetti da neoplasia e in cui si sia sviluppata una SLT sono stati estrapolati da casistiche europee.

Il lavoro pubblicato da Martens, Leukemia Research 2020 è uno studio retrospettivo di coorte volto a verificare il miglioramento dell'insufficienza renale acuta e la riduzione dei livelli sierici di acido urico in 150 pazienti affetti da neoplasia ospedalizzati per queste condizioni e sottoposti a terapia con rasburicase (associato o meno ad allopurinolo) rispetto ad allopurinolo da solo. Lo studio ha evidenziato una significativa riduzione dei livelli sierici di acido urico, ma non del recupero della funzionalità renale, nei pazienti sottoposti a terapia con rasburicase rispetto ad allopurinolo ¹².

Sono state tuttavia rilevate le seguenti limitazioni: lo studio considera solo i pazienti con iperuricemia e insufficienza renale acuta escludendo i pazienti con SLT con funzionalità renale normale. Inoltre, dalla coorte dei pazienti trattati con rasburicase sono stati esclusi 10 pazienti con caratteristiche sfavorevoli, per mancanza di pazienti confrontabili nella coorte trattata con allopurinolo.

Bilancio tra benefici e danni

Sulla base della letteratura e della potenza degli studi citati, si può concludere che rasburicase è più efficace di allopurinolo nel ridurre i livelli sierici di acido urico, anche quando si sia già sviluppata una SLT. Alcuni studi riportano inoltre una riduzione della permanenza in terapia intensiva e meno frequentemente della durata complessiva del ricovero nei pazienti sottoposti a terapia con rasburicase, rispetto ai pazienti sottoposti a terapia con allopurinolo. Riguardo l'analisi costo-benefici, i dati raccolti sembrano indicare un vantaggio nell'utilizzo di rasburicase, anche se gli studi identificati presentano dei significativi bias.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	Rasburicase può essere preso in considerazione per prevenire la SLT nei pazienti ad alto rischio (ref. ^{6,7,8,9,10,11,12})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°14

1. Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol* 2004;17(1):50-6
2. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364(19):1844-54
3. Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(1):31-42
4. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127(1):3-11. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578-86
5. Ejaz AA, Pourafshar N, Mohandas R, et al. Uric Acid and the Prediction Models of Tumor Lysis Syndrome in AML. *PLoS One* 2015;10(3):e0119497
6. Goldman SC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*. 2001 May 15;97(10):2998-3003
7. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4207-13
8. Eaddy M, Seal B, Tangirala M, Davies EH, O'Day K. Economic comparison of rasburicase and allopurinol for treatment of tumor lysis syndrome in pediatric patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2010 Dec 15;67(24):2110-4
9. Patel S, Le A, Gascon S. Cost-effectiveness of rasburicase over i.v. allopurinol for treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Jun 15;69(12):1015-6
10. Cairo MS, Thompson S, Tangirala K, Eaddy MT. A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Mar;17(3):173-178
11. Hu S, Han Y, Zhang W, Zhang T, Yao X, Liu L. Cost-effectiveness analysis of rasburicase over standard of care for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with hematologic malignancies in China. *J Med Econ*. 2019 Apr 3:1-9

12. Martens LK, Khalighi RP, Li S et al. Comparative effectiveness of rasburicase versus allopurinol for cancer patients with renal dysfunction and hyperuricemia. *Leuk Res.* 2020 Feb; 89:106298.

5. COMPLICANZE RESPIRATORIE

5.1. Dispnea ed insufficienza respiratoria

La dispnea, ossia la “sensazione soggettiva di mancanza di fiato, fame d’aria e/o difficoltà respiratoria con fatica respiratoria o sensazione di costrizione del torace”¹, è un problema estremamente comune nei pazienti oncologici.

Nel paziente con dispnea, esame clinico ed anamnesi (tempistica di insorgenza della dispnea, condizioni esacerbanti, ed eventuali sintomi di accompagnamento) permettono generalmente di orientare il successivo iter diagnostico². Elemento essenziale è la valutazione dell’intensità della dispnea che, in considerazione anche della natura soggettiva del sintomo, può beneficiarsi dell’utilizzo di scale di autovalutazione da parte del paziente¹.

Nell’approccio diagnostico e terapeutico, le condizioni generali e la prognosi del paziente devono sempre essere attentamente valutate al fine di evitare procedure sproporzionatamente invasive o rischiose. Nel paziente terminale o con prognosi estremamente sfavorevole, una valutazione con esame obiettivo e pulso-ossimetro è spesso sufficiente. In pazienti a buona prognosi, l’utilizzo di esami diagnostici è invece spesso necessario al fine di una efficace diagnosi differenziale.

La dispnea ed insufficienza respiratoria nel paziente oncologico possono derivare da problematiche interessanti i polmoni e le vie aeree (tossicità da farmaci, infezioni polmonari, o da compressione/infiltrazione delle vie aeree), il sistema cardiovascolare (embolia polmonare, sindrome della vena cava superiore, tamponamento cardiaco, emottisi massiva) o il mediastino (perforazione esofagea, mediastini acuta, fistola esofago-tracheale). Tali complicanze possono essere dirette o indirette. L’RX del torace costituisce la prima indagine diagnostica, specialmente in caso di paziente instabile. Esso consente l’identificazione di aree di opacità del parenchima polmonare, di versamento pleurico, di estese falde di pneumotorace o pneumomediastino, di deviazioni o slargamento del mediastino. Tuttavia, quale indagine di maggiore panoramicità si fa riferimento all’esame TC con mdc ev, che consente una dettagliata valutazione sia del parenchima polmonare, identificando sede ed estensione di lesioni eteroplasiche, di addensamenti flogistici o di imbibizione edemigena interstiziale, che del mediastino, delineando i rapporti anatomici di lesioni infiltrative e soprattutto l’interessamento tracheo-bronchiale e vascolare del circolo polmonare e/o sistemico² (vedi Box).

Il trattamento etiologico verte principalmente sul trattamento delle cause identificabili e trattabili di dispnea. Particolare attenzione dovrebbe essere dedicata alla possibilità di una pneumopatia da farmaci, evento tutt’altro che infrequente nel paziente oncologico.

Tabella 1. Esempi di cause trattabili di dispnea e del loro trattamento eziologico (adattata da “Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines”) ³

Meccanismo fisiopatologico	Trattamento mirato
Versamento pleurico/ascitico/pericardico	Procedure di drenaggio
Ostruzione delle vie aeree	Trattamento locale endoscopico/chirurgico/radioterapico
Anemia	Trasfusioni, eventuale utilizzo di fattori di crescita/supplementazioni di carenze marziali o vitaminiche
Infezioni	Trattamento antibiotico, antivirale o antifungino a seconda dell'agente eziologico identificato
Linfangite carcinomatosa	Terapia corticosteroidea ad alte dosi
Polmonite da immunoterapici	Terapia corticosteroidea ed eventuali farmaci immunosoppressivi
Broncocostrizione (da varie cause)	Broncodilatatori e terapia corticosteroidea
Emoftisi	Trattamento eziologico (es. radioterapia), trattamento con antifibrinolitici ed eventuale trattamento endoscopico/embolizzazione/chirurgico
Edema polmonare	Diuretici e trattamento eziologico
Sindrome della vena cava superiore	Terapia corticosteroidea ed anticoagulante, radioterapia, eventuale posizionamento di stent
Dolore toracico alla respirazione	Ottimizzazione della terapia antalgica

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico della dispnea, le evidenze scientifiche sono limitate ^{4,5}. Il seguente quesito PICO riporta evidenze sull'utilizzo di oppioidi nel trattamento sintomatico nei pazienti oncologici con dispnea. Tuttavia, si sottolinea come, nell'ambito della gestione della dispnea nella malattia avanzata, esista un uso consolidato anche di altre classi di farmaci (quali ad esempio le benzodiazepine) per le cure palliative nell'adulto, come formalizzato anche dalla Determina AIFA n. 128843/2018 (18A07694) ⁶.

Quesito clinico N°15:

P: nei pazienti oncologici con dispnea

I: il trattamento sintomatico con oppioidi (orali o parenterali)

C: è raccomandabile rispetto alla sola terapia etiologica/osservazione

O: in termini di controllo della dispnea ed alterazione della saturazione di ossigeno emoglobinica

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Lo studio pubblicato da Bruera et al. nel 1993 ⁷ è uno studio randomizzato con crossover. I pazienti venivano infatti randomizzati a ricevere morfina sottocute ad orario fisso (dose adattata sulla base della dose già ricevuta stabilmente dai pazienti come terapia antalgica) oppure placebo nel primo giorno dello studio, e nel giorno successivo ricevevano il trattamento opposto. L'intensità della dispnea veniva valutata mediante Scala analogica visuale (VAS, da 0 a 100) a basale e dopo 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione di morfina/placebo. Lo studio ha incluso 10 pazienti con coinvolgimento polmonare da neoplasia avanzata (primitivo polmonare/metastasi polmonari/versamento pleurico/linfangite). Mentre a basale, i valori di dispnea riportati dai pazienti che ricevevano morfina a da quelli che ricevevano placebo erano simili (30 ± 23 versus 31 ± 27 , $p > 0.2$), una differenza significativa a favore di un miglior controllo della dispnea nei pazienti che ricevevano morfina è stata osservata dopo 30, 45 e 60 minuti dalla somministrazione del farmaco (19 ± 17 versus 30 ± 26 , $p < 0.02$; 14 ± 18 versus 32 ± 27 , $p < 0.01$; 16 ± 18 versus 35 ± 29 , $p < 0.01$; rispettivamente). Nessuna differenza significativa ($p > 0.2$) veniva osservata nella % Sat O₂ tra pazienti trattati con morfina e pazienti trattati con placebo in nessuno dei quattro timepoint esaminati (0, 30 minuti, 45 minuti, 60 minuti).

Lo studio pubblicato da Mazzocato et al. nel 1999 ⁸ è uno studio randomizzato in doppio cieco con crossover. I pazienti venivano infatti randomizzati a ricevere morfina sottocute ad orario fisso (5 mg in pazienti naive da oppiacei, 3.75 mg in aggiunta alla terapia già in atto in pazienti già in corso di terapia con morfina 7.5 mg ogni 4 ore) oppure placebo nel primo giorno dello studio, e nel giorno successivo ricevevano il trattamento opposto. L'intensità della dispnea veniva valutata ogni 15 minuti mediante Scala analogica visuale (VAS, da 0 a 100). Lo studio ha incluso 9 pazienti anziani (66-83 anni) con coinvolgimento polmonare da neoplasia avanzata (primitivo polmonare/metastasi polmonari). A basale, i valori di dispnea riportati dai pazienti che ricevevano morfina a da quelli che ricevevano placebo erano simili (57.8 ± 16 versus 50.6 ± 18). Dopo 45 minuti dalla somministrazione,

i pazienti che ricevevano morfina mostravano una riduzione significativamente maggiore negli score di dispnea rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo (riduzione media -25.0 ± 10 versus 0.6 ± 7.7 , $p < 0.01$). Nessuna differenza significativa veniva osservata nella variazione della % Sat O₂ -tra pazienti trattati con morfina ($0 \pm 1,5$) e pazienti trattati con placebo ($-0,8 \pm 1,3$) ($p=0.31$).

Lo studio pubblicato da Charles et al. nel 2008⁹ è uno studio randomizzato in doppio cieco con crossover. In occasione di 3 episodi di dispnea, i pazienti venivano infatti randomizzati a ricevere idromorfone nebulizzato, idromorfone per via sistemica o una soluzione salina nebulizzata (placebo). L'intensità della dispnea veniva valutata a basale e dopo 10, 20, 30 e 60 minuti mediante Scala analogica visuale (VAS, da 0 a 100). Lo studio ha incluso 25 pazienti con coinvolgimento polmonare da neoplasia avanzata (primitivo polmonare/metastasi polmonari/versamento pleurico/linfangite), di cui 20 hanno completato lo studio. A basale, non vi erano significative differenze nei valori di dispnea riportati dai pazienti ($p=0.73$). Dopo 10 minuti dalla somministrazione, veniva osservata una significativa riduzione negli score di dispnea in tutti e tre i bracci di trattamento ($p < 0.05$), senza differenze significative tra gli stessi. La % Sat O₂ osservata a basale e dopo 10 minuti dal trattamento non differiva in maniera statisticamente significativa tra i tre bracci di trattamento.

Limiti delle evidenze

La qualità dell'evidenza è bassa in quanto si tratta di evidenze basate su studi randomizzati, soggette tuttavia a problematiche per quanto riguarda:

- imprecision: tutti e 3 gli studi valutati includevano pochi pazienti (da 9 a 20)
- inconsistency (direzione degli effetti): solo 2 studi su 3 hanno evidenziato un miglior controllo della dispnea nei pazienti trattati con oppiacei rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tuttavia, bisogna evidenziare come entrambi gli studi positivi abbiano utilizzato morfina sottocute, conseguentemente si potrebbe prediligere l'utilizzo di morfina sottocute piuttosto che altri oppiacei in questo setting
- study design: gli studi discussi, con valutazione della dispnea su più timepoint, sono potenzialmente a rischio di selective outcome reporting.

