



Linee guida

TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA

Edizione 2021

In collaborazione con






**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 23 novembre 2021**

Coordinatore	Giampiero Porzio	Oncologia Medica - Ospedale S. Salvatore - L'Aquila - Università degli Studi di L'Aquila - Specializzazione in Oncologia Medica
Segretario	Lucilla Verna	Oncologia Medica - Ospedale S. Salvatore - L'Aquila - Università degli Studi di L'Aquila - Specializzazione in Oncologia Medica
Membri del panel di esperti	Clelia Madeddu	Cattedra e Div. Oncologia Medica – Azienda Ospedaliero Universitaria di Cagliari - Monserrato (CA) Specializzazione in Oncologia Medica
	Grazia Armento	Oncologia Medica - Policlinico Universitario Campus-Biomedico – Roma - Specializzazione in Oncologia Medica
	Silvia Chiorrini	Oncologia Medica - Ospedale E. Profili - Fabriano (AN) Specializzazione in Oncologia Medica
	Laura Fabbri	Oncologia - Ospedale Civile di Forlino - USL Romagna Forlì Specializzazione in Oncologia Medica
	Marzia Di Pietro Paolo	Oncologia – Ospedali Riuniti – Ancona Specializzazione in Oncologia Medica
	Roberto Magarotto	Oncologia - Ospedale Sacro Cuore - Negrar (VR). Specializzazione in Oncologia Medica
	Cataldo Mastromauro	Oncologia - Azienda ULSS 12 – Venezia. Specializzazione in Oncologia Medica
	Rita D’Urso	SICP Hospice "Il Giardino del Duca" Ospedale di Fossombrone (PU) Specializzazione in Oncologia Medica
Revisori esterni	Francesca Bordin	SICP Unità di Cure Palliative – Hospice INI – Grottaferrata (RM) Specializzazione in Oncologia Medica
	Giorgio Lelli	AIOM Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna – Ferrara Specializzazione in Oncologia Medica
	Giovanni Mantovani	AIOM Cattedra e Div. di Oncologia Medica - Policlinico Universitario - Monserrato (CA) Specializzazione in Oncologia Medica
	Adriana Pignatelli	AIOM Infermiera – Ditar – I.F.O. - Roma
Gruppo metodologico	Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
	Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA 	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Forte a favore

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Forte a favore

COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY

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

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

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

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

La presente Linea Guida, come membro stabile del panel, non ha un rappresentante dei pazienti coinvolto nel processo di produzione delle raccomandazioni. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM Cachessia hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la diagnosi della cachessia neoplastica (capitolo 4); la stadiazione (capitolo 4); il trattamento (capitolo 5); il trattamento sia nutrizionale (capitolo 5.1) che farmacologico (capitolo 5.2) che non farmacologico (capitolo 5.3). Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti affetti da tumori solidi in fase avanzata di malattia con compromissione dello stato nutrizionale e presenza di un quadro di cachessia neoplastica. Tuttavia, per la

valutazione di rilevanti condizioni cliniche (es età e comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto.

Indice

1. Figure	8
2. Introduzione	12
3. Definizione e fisiopatologia della cachessia neoplastica	12
3.1 Calo ponderale	13
3.2 Alterazioni biochimico-metaboliche	13
3.3 Ruolo delle citochine	14
4. Valutazione della cachessia neoplastica	15
4.1 Diagnosi	15
4.2 Valutazione	19
4.3 Definizione prognostica	23
5. Approccio terapeutico della cachessia neoplastica	24
5.1 Supporto nutrizionale	25
5.1.1 Supporto artificiale enterale o parenterale	25
5.1.2 Integratori nutrizionali o “nutraceutici”	29
5.2 Approccio Farmacologico	31
5.2.1 Progestinici	32
5.2.2 Corticosteroidi	34
5.2.3 Inibitori selettivi della COX-2	35
5.2.4 Farmaci in fase di studio	37
5.2.5 Farmaci adiuvanti	45
5.2.6 Farmaci emergenti	45
5.2.7 Trattamento di combinazione	46
5.3 Approccio non farmacologico	48
5.3.1 Counseling nutrizionale	48
5.3.2 Intervento psicosociale	49
5.3.3 Attività fisica	50
6. Bibliografia	51

Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 2: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

Appendice 3: Commenti revisori esterni

Appendice 4: Conflitti di Interesse

1. Figure

FIGURA 1: DIAGNOSI

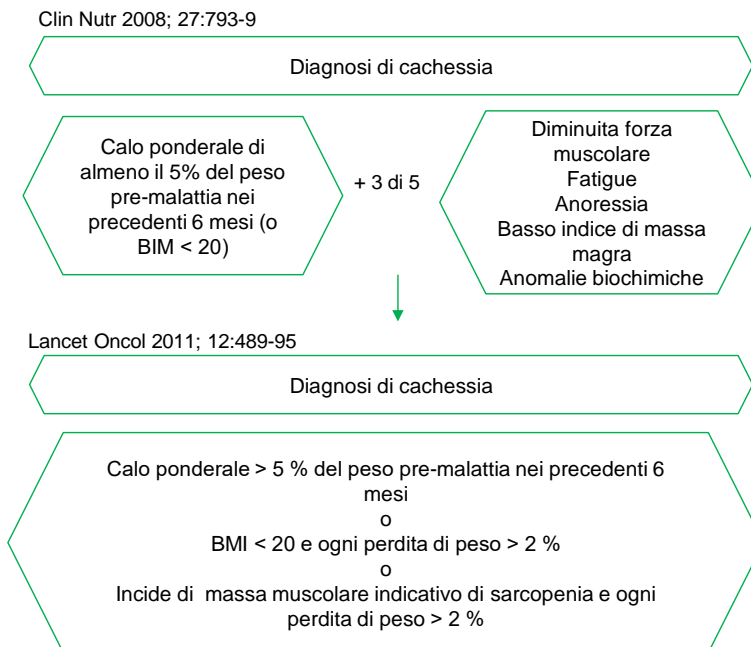


FIGURA 2: STADI DI CACHESSIA

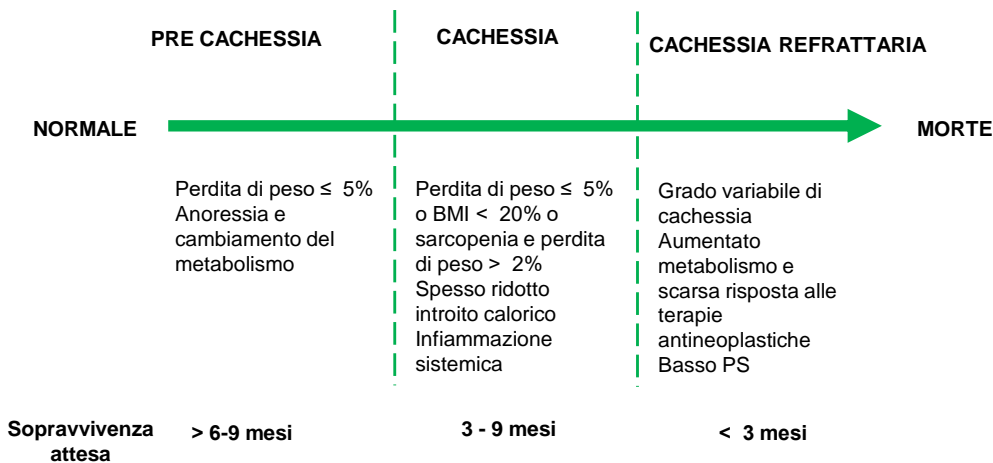


FIGURA 3: ALGORITMO DI VALUTAZIONE

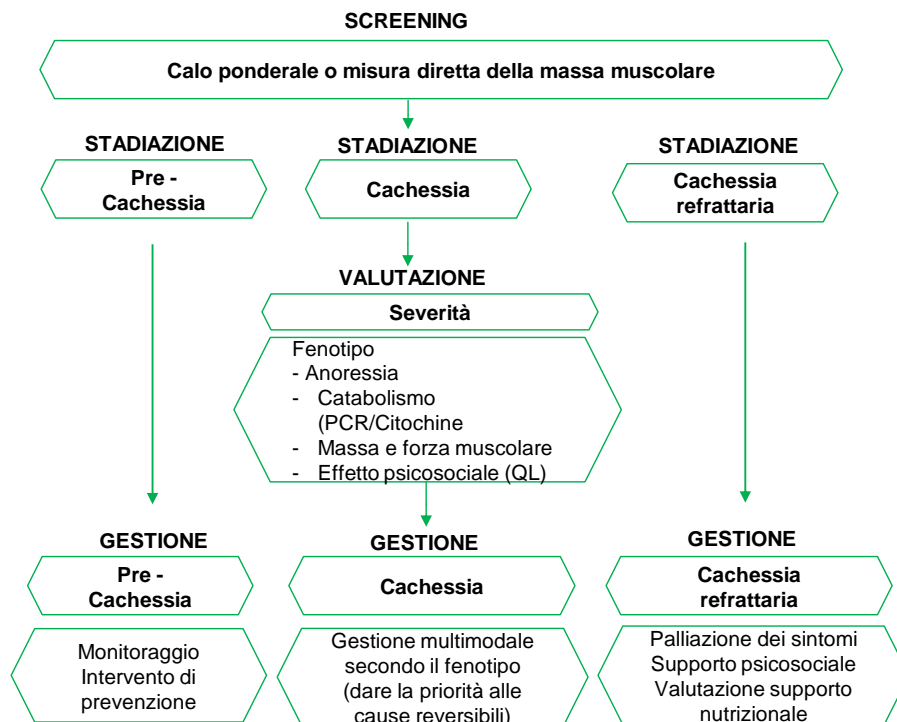


FIGURA 4: SCALE DI VALUTAZIONE

GLASGOW PROGNOSTIC SCORE (GPS)	Prognostic inflammatory and Nutritional Index (PINI)
<p>Un punteggio basato sugli indici di infiammazione</p> <p>Proteina C reattiva ≤ 10 mg/ml e albumina ≥ 35 g/l 0</p> <p>Proteina C reattiva ≤ 10 mg/ml e albumina < 35 g/l 1</p> <p>Proteina C reattiva > 10 mg/ml e albumina ≥ 35 g/l 1</p> <p>Proteina C reattiva > 10 mg/ml e albumina < 35 g/l 2</p> <p>Il Glasgow Prognostic Score è considerato prognostico e predittivo della progressione di malattia e della sopravvivenza in particolare in pazienti neoplastici affetti da cachessia. Il GPS è calcolato nel modo seguente: ai pazienti con