Bilancio tra benefici e danni

Per quanto riguarda gli outcome di beneficio, solo 2 studi su 3 hanno evidenziato un miglior controllo della dispnea nei pazienti trattati con oppiacei rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tuttavia, bisogna evidenziare come entrambi gli studi positivi abbiano utilizzato morfina sottocute, mentre lo

studio negativo utilizzava idromorfone nebulizzato/orale/sottocute. Per quanto riguarda gli outcome di danno, nessuno dei tre studi considerati ha evidenziato un calo nella saturazione di ossigeno ematica dopo trattamento con oppiacei, dimostrando quindi una netta prevalenza degli outcome di beneficio sugli outcome di danno.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici con dispnea, il trattamento sintomatico con oppioidi (orali o parenterali) può essere preso in considerazione in aggiunta alla sola terapia etiologica (ref. 7,8,9)	Condizionata a Favore
Bassa	Nei pazienti oncologici con dispnea, il trattamento sintomatico con morfina sottocute può essere preso in considerazione in aggiunta alla sola terapia etiologica (ref. 7,8,9)	Condizionata a favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°15

1. Kloke, M. & Cherny, N. *Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann. Oncol.* **26**, v169–v173 (2015).
2. Iacobellis F, Perillo A, Iadevito I, Tanga M, Romano L, Grassi R, Nicola R, Scaglione M. *Imaging of Oncologic Emergencies*. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018 Apr;39(2):151-166)
3. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies*. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies* (2018). doi:10.1201/9780203008447
4. Ben-Aharon, I., Gafter-Gvili, A., Paul, M., Leibovici, L. & Stemmer, S. M. *Interventions for Alleviating Cancer-Related Dyspnea: A Systematic Review*. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2396–2404 (2008).
5. Barnes, H., McDonald, J., Smallwood, N. & Manser, R. *Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness*. *Cochrane Database Syst. Rev.* **3**, CD011008 (2016).
6. *Gazzetta Ufficiale n.281 3 Dicembre 2018. Determina AIFA 22 novembre 2018. Inserimento nuovo elenco per uso consolidato relativo a farmaci per le cure palliative nell'adulto istituito ai sensi dell'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21*

ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale. (Determina n. 128843/2018). (18A07694)

7. *Bruera, E., MacEachern, T., Ripamonti, C. & Hanson, J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. Ann. Intern. Med. **119**, 906–907 (1993).*
8. *Mazzocato, C., Buclin, T. & Rapin, C. H. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. Ann. Oncol. **10**, 1511–1514 (1999).*
9. *Charles, M. A., Reymond, L. & Israel, F. Relief of Incident Dyspnea in Palliative Cancer Patients: A Pilot, Randomized, Controlled Trial Comparing Nebulized Hydromorphone, Systemic Hydromorphone, and Nebulized Saline. J. Pain Symptom Manage. **36**, 29–38 (2008).*

Box inerente al quesito N°15

Referto strutturato per dispnea ed insufficienza respiratoria nel paziente oncologico

- RX/TC
- DATI ANTROPOMETRICI
 - Età
 - Peso (kg)
 - Altezza (cm)
- VALUTAZIONI PERSONALI
 - Storia oncologica:
 - Sintomatologia:
 - Tempistica di esordio:
 - Intensità: lieve, moderata, severa
 - Condizioni esacerbanti [specificare]

RX

REFERTO:

Opacità parenchimale

focale/diffusa

monolaterale: dx, sin/bilaterale

Opacità pleurogena: dx, sin

Pneumotorace

dx, sin; minimo, moderato, massivo

Pneumomediastino

Slargamento mediastinico

Deviazione mediastinica

dx, sin; minima, moderata, marcata

TC

REFERTO:

- Lesione primitiva

Sede:

- -Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

- Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

Estensione: mm

- Lesioni secondarie

Numero

Sede:

- Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

- Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

Estensione: mm

- Addensamenti parenchimali flogistici

- Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

- Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

- Edema interstiziale

- Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

– Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore
Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

- Pneumotorace: si, no; dx, sin
- Pneumomediastino: si, no
- Deviazione mediastinica: si, no; dx, sin; entità: lieve, moderata, severa
- Versamento pericardio: si/no [specificare]
- Infiltrazione mediastinica: si, no; dx, sin; entità: mm
- Adenopatie mediastiniche [specificare]
- Pervietà tracheo-bronchiale: conservata, alterata

Trachea

Bronchi

– Destra

Bronco principale

Bronco lobare superiore

Segmentario apicale, anteriore, posteriore

Bronco lobare medio: segmentario mediale, laterale

Bronco lobare inferiore

Segmentario apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

– Sinistra

Bronco principale

Bronco lobare superiore

Segmentario apicale, anteriore, posteriore

Segmentario linguale superiore, inferiore

Bronco lobare inferiore

Segmentario apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

- Ectasia arterie bronchiali: si, no; dx, sin
- Embolia polmonare: no, si [nel caso si procede alla compilazione del referto relativo]

5.2. Emottisi e singhiozzo incoercibile

Emottisi

L'emottisi, ossia l'espettorazione di sangue proveniente dai bronchi o dall'albero bronchiale ¹, può essere dovuta a danno bronchiale o polmonare da varie cause, coagulopatie (sia ereditarie che acquisite). Inoltre, sono particolarmente a rischio i pazienti in trattamento con farmaci antiangiogenici.

La gravità dipende principalmente da:

- volume di sangue perso
- velocità del sanguinamento
- riserva respiratoria del paziente

Viene generalmente definita come massiva l'espettorazione di ≥ 500 ml di sangue in 24 ore o una velocità di sanguinamento ≥ 100 ml/ora ¹. In questi casi, l'emottisi non solo genera una condizione di ipovolemia, ma impatta anche sulla funzionalità respiratoria del paziente per compromissione degli scambi respiratori nella sezione di polmone coinvolta.

L'RX del torace può mostrare opacità parenchimali più o meno omogenee, consolidazioni associate ad alterazioni parenchimali quali masse neoplastiche, lesioni cavitare, o segni da riferire alla presenza di masse mediastiniche. Nel paziente emodinamicamente stabile, la TC del torace con mdc ev costituisce l'esame di scelta per l'identificazione della fonte di sanguinamento e per la successiva pianificazione terapeutica. Alla TC con mdc ev si possono identificare aree di emorragia endoalveolare e definirne la causa studiando attentamente le strutture vascolari bronchiali e polmonari, ricercandone anomalie di decorso, calibro e pervietà; lo studio multifasico può dimostrare inoltre la presenza di sanguinamenti attivi guidando così il successivo management ² (vedi Box).

L'approccio terapeutico dipende in primo luogo dalla sua entità ³.

Nel caso di emottisi lieve-moderata, il trattamento verterà principalmente sull'identificazione e sul trattamento della causa scatenante.

L'utilizzo dell'acido tranexamico come coadiuvante del trattamento eziologico in pazienti con emottisi non massiva resta dibattuto: sebbene alcuni studi randomizzati abbiano riportato minor durata e maggiori tassi di risoluzione del sanguinamento nei pazienti trattati con acido tranexamico, tali studi erano di piccole dimensioni e non specificamente dedicati a pazienti oncologici. Il reale bilancio rischio-beneficio dell'uso di acido tranexamico resta quindi da definire ^{4,5}.

L'emottisi massiva, che costituisce solo il 5-15% dei casi, pone in pericolo di vita imminente il paziente e richiede un immediato trattamento. Terapie di supporto, quali la trasfusione di unità di

emazie concentrate e la correzione di eventuali deficit coagulativi anche mediante trasfusione di plasma o piastrine, dovrebbero essere immediatamente messe in atto e ogni sforzo dovrebbe essere fatto per cercare di individuare e trattare il sito di sanguinamento nel più breve tempo possibile.

Varie tecniche possono essere utilizzate per trattare la regione di sanguinamento ^{1,6}:

- **Broncoscopia:** permette non solo di individuare il sito di sanguinamento (in circa il 75-90% dei casi), ma anche il suo trattamento. L'endoscopista ha infatti a sua disposizione varie tecniche per ridurre il sanguinamento (instillazione topica di anticoagulante o adrenalina, laser terapia o utilizzo di coagulazione argon plasma, tamponamento endobronchiale con palloncino di Fogarty) o per preservare la funzionalità respiratoria del polmone sano (ad esempio mediante intubazione selettiva).
- **Arteriografia:** permette di localizzare e trattare il sito di sanguinamento in $\leq 85\%$ dei casi. Dopo aver individuato, mediante arteriografia con mezzo di contrasto, il sito di sanguinamento, è possibile infatti procedere alla sua embolizzazione (o all'embolizzazione di vasi prossimali).
- **Chirurgia:** generalmente riservato a pazienti con buona riserva polmonare dopo fallimento delle tecniche precedenti. Tale approccio presenta un'alta mortalità e dovrebbe essere proposto a pazienti attentamente selezionati.

Singhiozzo incoercibile

Il singhiozzo è un fenomeno piuttosto comune e che generalmente si autolimita (con una durata di alcuni minuti). Più raramente il singhiozzo può presentare una durata superiore alle 48 ore (singhiozzo cronico o persistente) o superiore al mese (singhiozzo intrattabile o incoercibile). Nella sua forma persistente ed incoercibile, il singhiozzo può avere un significativo impatto sulla qualità di vita del paziente, associandosi a disturbi del sonno, dell'alimentazione, disturbi del tono dell'umore e difficoltà nei rapporti sociali ⁷.

L'esatto meccanismo fisiopatologico che causa il singhiozzo rimane non ben chiarito. Diversi percorsi neurali confluiscono nell'arco riflesso singhiozzo e diverse cause possono agire come trigger del riflesso del singhiozzo ^{8,9}, tra cui l'utilizzo di alcuni farmaci molto utilizzati nei pazienti oncologici, quali chemioterapici (sali di platino, taxani, etoposide, gemcitabina, irinotecan, vinorelbina), benzodiazepine, steroidi, antibiotici (azitromicina) ed oppioidi.

Oltre ad attenta anamnesi ed un esame obiettivo, esami diagnostici più approfonditi possono essere utili laddove la clinica sia suggestiva e l'identificazione di una causa specifica possa permettere un trattamento mirato.

La TC con mdc ev consente di dimostrare o escludere la presenza di lesioni espansive/infiltrative che interessino in particolare le strutture mediastiniche o il diaframma.

Tuttavia, i pazienti oncologici spesso presentano plurime cause di singhiozzo, non sempre trattabili. Per tale ragione, l'indicazione ad eventuali esami diagnostici dovrebbe sempre essere proporzionata allo stato clinico del paziente ed alla sua prognosi, ed, in particolar modo nei pazienti con malattia avanzata, il trattamento dovrebbe principalmente concentrarsi sulla presa in carico sintomatica al fine di migliorare il controllo del singhiozzo e la qualità di vita ⁷.

Nel caso del singhiozzo episodico alcuni rimedi empirici possono essere utile:

- bere acqua zuccherata o acqua e limone o acqua ghiacciata
- trattenere il respiro o respirare in una busta per il tempo di 5-6 atti respiratori
- manovra di Valsalva
- tecniche di rilassamento e educazione alimentare

Nel trattamento del singhiozzo cronico o incoercibile diversi farmaci (metoclopramide sciroppo 10 ml 3 v/die, clorpromazina 25-50 mg per os 2-3 v/die, baclofen 10 mg per os 3 v/die fino ad un massimo di 50-75 mg/die) hanno dimostrato una certa efficacia. Tuttavia, nessuno di questi è specificamente approvato dalla European Medicines Agency (EMA) con questa indicazione e vi sono scarse evidenze di letteratura per poter definire delle raccomandazioni.

Per tale ragione, la scelta del farmaco deve basarsi principalmente sul contesto clinico del singolo caso, sulla causa ipotizzata, sulle condizioni generali del paziente e sui noti effetti collaterali e controindicazioni dei diversi farmaci. Ad esempio, la metoclopramide trova particolare indicazione nel singhiozzo associato a distensione gastrica.

In caso di singhiozzo intrattabile in pazienti in fase terminale con forte impatto sulla qualità di vita del paziente, una sedazione è da ascrivere tra le opzioni percorribili. ^{1,7}.

Bibliografia inerente ai capitoli Emottisi e singhiozzo incoercibile:

1. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies. 2018*

2. *Iacobellis F, Perillo A, Iadevito I, Tanga M, Romano L, Grassi R, Nicola R, Scaglione M. Imaging of Oncologic Emergencies. Semin Ultrasound CT MR. 2018 Apr;39(2):151-166.*

-
3. Earwood JS, Thompson TD: *Hemoptysis: evaluation and management. Am Fam Physician* 91:243–9, 2015
 4. Wand O, Guber E, Guber A, et al: *Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment. Chest* 154:1379–1384, 2018
 5. Prutsky G, Domecq JP, Salazar CA, et al: *Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. Cochrane Database Syst Rev* 11:CD008711, 2016
 6. Sakr L, Dutau H: *Massive Hemoptysis: An Update on the Role of Bronchoscopy in Diagnosis and Management. Respiration* 80:38–58, 2010
 7. *Valutazione e trattamento dei sintomi nel malato oncologico per una precoce integrazione delle cure oncologiche e palliative (Cure Simultanee). AIOM, 2014*
 8. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, et al: *Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. J Palliat Med* 15:1142–50, 2012
 9. Rizzo C, Vitale C, Montagnini M: *Management of Intractable Hiccups. Am J Hosp Palliat Med* 31:220–224, 2014

Box inerente al capitolo Emottisi

RX/TC

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:

VALUTAZIONE CLINICA

- Comorbidità:
 - Coagulopatia
- Terapie in corso:
 - Antiangiogenetici
- Entità della perdita ematica
 - ≥500 ml/ 24 ore
 - ≥100 ml/ora

RX

REFERTO:

- Opacità parenchimale focale/diffusa
monolaterale: dx, sin/bilaterale
- Slargamento mediastinico
- Opacità pleurogena: dx, sin

TC

REFERTO:

- Emorragia endoalveolare

-Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

-Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

- Ectasia arterie bronchiali [specificare]
- Anomalie anatomiche vascolari[specificare]
- Lesione primitiva

sede:

-Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

-Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

Estensione: mm

- Lesioni secondarie

numero:

sede:

-Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

-Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

Estensione: mm

- Infiltrazione neoplastica vascolare
- Sanguinamento attivo

si

-entità [minimo, moderato, massivo]arterioso, venoso

no

- Addensamenti parenchimali flogistici

-Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

-Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

Box inerente al capitolo singhiozzo incoercibile

TC

DATI ANTROPOMETRICI

Età

Peso (kg)

Altezza (cm)

VALUTAZIONI PERSONALI

- Storia oncologica:
- Durata
 - >48 ore
 - >1mese
- Terapie in corso:
 - chemioterapici (sali di platino, taxani, etoposide, gemcitabina, irinotecan, vinorelbina), benzodiazepine, steroidi, antibiotici (azitromicina), oppioidi

TC

REFERTO:

- Lesione primitiva
sede:
Polmone destro:
 - Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore
 - Lobo medio: segmento mediale, laterale
 - Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale
Polmone sinistro:
 - Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, linguare superiore, linguare inferiore
 - Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.
Estensione: mm
- Lesioni secondarie
numero:
sede:

Polmone destro:

Lobo superiore: segmento apicale, anteriore, posteriore

Lobo medio: segmento mediale, laterale

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale

Polmone sinistro:

Lobo superiore: segmento apico-dorsale, anteriore, lingulare superiore, lingulare inferiore

Lobo inferiore: segmento apicale, basale laterale, basale mediale, postero-basale, antero-basale.

estensione: mm

- Infiltrazione neoplastica mediastinica
- Infiltrazione diaframmatica

Si ringrazia il Dott. Mario Muto per il contributo alla stesura delle sezioni di diagnostica per immagini nei paragrafi relativi alle complicanze neurologiche.

6. EMERGENZE IMMUNO-EMATOLOGICHE

6.1. Neutropenia febbrile

Negli ultimi anni molti studi randomizzati hanno dimostrato che il trattamento ambulatoriale dei pazienti oncologici con neutropenia febbrile (NF) a basso rischio di sviluppare complicanze gravi è sicuro ed economicamente vantaggioso ¹. Ad oggi lo score più utilizzato che seleziona i pazienti che possono essere gestiti ambulatorialmente è il Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score che si è dimostrato essere più accurato della classificazione di Talcott ². Il MASCC score però non è specifico per i pazienti con tumori solidi e prevede un punteggio ≥ 21 per classificare un paziente come a basso rischio di complicanze, sulla base di parametri come l'assenza o presenza di sintomi secondari alla NF, l'assenza di ipotensione, l'assenza di BPCO, un'anamnesi negativa per pregresse infezioni fungine, l'assenza di disidratazione grave, la permanenza a domicilio del paziente durante l'episodio di NF, l'età del paziente < 60 anni. L'abilità del MASCC score di predire complicanze gravi non è ottimale, in quanto esse avvengono tra il 9 ed il 15% dei pazienti considerati a basso rischio utilizzando questo sistema.

Quesito clinico N°16

P: Nei pazienti oncologici con neutropenia febbrile clinicamente stabili

I: l'utilizzo del CISNE score per indirizzare alla gestione ambulatoriale

C: è raccomandabile nei confronti della gestione in regime di ricovero ospedaliero

O: con riferimento alla frequenza di complicanze (shock, insufficienza d'organo acuta, aritmia, sanguinamento maggiore, delirio, addome acuto, coagulazione intravascolare disseminata)

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice1).

Una recente revisione sistematica della letteratura e metanalisi pubblicata da Zheng et al. ⁸ ha valutato, su un totale di 26 studi, la capacità dei due score di predire complicanze severe in pazienti con neutropenia febbrile: le sensibilità in caso di un MASCC score < 21 , di un CISNE score ≥ 3 e di un CISNE score ≥ 1 sono state rispettivamente del 86%, 78.9% e 96.7%, mentre le specificità rispettivamente del 55.6%, 64.9% e 22.2%. La sensibilità per questo risultava essere maggiore nel CISNE score per il parametro valutato: gli autori concludevano che il CISNE score poteva essere più utile nella pratica clinica perché le conseguenze di non riconoscere una complicanza severa erano superiori rispetto a quelle causate da un ricovero non necessario.

Infine, pazienti apparentemente stabili sviluppano complicazioni gravi anche senza presentare criteri evidenti di severità all'esordio della NF. La valutazione globale di soggetti con una risposta

infiammatoria ridotta dall'immunosoppressione infatti è complessa e per questo l'utilizzo di score risulta necessario nella pratica clinica. Il CISNE score si è dimostrato efficace nell'identificare i pazienti che non necessitano di un trattamento intensivo perché a bassa probabilità di complicanze gravi con un buon rapporto rischio/beneficio.

Limiti delle evidenze

Gli studi inclusi nella metanalisi erano ad alto rischio di *selection, performance e detection bias*.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nei pazienti oncologici con diagnosi di neutropenia febbrile considerati clinicamente stabili e nella categoria a basso rischio sulla base del CISNE score, la gestione ambulatoriale può essere presa in considerazione (in alternativa al ricovero in regime ospedaliero) (ref. ^{3,4,5,6,7,8})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia:

1. Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, and Christopher R. Flowers *Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary Journal of Oncology Practice 2018 14:4, 250-255*
2. Winfried V. Kern, *Risk Assessment and Treatment of Low-Risk Patients with Febrile Neutropenia, Clinical Infectious Diseases, Volume 42, Issue 4, 15 February 2006, Pages 533–540, <https://doi.org/10.1086/499352>*
3. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ, *Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis, Critical Reviews in Oncology / Hematology (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102922>*

6.2.Shock settico

Lo shock settico è una condizione di riduzione critica della perfusione tissutale, causata da una risposta sistemica a un'infezione, che può condurre a uno stato d'insufficienza multiorgano. In pratica si parla di shock quando alla sepsi si associa pressione arteriosa media (PAM) <65mmHg, lattati sierici >2 mmol/L, oliguria (<30 ml/h) e confusione mentale. Tali alterazioni metaboliche e cellulari sono importanti al punto tale da aumentare sostanzialmente la mortalità, che arriva al 43-50%¹⁻³. Si pone diagnosi di shock settico quando si realizzano queste due condizioni: evidenza d'infezione (febbre, brividi, ipotermia, tachipnea, iperglicemia, leucocitosi o neutropenia) e segni di disfunzione d'organo (acidosi lattica, oliguria, confusione mentale, ipotensione), che persistono nonostante adeguata reintegrazione di liquidi e in assenza di altre cause di ipotensione note⁴. In ogni paziente oncologico febbrile con TC >38.3° C, soprattutto in presenza di una neutropenia con conta di neutrofili <500 µL, una valutazione iniziale deve includere esame obiettivo della cute e delle mucose, del canale alimentare, urologico, neurologico e degli accessi venosi.

A ciò vanno aggiunti esami laboratoristici e strumentali, tra cui emocromo completo con formula, esami di funzionalità renale ed epatica, assetto coagulativo, elettroliti, emogasanalisi, esame delle urine nei pazienti con sintomi urinari, RX torace e pulsossimetria nei pazienti con sintomi respiratori ed esame ecografico per una iniziale valutazione addominale. In caso di assenza di rilievi significativi agli iniziali esami di imaging, è opportuno proseguire con esame TC torace e addome con mdc ev per chiarire la sorgente di infezione. L'imaging è focalizzato a livello toracico alla ricerca di addensamenti polmonari o di segni di ascessualizzazione di lesioni eteroplasiche, pleuriti o empiema pleurico. A livello addominale è frequente il rilievo di infezioni di rene e vie urinarie (pielonefriti) o è possibile riscontrare segni di ascessualizzazione intraparenchimale in sede epato-splenica, enteriti, o flogosi dei foglietti peritoneali. Importante è inoltre lo studio vascolare in particolare alla ricerca di fenomeni trombotici endoluminali spesso associati alla presenza di cateteri a permanenza. Oltre a chiarire le cause dello shock settico, con la TC è possibile identificare dei segni specificamente correlati alla gravità della condizione quali: segni vascolari (assottigliamento del lume della vena cava inferiore, "halo sign", riduzione del calibro aortico), segni viscerali (intestino da shock, iperenhancement delle pareti della colecisti), segni parenchimali (pancreas da shock, ipoperfusione splenica, alterata perfusione epatica, alterata perfusione surrenali, alterata perfusione tiroidea) e ascite⁵.

La valutazione microbiologica deve essere eseguita con almeno 2 set di emocolture, di cui almeno una da accesso venoso periferico e una da accesso venoso centrale, se presente (idealmente è consigliato raccogliere i campioni dopo l'inizio dei brividi o della febbre e prima della somministrazione di antibiotici). Esami colturali specifici vanno valutati in base alla sintomatologia

dei pazienti, ad esempio esame colturale delle feci in caso di diarrea, delle urine in casi di sintomi urinari ⁶. Tra i biomarcatori di sepsi ci sono anche alcune proteine di fase acuta il cui ruolo è attualmente oggetto di discussione: la proteina C reattiva (PCR) e la procalcitonina (PCT) quest'ultima è spesso utilizzata nella diagnosi precoce di episodi infettivi maggiori, data la sua maggior sensibilità e specificità rispetto alla PCR ⁷. In caso di diagnosi clinicamente definita di shock settico la terapia prevede l'utilizzo di antibiotici e di farmaci necessari al mantenere la pressione sanguigna con un'adeguata perfusione d'organo. L'antibioticoterapia endovenosa dovrebbe essere intrapresa entro 6 ore dai sintomi. Quando il patogeno o la fonte d'infezione non sono noti, occorre impostare una terapia antibiotica ad ampio spettro diretta contro batteri gram positivi e negativi ⁴. È raccomandato il trattamento iniziale con piperacillina/tazobactam o meropenem o imipenem/ciclastatina. Nei pazienti neutropenici un trattamento combinato con aminoglicosidi dovrebbe essere considerato. In caso di presenza di fattori di rischio per infezioni fungine e/o di instabilità cardiopolmonare, andrebbe considerato anche il trattamento antifungino ². Pazienti con sospetta polmonite da *Pneumocystis carinii* dovrebbero ricevere trimetoprim-sulfametossazolo. Una copertura per anaerobi (metronidazolo, clindamicina e cloramfenicolo) è pratica comune in pazienti con ascessi addominali o dolore addominale acuto. In caso di sospetto d'infezione da *Pseudomonas aeruginosa* sono indicati gli aminoglicosidi (tobramicina o amikamicina) ⁴. Per garantire un'adeguata pressione di riempimento cardiaco e mantenere un'adeguata perfusione tissutale, è prassi comune l'utilizzo di soluzioni cristalloidi come la soluzione fisiologica e/o ringer lattato salvo che coesistano evidenze cliniche o strumentali d'insufficienza cardiaca. Se una PAM >65 mmHg non può essere ottenuta con queste misure in tempi ragionevoli, il trattamento con norepinefrina alla dose di 0.1-1.3 µg/kg/min è pratica comune. In caso di depressione della contrattilità miocardica correlata alla condizione di shock, è indicato il trattamento con dobutamina. Il supporto con ossigeno, ed eventualmente la ventilazione meccanica, sono pratiche di uso comune nei pazienti con sepsi. La nutrizione enterale va preferita rispetto a quella parenterale perché associata a un minor rischio d'infezione. La somministrazione di basse dosi di corticosteroidi (l'idrocortisone alla dose di 200-300 mg ev ogni 6 ore o in infusione continua tutti i giorni associato a 50 µg di fludrocortisone orale) è tra le opzioni consolidate in pazienti che nonostante adeguati trattamenti vasopressori non riescono a raggiungere una PAM soddisfacente. Infine un trattamento eparinico, preferibilmente con eparine a basso peso molecolare, è tra le opzioni consolidate per prevenire eventi tromboembolici ⁴.

Bibliografia inerente al capitolo Shock settico

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)*. JAMA 2016 Feb 23;315(8):801-10.
2. Kochanek M, Schalk E, van-Bergwelt-Baildon M et al. *Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)*. Annals of Hematology 2019, May; 98(5):1051-1069.
3. Kuo WK, Hua CC, Yu CC et al. *The cancer control status and APACHE II score are prognostic factors for critically ill patients with cancer and sepsis*. Journal of the Formosan Medical Association 2019 May 30. pii: S0929-6646(18)30596-5.
4. *Septic shock ESMO handbook of oncological emergencies*, 2016.
5. Di Serafino M, Viscardi D, Iacobellis F, Giugliano L, Barbuto L, Oliva G, Ronza R, Borzelli A, Raucci A, Pezzullo F, De Cristofaro MG, Romano L. *Computed tomography imaging of septic shock. Beyond the cause: the "CT hypoperfusion complex". A pictorial essay*. Insights Imaging. 2021 Jun 5;12(1):70. doi: 10.1186/s13244-021-01006-5
6. *NCCN guidelines version 1.2019 prevention and treatment of cancer-related- infections*.
7. Sbrana A, Torchio M, Comoli G et al. *Use of Procalcitonin in Clinical Oncology: a literature review*. New Microbiologica 2016 Jul;39(3):174-180. Epub 2016 Jun 10.

6.3.Reazione a trasfusione di emoderivati

Le patologie congenite o acquisite dei globuli rossi comprendono una estesa varietà di condizioni cliniche che spaziano dalla talassemia e anemia falciforme alle sindromi mielodisplastiche (SMD). In molti casi, questi pazienti vengono sottoposti ad emotrasfusioni frequenti, che li mettono a rischio di sviluppare alloanticorpi contro antigeni eritrocitari minori, con conseguente possibile comparsa di reazione trasfusionale emolitica ritardata e difficoltà nel reperire emocomponenti compatibili.

Quesito clinico N°17

P: nei pazienti con SMD ed elevato supporto trasfusionale

I: la compatibilità estesa agli antigeni eritrocitari minori è indicata prima di ogni emotrasfusione

C: in aggiunta alla compatibilità AB0

O: con riferimento alla prevenzione dell'alloimmunizzazione

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (v. appendice 1).

Il lavoro pubblicato da Baia è uno studio retrospettivo che confronta pazienti con neoplasia ematologica sottoposti a trasfusioni croniche dopo compatibilità AB0-D (249) oppure compatibilità estesa agli antigeni Rh e K (384). Gli autori hanno riportato una differenza statisticamente significativa di alloimmunizzazione tra i due gruppi ($p=0.0001$), con un aumento delle positività del test di Coombs indiretto nei pazienti trasfusi dopo la sola compatibilità AB0-D ¹.

Il lavoro pubblicato da Singhal è uno studio retrospettivo multicentrico che ha valutato 817 pazienti affetti da SMD a basso e alto rischio sottoposti a emotrasfusioni dopo compatibilità AB0-D, riscontrando la presenza di alloanticorpi in seguito alla diagnosi di SMD nel 12% dei casi. Inoltre, il 73% e il 50% dei pazienti sviluppavano un alloanticorpo entro le 20 unità di emazie trasfuse ed entro 6 mesi dall'inizio del supporto trasfusionale rispettivamente. Il numero di unità trasfuse, lo stato di dipendenza trasfusionale, il tipo di trattamento e l'età erano predittivi di alloimmunizzazione ²

Il lavoro pubblicato da Lin è uno studio retrospettivo monocentrico che ha valutato 173 pazienti con SMD trasfusione-dipendenti che venivano trasfusi dopo compatibilità AB0-D oppure compatibilità estesa agli antigeni Rh e K. Gli autori hanno riportato un tasso di alloimmunizzazione Rh/Kell del 22% e 8% rispettivamente ($p=0.008$) ³.

Limiti delle evidenze

La limitazione sostanziale dei lavori considerati risiede nel disegno retrospettivo, con elevato rischio di bias.

Rapporto tra benefici e danni

La trasfusione effettuata dopo test di compatibilità estesa agli antigeni eritrocitari minori può ridurre il tasso di alloimmunizzazione nei pazienti politrasfusi, seppure con un incremento del numero di prove crociate effettuate e del tempo impiegato per ottenere le unità compatibili. L'analisi costo/benefici è sicuramente complessa: l'alloimmunizzazione comporta una riduzione della resa trasfusionale con conseguente aumento del numero delle unità transfuse, mentre l'esecuzione di test di compatibilità estesa aumenta il numero di prove crociate e quindi di reagenti utilizzati.

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La determinazione di prove di compatibilità estesa agli antigeni eritrocitari minori può essere considerata nei pazienti politrasfusi per prevenire il rischio di alloimmunizzazione (ref. ^{1,2,3})	Condizionata a Favore

COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°17

1. Baia F, Correia F, Alves B, Martinez J, Koch C, Carneiro A, Araujo F. Phenotyping Rh/Kell and risk of alloimmunization in haematological patients. *Transfus Med.* 2016 Feb;26(1):34-8
2. Singhal D, Kutyna MM, Chhetri R, Wee LYA, Hague S, Nath L, Nath SV, Sinha R, Wickham N, Lewis ID, Ross DM, Bardy PG, To LB, Reynolds J, Wood EM, Roxby DJ, Hiwase DK. Red cell alloimmunization is associated with development of autoantibodies and increased red cell transfusion requirements in myelodysplastic syndrome.
3. Lin Y, Saskin A, Wells RA, Lenis M, Mamedov A, Callum J, Buckstein R. Prophylactic RhCE and Kell antigen matching: impact on alloimmunization in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *Vox Sang.* 2017 Jan;112(1):79-86

6.4.Reazioni da ipersensibilità da farmaci

L'utilizzo di farmaci è associato ad un possibile rischio di sviluppo di reazioni avverse da farmaco (adverse drug reactions - ADRs), che sono state definite dalla WHO come una risposta nociva e non intenzionale che si verifica in un soggetto in seguito all'esposizione ad un farmaco a dosi idonee ¹.

Secondo la World Allergy Organization, l'ipersensibilità da farmaco causa la comparsa di segni e sintomi dopo l'esposizione a una dose di farmaco tollerata dai soggetti normali ².

In base al meccanismo causale, le reazioni possono essere distinte in:

- Non-allergiche, in cui i meccanismi immunologici non possono essere dimostrati.
- Allergiche, mediate da reazioni immunologiche causate dall'esposizione al farmaco. Queste possono essere immediate (mediate dalle IgE) o ritardate (non mediate dalle IgE).

Le reazioni avverse da farmaci sono più frequentemente a carico della cute, e solo un terzo sono severe, tali da richiedere ospedalizzazione. Le reazioni cutanee possono variare da reazioni auto-limitanti, a reazioni moderate, fino a severe reazioni cutanee avverse ritardate (SCARs), potenzialmente letali. Le manifestazioni possono variare dall'esantema pustoloso acuto generalizzato (AGEP) alla reazione con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, conosciuta anche come sindrome da ipersensibilità da farmaco DIHS), fino al severo spettro di sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (SJS/TEN), che è la forma più severa, con una mortalità del 34% a 1 anno.