valori elevati di CRP (>10 mg/L) e ipoalbuminemia (<35 g/L) viene attribuito un punteggio pari a 2; ai pazienti in cui uno solo di questi due parametri è alterato viene attribuito un punteggio pari a 1; ai pazienti non nessuna alterazione un punteggio 0. La maggior parte dei pazienti neoplastici in stadio avanzato di malattia ha un punteggio pari a 1 risultante da elevati livelli di CRP a sottolineare il ruolo prognostico dell'infiammazione cronica.</p> <p>Referenza: Forrest LM, et al. <i>Br J Cancer</i> 2005;92:1834-1836</p>	<p>Un punteggio <1 riflette uno stato normale, laddove un punteggio ≥ 1 indica uno stato patologico di malnutrizione/infiammazione.</p> <p>Glicoproteina acida α1 (g/L) × Proteina C Reattiva (mg/L)/ Albumina (g/L) × Transtiretina (g/L)</p> <p>Punteggio > 30 rischio di morte</p> <p>Punteggio 21-30 alto rischio</p> <p>Punteggio 11-20 rischio intermedio</p> <p>Punteggio 1-10 basso rischio</p> <p>Punteggio pari a 1 rischio minimo</p> <p>Referenza: Nelson KA, et al. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2002;24:424-428</p>