La DRESS/DIHS è una reazione rara e severa ai farmaci che si manifesta con febbre, reazioni cutanee e linfadenopatie, con coinvolgimento viscerale (rene, fegato, polmone e cuore). L'esordio avviene solitamente 2-8 settimane dopo l'inizio della terapia con il farmaco causativo, con un decorso clinico remittente nonostante la sospensione della terapia.

Le DRESS sono tutte reazioni ritardate di tipo IV, innescate da una risposta immune farmaco-specifica e mediata da diverse sottopopolazioni di linfociti T.

In alcuni casi può essere associata alla riattivazione di infezioni virali latenti (HHV6, CMV, EBV), accompagnata da positività degli esami sierologici e/o della viremia.

L'andamento è caratterizzato da remissioni prolungate alternate a recidive, spesso associata ad attivazione virale e occasionalmente anche all'introduzione di un nuovo trattamento ³.

Per la diagnosi devono essere riscontrati almeno 3 dei seguenti criteri:

- Febbre ($T > 38^{\circ}\text{C}$)
- Reazioni cutanee
- Coinvolgimento di almeno un viscere

- Linfadenomegalie in almeno due siti
- Anomalie dell'emocromo (eosinofilia, leucocitosi, piastrinopenia, anemia)
- Alterazioni della funzionalità epatica, renale, rialzo di CPK
- Alterazioni dell'ECG, ecocardiogramma, RX torace o analisi delle urine per valutare il possibile coinvolgimento viscerale

Solitamente l'esordio avviene con febbre, seguita da lesioni cutanee (eruzione maculopapulare, dermatite esfoliativa, eritroderma, lesioni purpuriche e follicolari) e alterazioni delle mucose.

La linfadenopatia è un segno clinico frequente, che generalmente si associa a coinvolgimento viscerale diffuso multiorgano epatico, renale, gastrointestinale, polmonare, cardiaco, e del sistema nervoso centrale.

Il precoce riconoscimento dei sintomi è fondamentale. L'immediata sospensione del farmaco causale è la prima misura adottata. Per le reazioni cutanee vengono impiegati corticosteroidi topici, antistaminici ed emollienti.

Nonostante l'assenza di dati di studi clinici a supporto, il trattamento con corticosteroidi è utilizzato nella pratica clinica.

In caso di peggioramento dei sintomi, vengono solitamente attuate le seguenti strategie: somministrazione endovena dei corticosteroidi, plasma exchange, Rituximab. Se vi è evidenza di riattivazione dell'HHV6, viene valutata l'indicazione ad avvio di trattamento con valganciclovir⁴.

Bibliografia inerente al capitolo Reazioni da ipersensibilità da farmaci

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255–9
2. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:309–316.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(5):832–6
4. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M et al. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Aug;34(3):473-87.

-
5. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies 2016.*
 6. *Demoly P, Hillaire-Buys D. Classification and epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Immunol Allergy Clin North Am 2004; 24:345–356.*

6.5.Reazioni da infusione di farmaci

Le reazioni da infusione di farmaci (hypersensitivity reactions - HRS) sono definite come reazioni impreviste, i cui segni e sintomi non possono essere spiegati dalle tossicità previste dall'uso di tali farmaci.

Le HRS acute possono essere più frequentemente causate da sali di platino, taxani, procarbазina, asparaginasi ed etoposide.

I sali di platino sono gli agenti che più frequentemente possono causare reazioni acute con esposizione prolungata, e nel 5% dei casi la reazione avviene durante il secondo ciclo.

Come singolo agente, l'anticorpo monoclonale rituximab causa la maggioranza delle HRS (27%), seguito dal paclitaxel (10%). Circa la metà di tutte le HSR sono causate da anticorpi monoclonali, e nel 54% dei casi da rituximab.

I sintomi delle reazioni acute sono immediati, entro pochi minuti dall'infusione, mentre le reazioni moderate occorrono solitamente ore o giorni dopo dall'infusione. In più della metà dei casi i pazienti presentano i seguenti sintomi: dolore toracico, dispnea ed esantema per i taxani, dispnea ed esantema per i sali di platino, brividi e rigidità per gli anticorpi monoclonali.

- Sali di platino
 - Oxaliplatino: rischio aumenta con l'aumentare della dose cumulativa (> 5 cicli). Se la terapia con oxaliplatino è considerata fondamentale per un paziente con una pregressa reazione severa, i protocolli di desensibilizzazione dovrebbero essere adottati.
 - Cisplatino: la reazione si presenta nella maggioranza dei casi entro pochi minuti dall'inizio dell'infusione
 - Carboplatino: occorre dopo l'inizio dell'infusione, con sintomi generalmente moderati-severi. In pazienti con pregressa HSR dopo esposizione a carboplatino e un test cutaneo positivo, devono essere sottoposti a desensibilizzazione se necessario procedere con il trattamento.
- Taxani: sia per il paclitaxel che per il docetaxel le reazioni sono principalmente correlate ai solventi presenti nelle preparazioni farmaceutiche. Le HSR sono dipendenti dalla dose e dalla velocità di infusione e avvengono fino al 30% dei casi, e si riducono fino al 4% con l'utilizzo della premedicazione con steroidi e antistaminici.
- Le HSR associate ad anticorpi monoclonali avvengono solitamente durante la prima somministrazione, con un meccanismo citochino-mediato, ed i sintomi sembrano diminuire alle dosi successive. I segni causati dal rilascio di citochine possono essere mitigati con l'immediata cessazione dell'infusione, la somministrazione di H1/H2 inibitori e il rallentamento della velocità

di infusione. Rituximab e Trastuzumab sono gli anticorpi monoclonali più frequentemente associati a rilascio di citochine (77% e 40% alla prima somministrazione, rispettivamente), ma raramente portano alla discontinuazione del trattamento. La maggior parte degli anticorpi monoclonali, esclusi Bevacizumab e Panitumumab, richiedono premedicazione con paracetamolo e antistaminico.

La prevenzione delle HSR acute si attua tramite la somministrazione di premedicazione precedente all'infusione.

All'occorrenza dei sintomi di HSR vengono adottate le seguenti misure: interruzione immediata dell'infusione, sostenimento del circolo con idratazione endovenosa, monitoraggio dei parametri vitali e somministrazione antistaminici (in particolare per prurito, angioedema e orticaria). Una volta che i sintomi sono completamente risolti, viene valutata la ripresa dell'infusione al 50% della velocità di infusione ¹. L'adrenalina (1 mg in 1 ml) viene somministrata in caso di reazione anafilattica. I corticosteroidi hanno invece un'azione ritardata, e vengono utilizzati per ridurre la durata della reazione.

La premedicazione con corticosteroidi e antistaminici e l'infusione a velocità ridotta sono strategie utili per permettere le successive somministrazioni. Nei pazienti con anamnesi di HSR vengono anche effettuati dei protocolli di desensibilizzazione, basati sulla graduale reintroduzione di piccole dosi di farmaco fino alla somministrazione della dose completa ².

Bibliografia inerente al capitolo Reazioni da infusione di farmaci

1. *Breslin S. Cytokine-release syndrome: overview and nursing implications. Clin J Oncol Nurs. 2007 Feb;11(1 Suppl):37–42.*
2. *ESMO Handbook of Oncological Emergencies 2016. :303.*
3. *Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 10:313–319.*
4. *Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of transfusion. Cancer Control 2015; 22:16–25.*
5. *Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Saif MW. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. Met Based Drugs. 2010;2010:207084.*

6.6. Coagulazione intravascolare disseminata

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una condizione clinica secondaria a un trigger di tipo infiammatorio/infettivo o frequentemente neoplastico, il quale attiva in maniera afinalistica e incontrollata la cascata coagulativa portando alla formazione di trombi intravasali, ad un aumento dell'attività fibrinolitica e al rapido consumo dei fattori coagulativi. Lo sviluppo di una CID nei pazienti affetti da neoplasia può essere difficile da riconoscere dal punto di vista laboratoristico, in quanto sono di frequente riscontro in questi pazienti l'aumento dei prodotti di degradazione della fibrina (D-dimero) e la piastrinopenia indotti dal trattamento. L'alterazione delle comuni prove emocoagulative, inoltre, si manifesta negli stadi finali della CID, spesso in associazione ad una spiccata sintomatologia emorragica e al danno d'organo. Dal punto di vista laboratoristico, gli esami diagnostici più utili sono la determinazione dei prodotti di degradazione della fibrina, del fibrinogeno/fibrina e il dosaggio dell'antitrombina. In particolare, i primi due test associano buoni valori di sensibilità e specificità, soprattutto se combinati; il dosaggio dell'antitrombina invece è più utile nella valutazione della gravità della CID e della prognosi¹. In un lavoro del 2001, è stata riportata un'incidenza di CID in pazienti neoplastici pari al 6.8%: all'analisi multivariata, nessuno dei parametri emocoagulativi è stato significativamente associato allo sviluppo della CID².

Il ruolo dell'imaging nella CID, prevalentemente con TC con mdc ev, consiste nella ricerca delle cause organiche associate e nella ricerca, identificazione e caratterizzazione di fonti di sanguinamento attivo.

Quesito clinico N°18

P: nei pazienti con neoplasie ad alto rischio di CID

I: la ricerca di schistociti su sangue periferico è suscettibile di impiego nel sospetto di CID

C: rispetto alla non effettuazione di tale procedura

O: con riferimento alla diagnosi precoce della CID

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 1 voce bibliografica (v. appendice 1)

Il lavoro pubblicato da Lesesve è uno studio multicentrico retrospettivo caso-controllo in cui vengono valutati la presenza di schistociti e di altre anomalie eritrocitarie allo striscio di sangue periferico di 35 pazienti affetti da CID e ricoverati prevalentemente in terapia intensiva. Gli autori riportavano che gli schistociti sono frequentemente riscontrati in pazienti affetti da CID, ma con una percentuale solitamente inferiore all'1% e quindi sostanzialmente sovrapponibile alla popolazione di controllo (volontari sani appaiati per sesso ed età)³.

Limiti delle evidenze

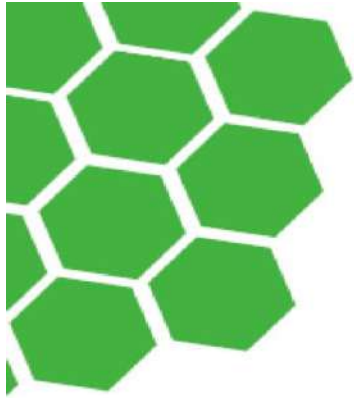
La limitazione maggiore di tale studio risiede nella natura retrospettiva della casistica (*selection, detection e performance bias*).

Qualità Globale delle Prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto Bassa	La ricerca di schistociti su sangue periferico nei pazienti affetti da neoplasia in cui si sospetti una CID non dovrebbe essere presa in considerazione nell'iter diagnostico in questo setting (ref. ³)	Condizionata a Sfavore

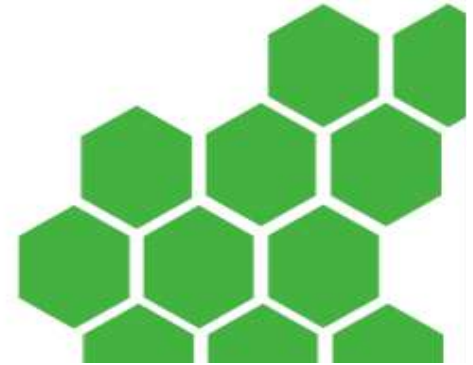
COI: i Membri del Panel non dichiarano conflitti di interesse in atto per il presente quesito

Bibliografia inerente al quesito N°18

1. Yu M, Nardella A, Pechet L. Screening tests of disseminated intravascular coagulation: Guidelines for rapid and specific laboratory diagnosis. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1777-80
2. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP, Hanrahan LR, Sigounas G. Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: clinical and pathologic study. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):828-33.
3. Lesesve JF, Martin M, Banasiak C, André-Kerneis E, Bardet V, Lusina D, Kharbach A, Geneviève F, Lecompte T. Schistocytes in disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014 Aug;36(4):439-43.



Appendice 1: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Quesito clinico n°1

La ricerca bibliografica (Pubmed) (("pericardial effusion" or "cardiac tamponade") AND (cancer OR malignancy OR neoplasia OR carcinoma) AND ("intrapericardial" OR "intrapericardiac") AND ("1989/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/01"[Date - Publication])) ha condotto a 220 voci bibliografiche.

Sono stati inoltre aggiunti 3 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica

Sono stati successivamente eliminati manualmente i lavori non in lingua inglese

Quesito clinico n°2

La ricerca bibliografica (Pubmed) (((hypertension) AND (cancer OR carcinoma OR solid tumor)) AND ("angiotensin converting enzyme inhibitor" OR "angiotensin receptor blocker" OR "ACE inhibitor" OR "ARB" OR "renin-angiotensin-aldosterone system" OR RAAS))) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/01"[Date - Publication])) ha condotto a 590 voci bibliografiche.

E' stato inoltre aggiunto 1 lavoro pubblicato in estenso, non riscontrato tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuto necessario per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica

Sono stati successivamente eliminati manualmente i lavori non in lingua inglese

Quesito clinico n°3

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): ("superior vena cava AND (syndrome OR obstruct*) AND stent*) AND ((1997/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/01"[Date - Publication] AND (english[Filter]))) ha condotto a 535 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°4

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): ("catheter related thromb* AND vena vena cava filter" AND ((1999/01/01"[Date - Publication] : "2019/04/01"[Date - Publication] AND (english[Filter]))) ha condotto a 90 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°5

La ricerca bibliografica (Medline + Pubmed): (("antineoplastic agents"[Pharmacological Action] OR "antineoplastic agents"[MeSH Terms] OR ("antineoplastic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antineoplastic agents"[All Fields]) AND ("extravasal"[All Fields] OR "extravasate"[All Fields] OR "extravasated"[All Fields] OR "extravasates"[All Fields] OR "extravasating"[All Fields] OR "extravasation"[All Fields] OR "extravasations"[All Fields] OR "extravasation"[All Fields]) AND ("dexrazoxane"[MeSH Terms] OR "dexrazoxane"[All Fields])) AND ((2000/1/1:2021/3/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 51 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°6

La ricerca bibliografica (Medline + Pubmed): ('Metastatic Epidural Spinal Cord Compression' OR 'Metastatic Spinal Cord Compression' AND 'Surgery' AND 'Timing') AND ((2005/1/1:2020/09/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 447 voci bibliografiche

Quesito clinico n°7

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): ('spinal cord compression'/exp OR 'spinal cord compression') AND ('metastasis'/exp OR metastasis) AND ('surgery'/exp OR surgery) AND ('radiotherapy'/exp OR radiotherapy) AND [2005-2020]/py AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 1601 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°8

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): ("leptomeningeal carcinomatosis OR leptomeningeal metastasis AND (intrathecal chemotherapy OR intraventricular chemotherapy)"; "carcinomatous meningitis AND intratechal drug administration" AND ((1974/1/1:2020/06/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha portato alla selezione di 491 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°9

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): ('carcinomatous meningitis'/exp OR 'carcinomatous meningitis' OR 'leptomeningeal metastasis'/exp OR 'leptomeningeal metastasis') AND ('chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND ('radiotherapy'/exp OR radiotherapy)" AND ((1974/1/1:2020/06/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha portato alla selezione di 1183 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°10

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): (Intracranial (pressure OR hypertension) AND metastasis AND shunt"; "Hydrocephalus AND metastasis AND shunt") AND ((1971/1/1:2020/07/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha portato alla selezione di 478 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°11

La ricerca bibliografica (Pubmed + Embase): (brain metastasis OR brain metastases OR central nervous system metastasis OR central nervous system metastases OR metastatic brain cancer OR metastatic cancer brain OR cerebral metastasis OR cerebral metastases) AND (anticonvulsant prophylaxis OR seizure prophylaxis OR antiepileptic drug prophylaxis OR anti-epileptic drug prophylaxis OR anti-convulsant prophylaxis OR prophylactic anticonvulsants OR prophylactic anti-epileptic drug) AND ((1980/1/1:2020/07/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha portato alla selezione di 239 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°12

La ricerca bibliografica (Medline + Pubmed): (("hypercalcaemia"[All Fields] OR "hypercalce-mia"[MeSH Terms] OR "hypercalcemia"[All Fields] OR "hypercalcemias"[All Fields]) AND ("zoledronic acid"[MeSH Terms] OR ("zoledronic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "zoledronic acid"[All Fields]) AND ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields])) AND ((1996/9/1:2021/4/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 196 voci.

Quesito clinico n°13

La ricerca bibliografica (Pubmed): ((hyponatremia) OR (hyponatraemia) NOT ("hypovolemic hyponatremia")) AND (tolvaptan) AND ((neoplasms) OR (cancer) OR (tumors) OR (oncology)) AND ((2000/1/1:2021/07/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 35 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°14

La ricerca bibliografica (Pubmed): (“tumor lysis syndrome and rasburicase“ AND ((2000/5/1:2019/05/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 275 voci bibliografiche.

Quesito clinico n°15

La ricerca bibliografica (Pubmed) (((cancer OR carcinoma OR "solid tumor" OR "solid tumour") AND (dyspnea OR breathless OR dyspnoea)) AND (opioid OR opioids OR morphine OR fentanyl OR hydromorphone OR oxycodone OR pentazocine OR methadone OR opioid* OR opiate* OR codeine OR dextromoramide OR OTFC OR diamorphine OR dihydrocodeine OR pethidine OR tramadol OR buprenorphine)) AND (("2010/01/01"[Date - Publication] : "2020/06/01"[Date - Publication])) ha condotto alla selezione di 186 voci bibliografiche.

Sono stati inoltre aggiunti 3 lavori pubblicati in estenso, non riscontrati tra i risultati della strategia di ricerca ma ritenuti necessari per rispondere al quesito e formulare la raccomandazione clinica

Sono stati successivamente eliminati manualmente i lavori non in lingua inglese.

Quesito clinico n°16

La ricerca bibliografica (Embase + Pubmed): (“febrile neutropenia”) AND (cancer OR malignancy OR neoplasia OR carcinoma)) AND (complication OR complications)) AND ((1999/1/1:2020/06/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 2101 voci bibliografiche.

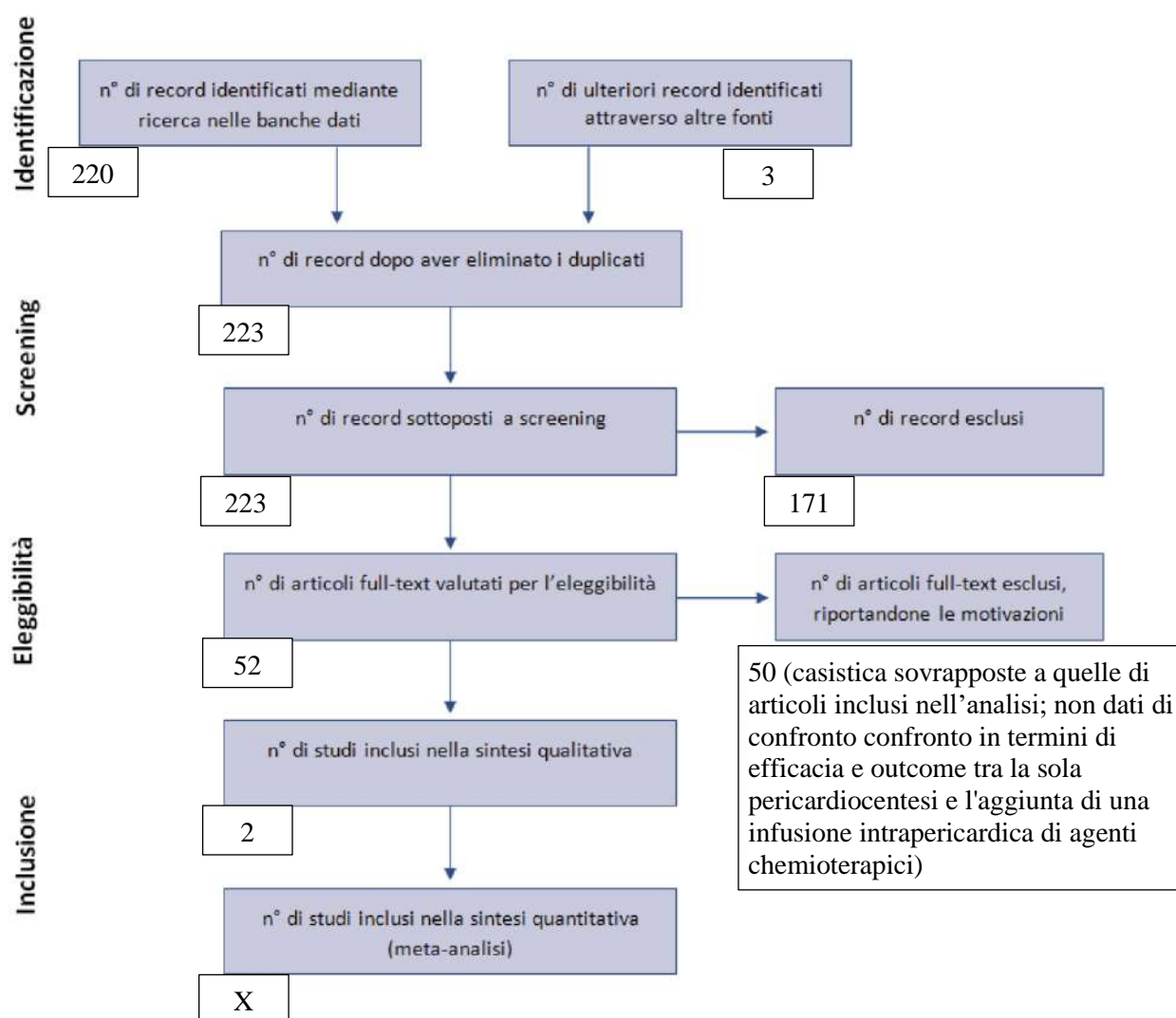
Quesito clinico n°17

La ricerca bibliografica (Pubmed): (“extended matching transfusion and myelodysplastic syndrome”) AND ((2015/1/1:2019/01/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 36 voci bibliografiche.

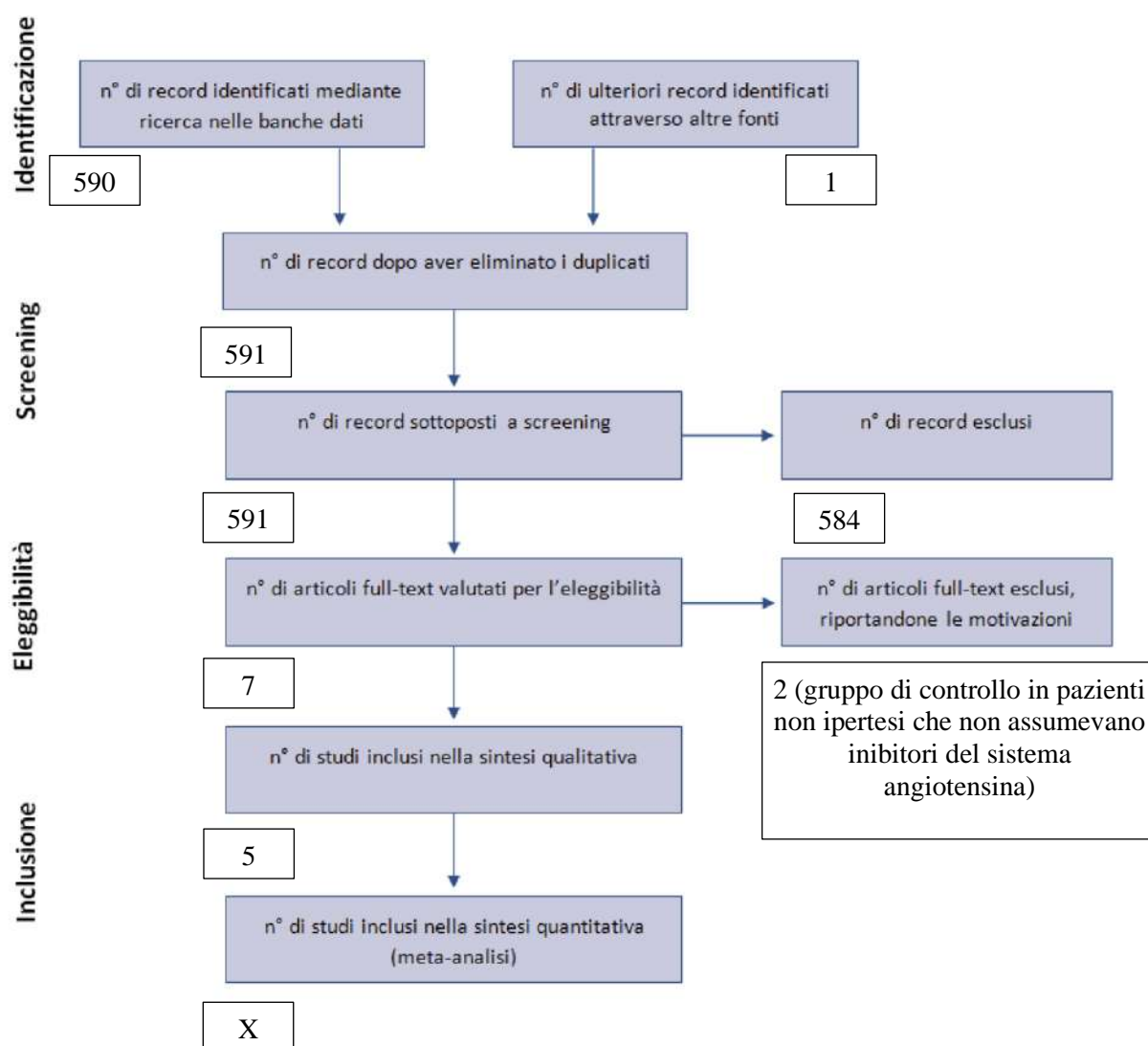
Quesito clinico n°18

La ricerca bibliografica (Pubmed): “schistocytes and disseminate intravascular coagulation” AND ((1976/1/1:2020/01/1[pdat]) AND (english[Filter])) ha condotto alla selezione di 36 voci bibliografiche.

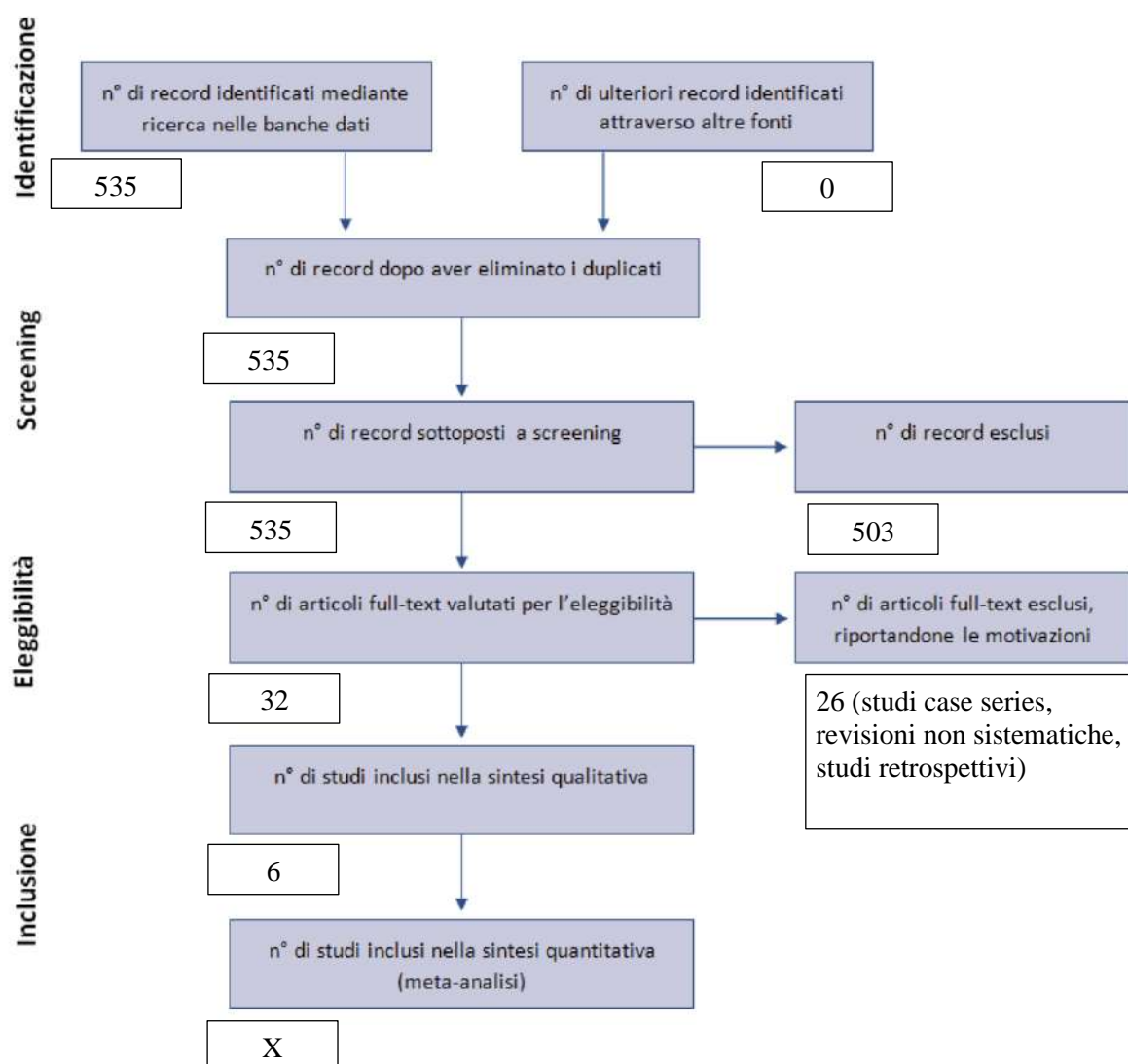
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM TAMPONAMENTO CARDIACO



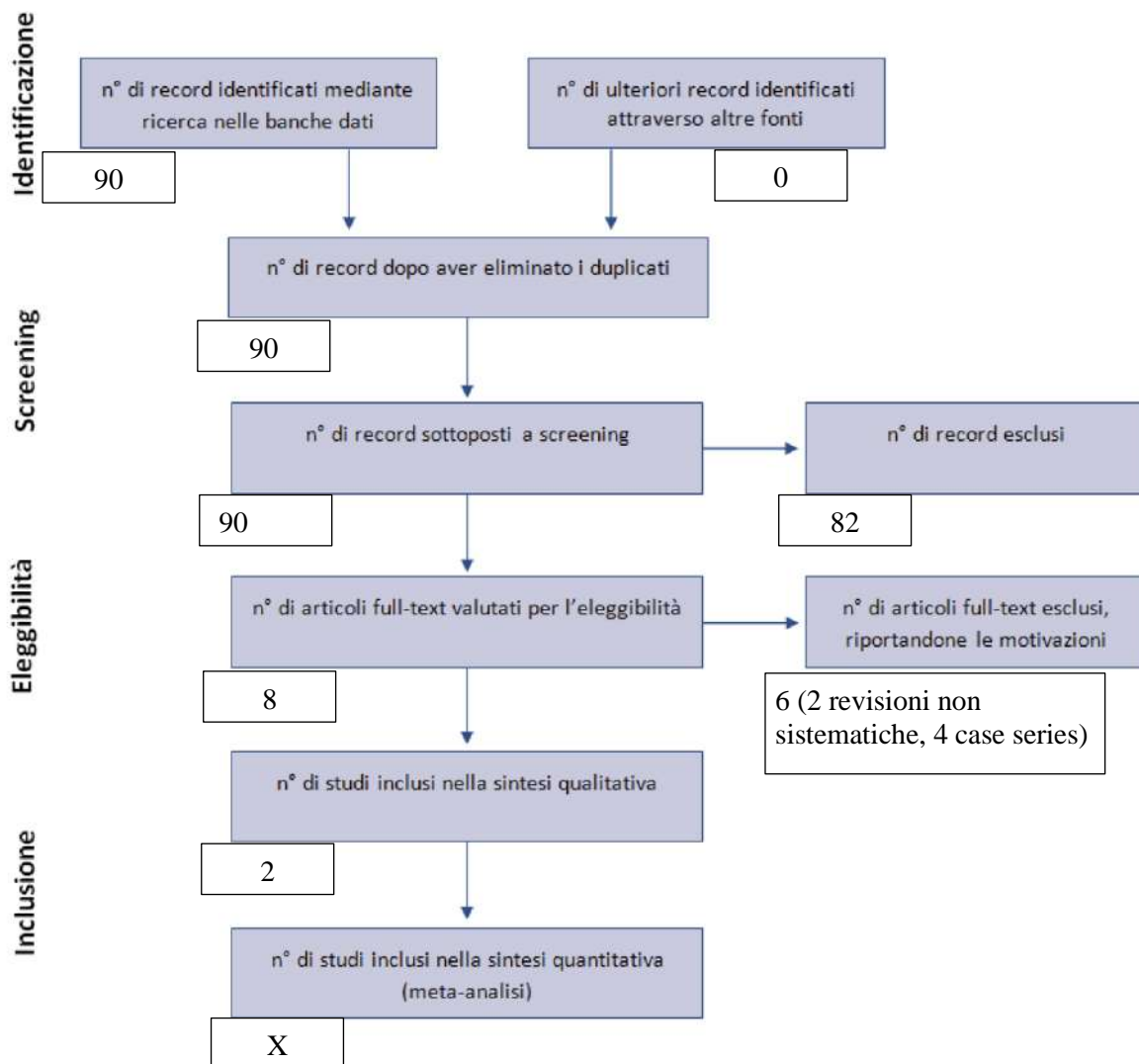
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM CRISI IPERTENSIVA



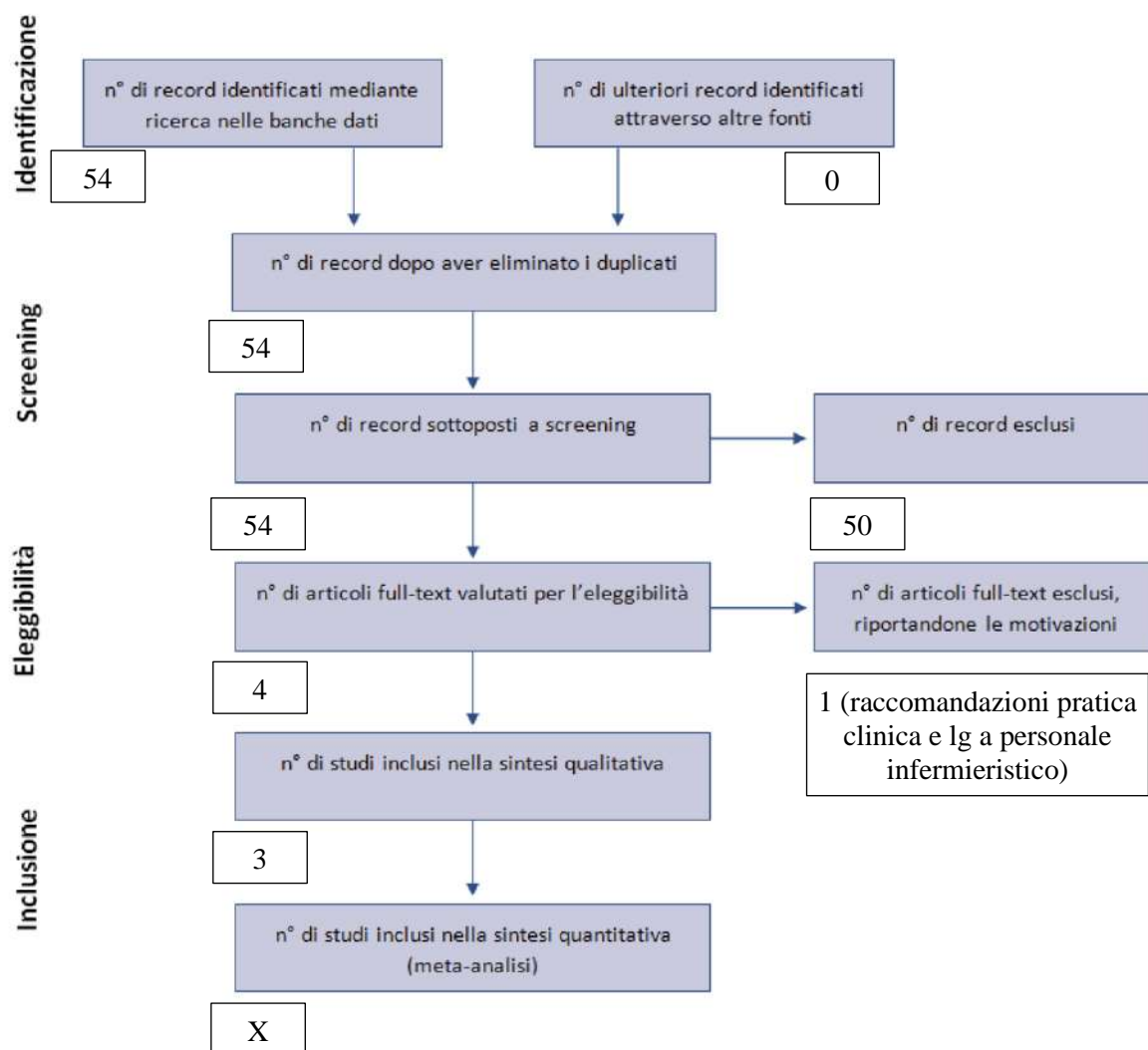
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM SINDROME DELLA VENA CAVA SUPERIORE



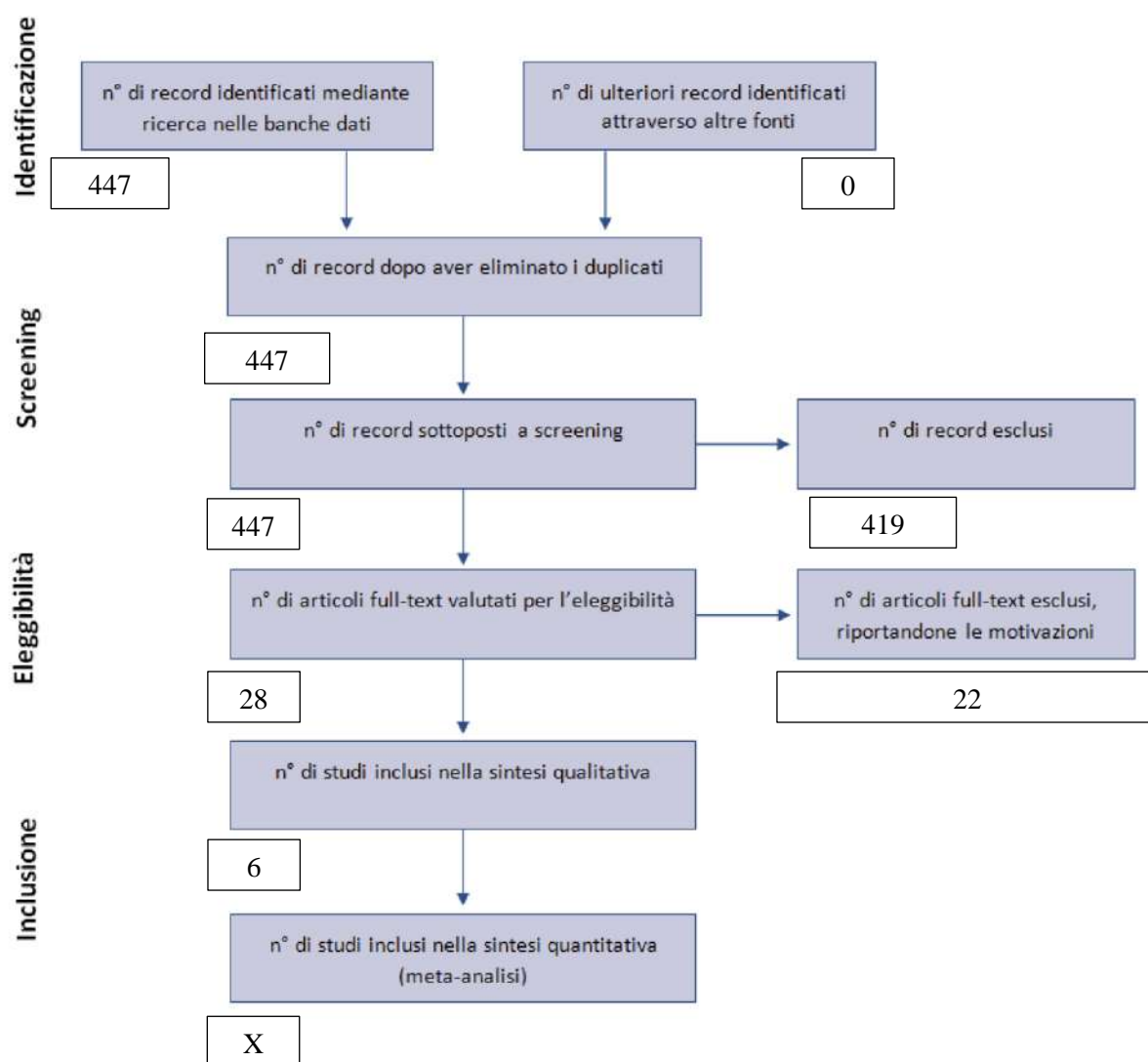
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM COMPLICANZE CATETERI VENOSI CENTRALI



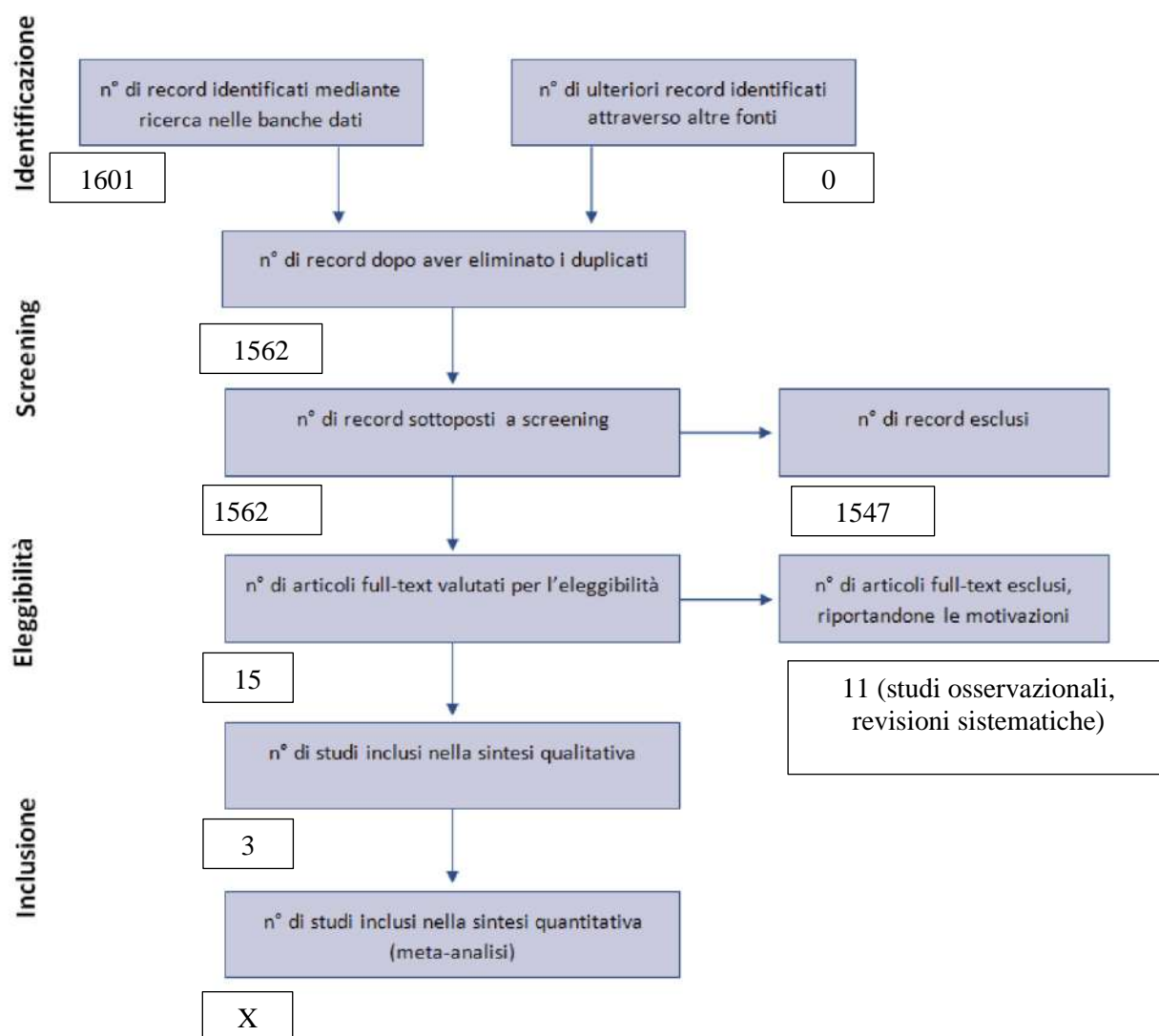
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM STRAVASO DI FARMACI ANTIBLASTICI



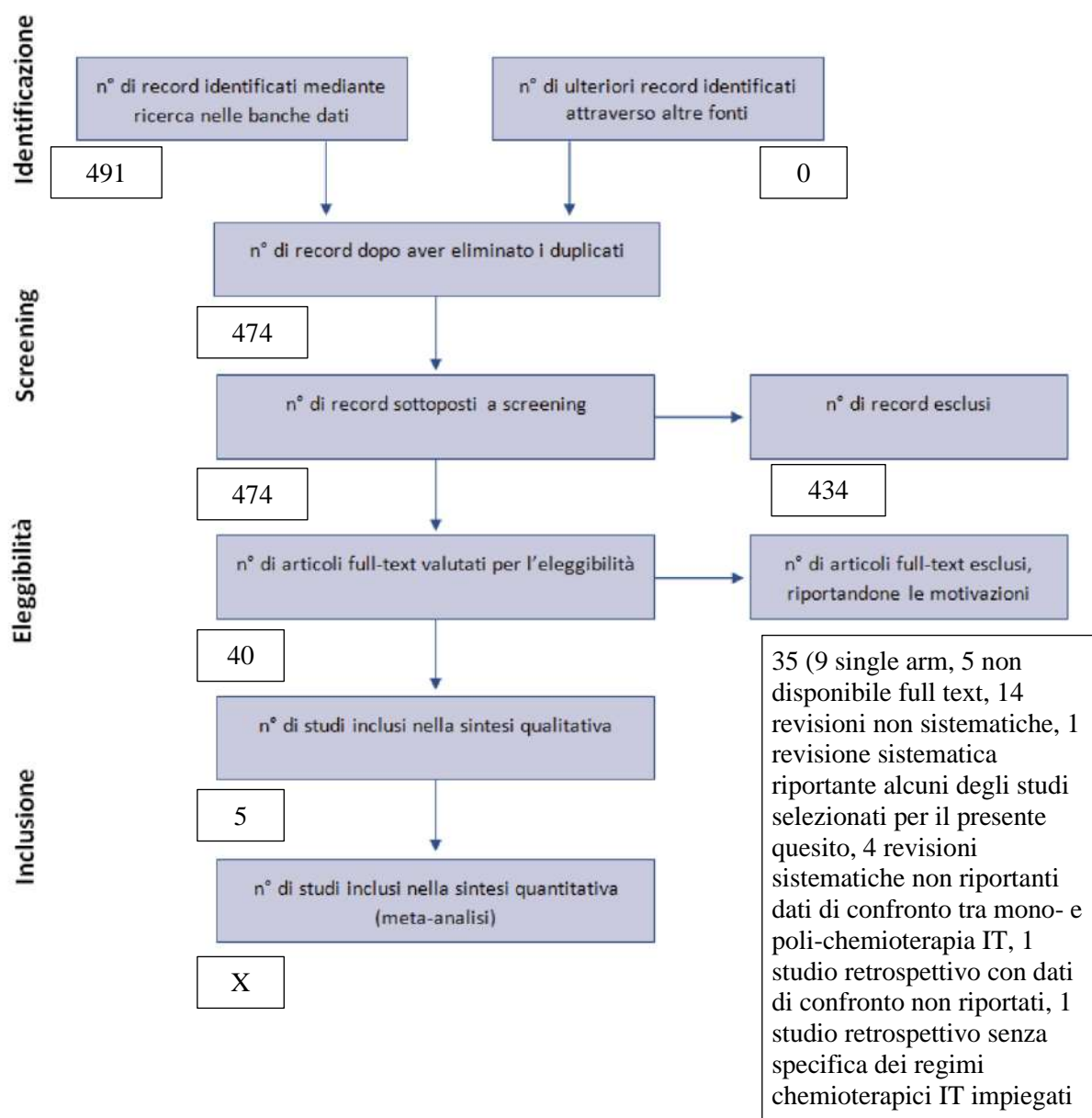
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM COMPRESSIONE MIDOLLARE QUESITO N°1



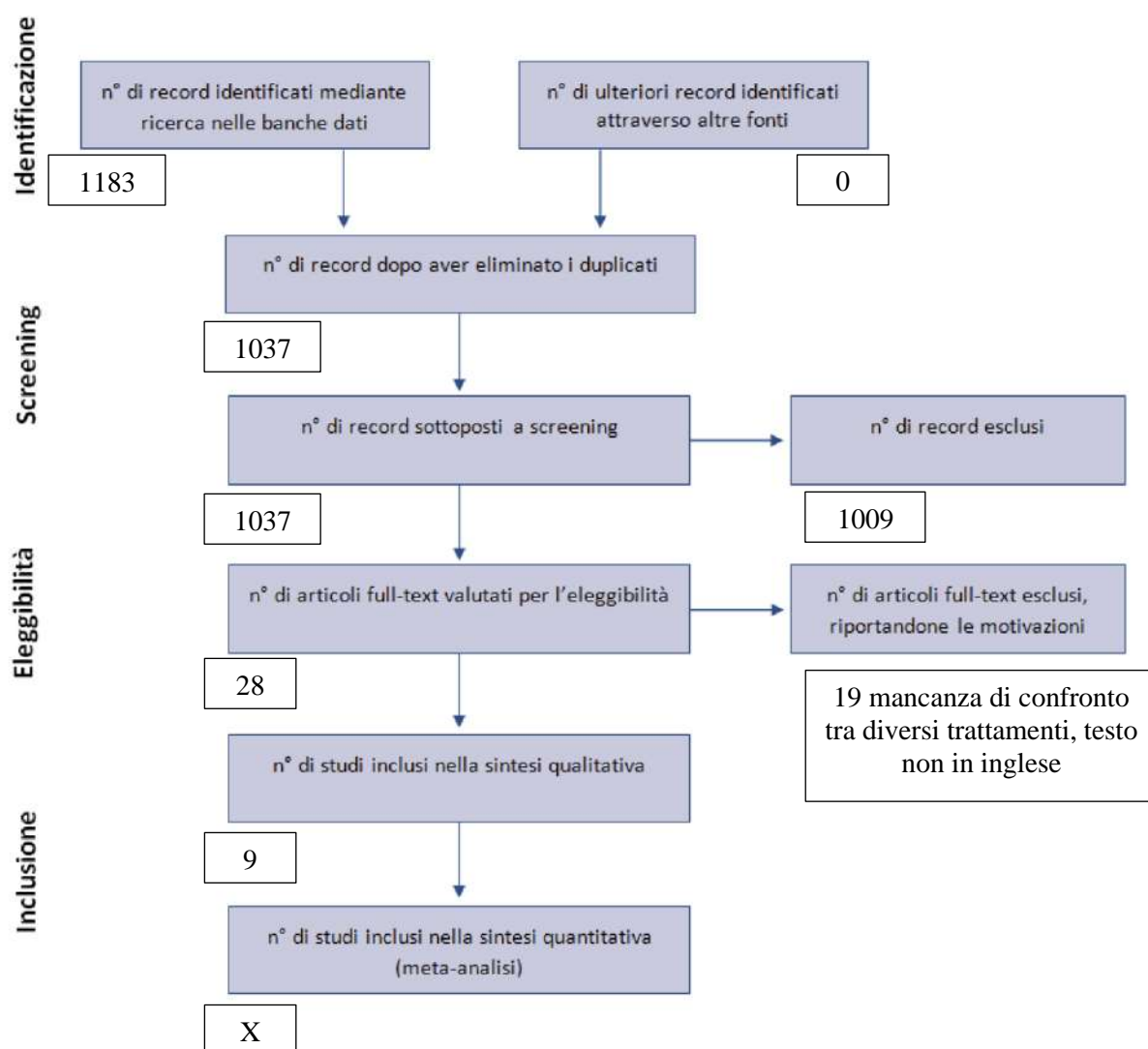
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM COMPRESSIONE MIDOLLARE QUESITO N°2



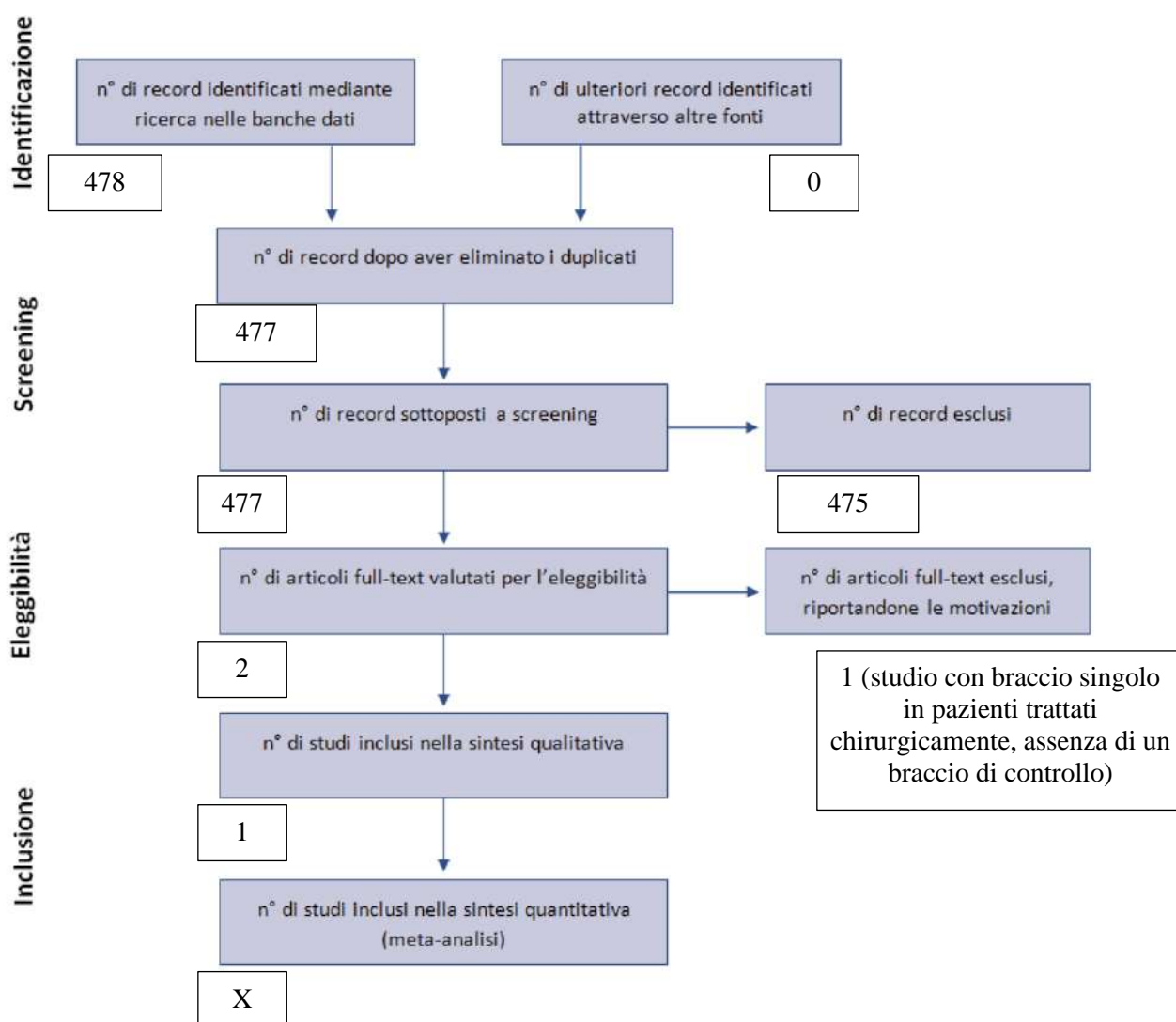
PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM CARCINOSI MENINGEA QUESITO N°1

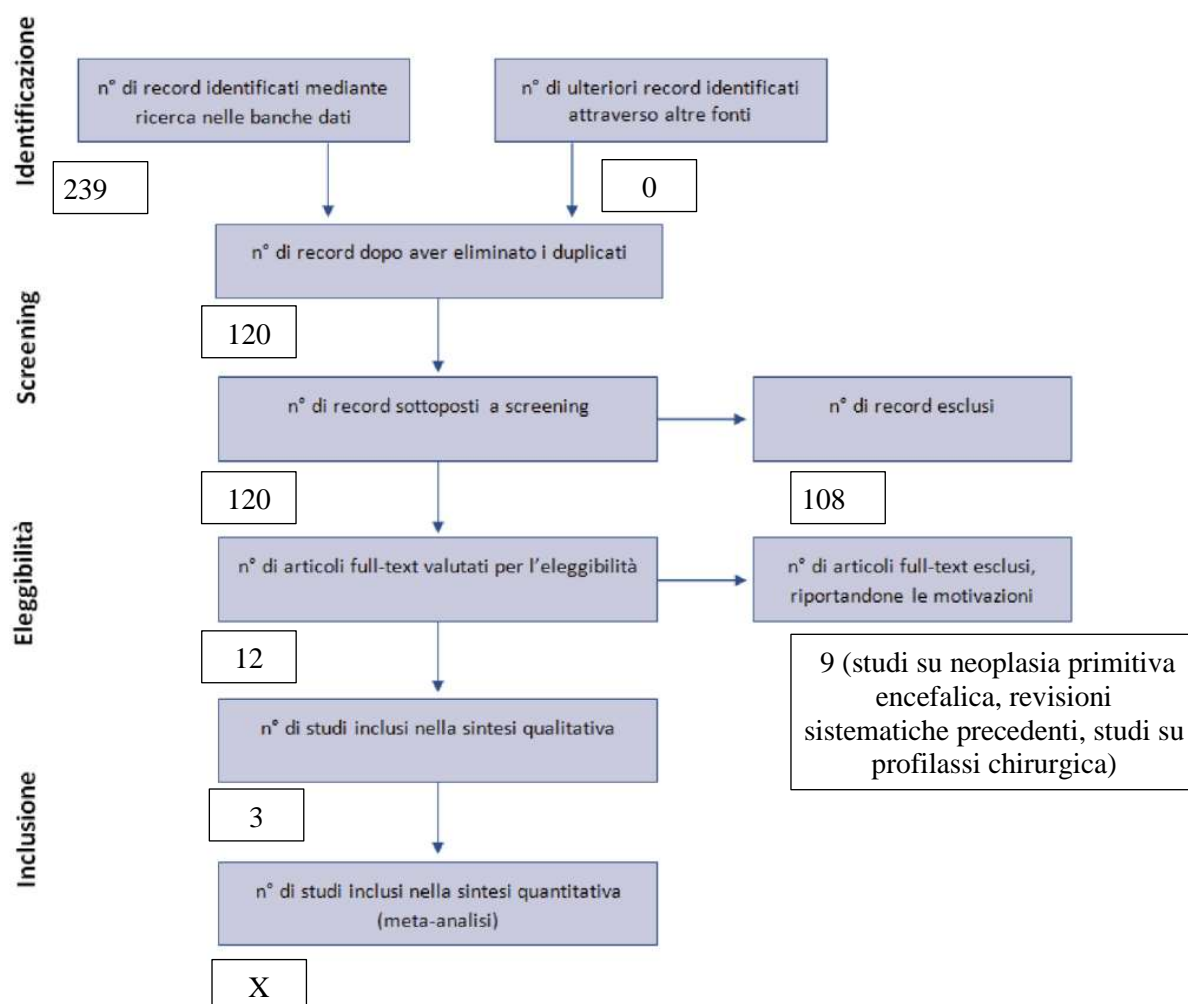


PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM CARCINOSI MENINGEA QUESITO N°1



PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM IPERTENSIONE ENDOCRANICA



**PRISMA 2009 FLOW DIAGRAM PROFILASSI PRIMARIA ANTICOMIZIALE
PAZIENTI CON METASTASI CEREBRALI**


Appendice 2: modalità ed esiti del processo di revisione

I revisori, dopo aver ricevuto il testo redatto dai Membri del Panel, non hanno proposto particolari modifiche al testo e alle raccomandazioni cliniche loro proposte. Da parte loro è stata però indicata l'opportunità di abbinare a ogni quesito clinico un Box con uno specifico schema di referto strutturato. La proposta è stata accettata, e i singoli Box sono stati presentati in occasione della riunione in video conferenza in cui, alla presenza del Coordinatore, del Segretario Scientifico, del Metodologo, dei Membri del Panel e dei Revisori, è stato discusso ogni singolo quesito clinico e si è proceduto alla stesura definitiva delle raccomandazioni cliniche.



Associazione Italiana Oncologia Medica

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

14 febbraio 2021

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:

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. 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 basa 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 selezione</i>) 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)

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 di studio clinico.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

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

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/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 professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione		√	
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili		√	
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica		√	Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ ^{&}	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	✓	✓	✓	✓	✓

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.

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 importanti ed essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome importanti ma non essenziali</i>	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome non importanti</i>	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)

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".

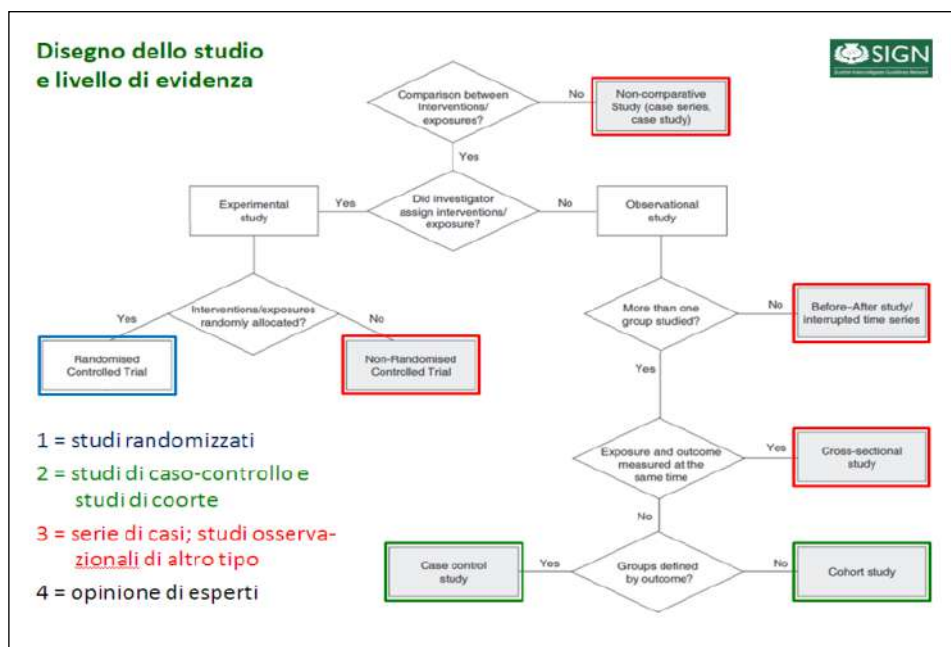
Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- 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 la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

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.

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.

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

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.

- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- 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 a B**.

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:

1. 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;
2. se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.3.3. *Bilancio tra benefici e danni*

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;

- rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- favorevole
- incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- sfavorevole

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche

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 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**).

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)	Condizionata a favore

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.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 endo-crina, 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.

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:
Certezza delle Prove La certezza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove:

3.3.

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.agreerust.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? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
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 mascheramento per motivi di fattibilità. Dovrebbero comunque essere messi 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 dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, 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.

4. 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: 2296



Appendice 4: 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..... CLAUDIA
Cognome..... RIGHINI
Qualifica..... DIRETTORE MEDICO
Ente di appartenenza..... OSPEDIALE POLICLINICO S. 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.

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

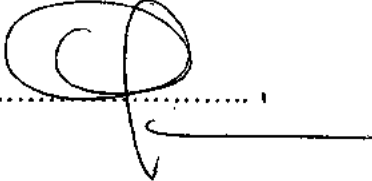
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
NO.....
.....
.....
.....

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..... 17/2/22 Data..... 



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome FRANCESCA

Cognome POGGIO

Qualifica ONCOLOGO MEDICO

Ente di appartenenza BREAST UNIT, IRCCS 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);

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

- 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, Genova 4/01/2021





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome LILIANA

Cognome BELGIOIA

Qualifica RU/Dirigente Medico

Ente di appartenenza Università degli Studi di Genova/IRCCS 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);

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

- 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.
Amgen (2020)

.....
.....

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.

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

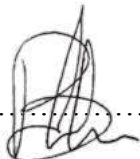
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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 06/04/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Marianna.....

Cognome...Criscuolo.....

Qualifica...Dirigente Medico.....

Ente di appartenenza...Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS

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

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

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

- 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.
...presentazioni sponsorizzate a congressi

.....
.....

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:

... presentazioni sponsorizzate a congressi

(coniuge).....

.....

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 01/10/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DAVIDE

Cognome..... DAW

Qualifica..... DIRETTORE MEDICO 1° LIVELLO - ONCOLOGIA

Ente di appartenenza..... UOC ONCOLOGIA - POLO LUIGI SACCÒ -
ASST- FBF- SACCÒ - 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);

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

- 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.

.....
.....

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:

- GRANTS PER SPEAKER IN CONGRESSI DA GENTILI
- RIMBORSO PER VIAGGIO CONGRESSI GENTILI, ROCHÉ, ELISA

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..... 1/10/2011.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome DIEGO

Cognome FERONE

Qualifica PROFESSORE DI ENDOCRINOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI GENOVA, IRCCS POLICLINICO SAN MARTINO

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);

PARTECIPAZIONE AD ADVISORY BOARD, SCIENTIFIC STEERING COMMITTEE E LECTURER PER NOVARTIS-AAA, SANDOZ, CAMURUS, PFIZER, RECORDATI

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

NESSUNO

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

NESSUNO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

GRANT E BORSE DI STUDIO DA NOVARTIS, IPSEN, PFIZER, RECORDATI

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

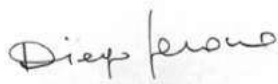
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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 25-10-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ENRICO MARIA
Cognome..... FUMAROLA
Qualifica..... MEDICO RADIOLOGO
Ente di appartenenza..... ASST SANTI PAOLO E CARLO - 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);

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

- 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..... 29/10/2021

Enrico Maria Fumola



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... GASBARRINI

Qualifica... ~~DIRIGENTE~~ DIRETTORE SC. CHIRURGIA VERTEBRALE

Ente di appartenenza... ISTITUTO ORTOPEDICO RIFELLI

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

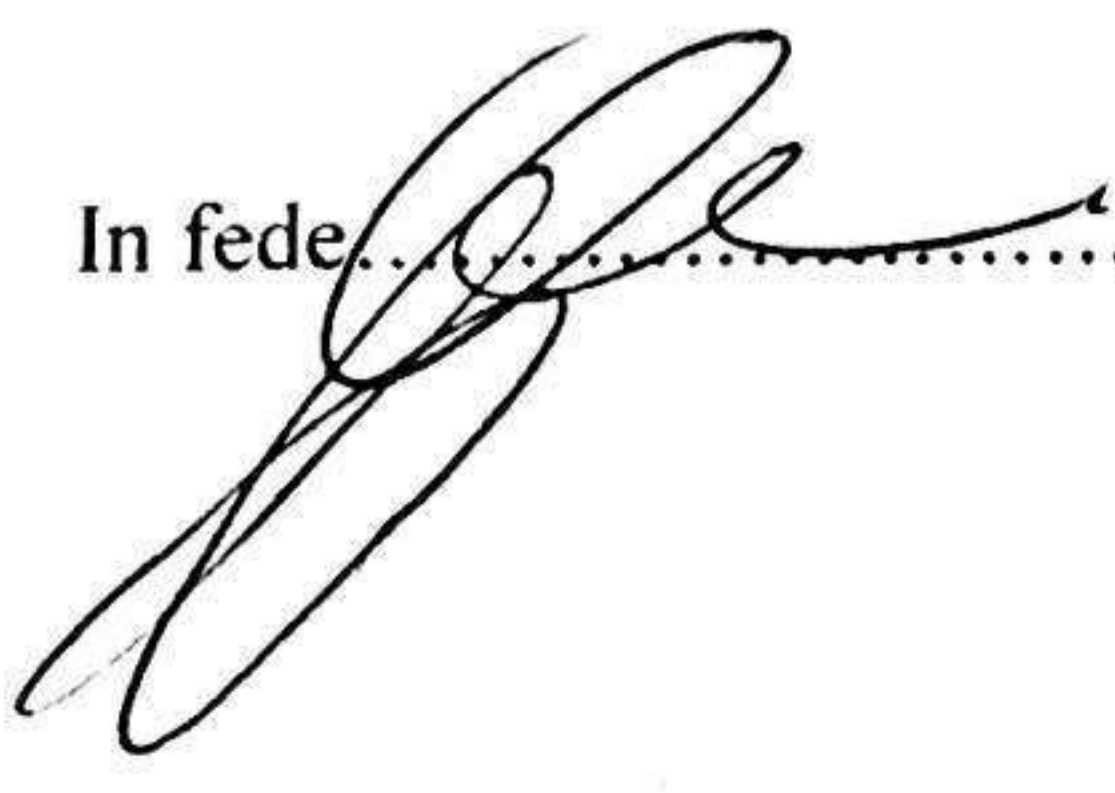
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....
.....
.....

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. 2/11/2021.....




Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Gaia

Cognome Griguolo

Qualifica Ricercatore Universitario a Tempo Determinato di tipo A (RTDa)

Ente di appartenenza Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche –
Università degli Studi di Padova; U.O.C. Oncologia 2 – Istituto Oncologico Veneto 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);

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.

Consultancy fees: Novartis; Invited Speaker fees: Eli Lilly

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.

Travel Support: Pfizer, Novartis, Amgen, Daichii

Sankyo.....
.....


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:

Editorial Collaboration: ACCMED, EDRA S.p.A., Mattioli, Liberum, OVER, OncLive, Editamed

.....

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..... 13/10/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Anna Maria.....

Cognome.....Ierardi.....

Qualifica.....Dirigente Medico I livello.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milno

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

...../.....
.....
.....

- 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 1/11/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Marco**

Cognome **Tagliamento**

Qualifica **Medico – Oncologia Medica**

Ente di appartenenza **Università degli Studi di Genova – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino**

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);

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

- 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.

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

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

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

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

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NULLA DA DICHIARARE

.....
.....

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:

Travel grants da ROCHE, BRISTOL-MYERS SQUIBB, ASTRAZENECA, TAKEDA e honoraria come medical writer da NOVARTIS, AMGEN

.....
.....

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

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

In fede.  Data..... 12/10/2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Teresa

Cognome: Troiani

Qualifica: Professore Associato

Ente di appartenenza: Università della Campania “Luigi 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);

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:

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:

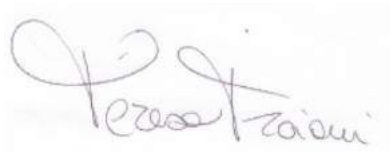
NESSUNO

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 Teresa Troiani

Data 1/ottobre/2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Teresa Troiani', is written over a light blue rectangular stamp.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....ALBA.....

Cognome.....FIORENTINO.....

Qualifica.....MEDICO.....

Ente di appartenenza...OSPEDALE GENERALE REGIONALE F MIULLI, ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA).....

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

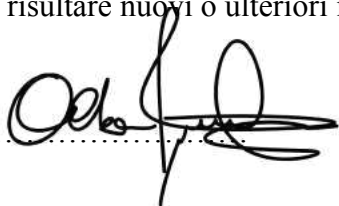
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede.....

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end.

Data...30.9.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Raffaele

Cognome Giusti

Qualifica Dirigente Medico

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Andrea, 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);

N/A

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

N/A

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Roche, Boheringer, Astra Zeneca, Takeda.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

N/A

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

N/A

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

N/A

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

N/A

.....

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

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

In fede Raffaele Giusti Data 5.4.2021



RAFFAELE GIUSTI
AOUSA
05.04.2021 07:16:09 UTC



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Francesca**

Cognome **Iacobellis**

Qualifica: **Medico-Chirurgo Specialista in Radiodiagnostica- Dirigente Medico I livello**

Ente di appartenenza: A.O.R.N. "A. Cardarelli" Napoli (NA)

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:

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

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

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

In fede

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Francesco De Bellis". The signature is written in a cursive style with some loops and flourishes.

Data 02/04/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Giulio

Cognome: Maccauro

Qualifica: Professore Ordinario

Ente di appartenenza: Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS – Università Cattolica del Sacro Cuore

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: 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
 - Direttore di progetto di ricerca finanziato da Officine Ortopediche
 - Direttore di due progetti di ricerca finanziati da Implantcast Italia S.R.L.
 - Direttore di progetto di ricerca finanziato da Limacorporate S.p.A
 - Direttore di progetto di ricerca finanziato da Adler Ortho
- 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:

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.

Data: Roma, 10/02/2021

In fede


Gemelli
Fondazione Federico e Università Agostino Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacramento
Prof. Giulio Iannace
Membro del Gruppo di Ortopedia e Traumatologia



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...MARIA PIA Cognome... RUGGIERI

Qualifica DIRIGENTE MEDICO, DIRETTORE UOC MEDICINA D'URGENZA E PRONTO SOCCORSO

Ente di appartenenza AZIENDA OSPEDALIERA SAN GIOVANNI ADDOLORATA, 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);

NESSUNA.....
.....
.....
.....

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

NESSUNA.....
.....
.....
.....

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

NESSUNA.....
.....

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NESSUNO.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. P. R.', written over a dotted line.

Data...02.10.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....MAURO.....

Cognome.....ZAGO.....

Qualifica.....MEDICO – Direttore UOC Chirurgia Generale.....

Ente di appartenenza.....ASST LECCO – H A. MANZONI.....

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.

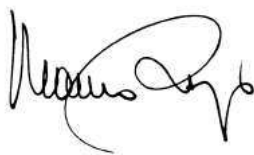
.....//.....

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...27.2.2022



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Nicola
Cognome..... GAETANO(S)
Qualifica..... INF. INCARICO di FUNZIONI
Ente di appartenenza..... ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO

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. 30/09/21.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....CARLOTTA
Cognome.....FALIMAT
Qualifica.....PRESIDENTE ASSOCALOMI PERLADNMA ODV
Ente di appartenenza.....

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);

.....HO
.....
.....

- 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.

.....HO
.....
.....

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

.....HO
.....
.....

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:

..... **NESSUNA PERSONA**

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. **Eforino** Data **22/04/2011**



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Giovanni
Cognome..... Peppoloni
Qualifica..... Epidemiologo Clinico
Ente di appartenenza..... Libero Professionista

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. Training
.....
Astreeas, AstraZeneca, Clovis, Ipsen, Janssen, MSD, Pierre Fabre, Pfizer, Roche, Servier, Teva

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.. 15/01/2020



Io sottoscritto, dott. Saverio Cinieri, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM
Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dr. Saverio Cinieri
Presidente AIOM