Il GPS attualmente ha dimostrato il suo ruolo prognostico in una più ampia casistica e un numero maggiore di studi clinici in letteratura (**livello Evidenza 2++**). In particolare uno studio osservazionale prospettico di coorte condotto su 1166 pazienti con tumori di diverse sedi localmente avanzati o metastatici ha dimostrato che l'utilizzo del GPS era capace sia di predire la sopravvivenza ed il rischio di morte a 90 giorni, nonché

identificare la presenza di cachessia (ref *Alves da Silva G, Maria Wiegert EV, Lima LC, Oliveira LC, Clinical utility of the modified Glasgow Prognostic Score to classify cachexia in patients with advanced cancer in palliative care. Clin Nutr. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.07.002*). Un altro studio (Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, Thul P, Klek S, Gavazzi C, Tinivella M, Joly F, Jonkers C, Baxter J, Gramlich L, Chicharro L, Staun M, Van Gossum A, Lo Vullo S, Mariani L. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol.* 2014 ;25(2):487-93) condotto su 414 pazienti con cachessia ha dimostrato il ruolo prognostico del GPS nel predire la mortalità a 3 e 56 mesi. Inoltre i parametri inclusi nel GPS sono routinari nella pratica clinica, a differenza di alcuni parametri inclusi nel PINI e pertanto la sua applicabilità è maggiore.

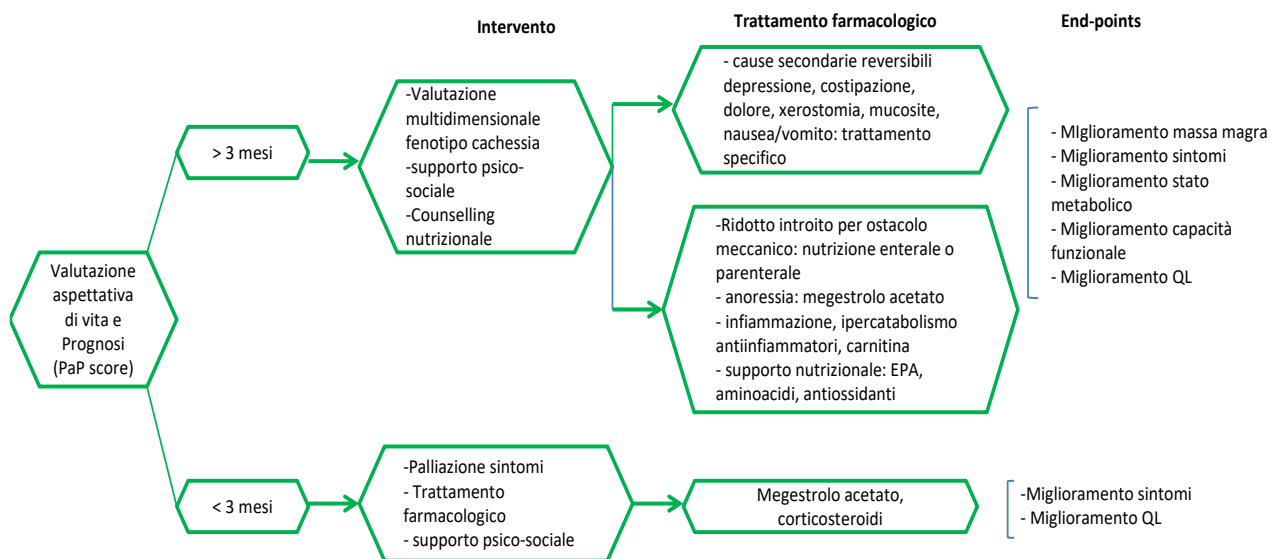
FIGURA 5: PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE

Caratteristiche	Punteggio	Caratteristiche	Punteggio
Dispnea		Karnofsky Performance Status	
No	0	≥ 50	0
Si	1	30-40	0
		10-20	2.5
Anoressia		Linfociti totali (cell mm³)	
No	0	4800 - 8500	0
Si	1		
Clinical prediction of survival (wks)		8501-11000	0.5
> 12	0	> 11000	1.5
11-12	2.0	Percentuale linfociti	
9-10	2.5	Normale (20.0% - 40.0%)	0
7-8	2.5	Bassa (12.0% - 19.9%)	1,0
5-6	4.5	Molto bassa (0% - 11.9%)	2.5
3-4	6.0		
1-2	8.5		

PaP Score: probabilità di sopravvivenza a 30 giorni

Gruppi a rischio	Sopravvivenza a 30 giorni (%)	PaP Score
A prognosi migliore	> 70%	0.0 – 5.5
B Prognosi intermedia	30% - 70%	5.6 – 11.0
C Prognosi peggiore	< 30%	11.1 – 17.5

FIGURA 6: ALGORITMO TERAPEUTICO DELLA CACHESSIA NEOPLASTICA



2. Introduzione

La cachessia è una sindrome frequentemente riscontrata nei pazienti con cancro in stadio avanzato, con un impatto rilevante sulla prognosi (1).

Infatti, essa è associata a diminuzione della capacità fisica, ridotta tolleranza ai trattamenti e ridotta sopravvivenza (2). Oltre il 70% dei pazienti affetti da neoplasia, soprattutto nelle fasi avanzate, sviluppa i segni ed i sintomi della cachessia e circa il 20% muore per le conseguenze di questa sindrome. Nonostante la sua rilevanza clinica, la cachessia non è diagnosticata e trattata in modo efficace e rappresenta, pertanto, una problematica clinica ancora irrisolta (3).

3. Definizione e fisiopatologia della cachessia neoplastica

La definizione di cachessia, inizialmente e per lungo tempo, è stata focalizzata solo sulla perdita di peso e di appetito; recenti definizioni hanno cercato di integrare il concetto di cachessia come una sindrome metabolica complessa, nettamente distinto dalla malnutrizione.

In accordo con la letteratura e le linee guida internazionali (4;6), possiamo definire la cachessia neoplastica come una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare (con o senza perdita di massa grassa), che non può essere completamente corretta con un supporto nutrizionale convenzionale e che porta ad un progressivo danno funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico, è caratterizzata da un bilancio proteico ed energetico negativo, causato principalmente da alterazioni metaboliche conseguenza di un sottostante processo infiammatorio cronico cui spesso si associa un ridotto introito calorico.

La cachessia è da considerarsi diversa dall'inanizione, dalla perdita di tessuto muscolare età-correlata (sarcopenia), dai deficit nutrizionali associati alla depressione primaria e alla sindrome da malassorbimento e dall'ipertiroidismo (7). Inoltre, cause secondarie quali un'alterata integrità e funzionalità del tratto gastroenterico, dovuta ad ostruzione meccanica, malassorbimento intestinale da sindromi post-chirurgiche,

tossicità dei trattamenti chemio-radioterapici, dolore e depressione incontrollati, possono contribuire allo scadimento dello stato nutrizionale (cachessia secondaria).

Gli aspetti caratterizzanti della cachessia neoplastica sono comunemente la perdita di peso (soprattutto di massa muscolare) e l'infiammazione. Ad essi sono ascrivibili i principali sintomi del paziente cachettico quali anoressia, anemia, fatigue che contribuiscono al quadro clinico complesso e alla compromissione della qualità di vita del paziente (8).

3.1 Calo ponderale

Il peso corporeo così come l'indice di massa corporea (BMI) sono estremamente variabili nei pazienti neoplastici; in ogni caso, indipendentemente dalla categoria di BMI del paziente, è dimostrata una correlazione tra l'entità della perdita di peso, ed in particolare della massa muscolare, e la sopravvivenza (5). Non sempre, però, la perdita di peso è associata all'anoressia e non può essere spiegata dalla sola diminuzione dell'apporto di cibo.

L'incidenza di perdita di peso, al momento della diagnosi, varia significativamente, secondo la sede del tumore. Nei pazienti affetti da forme poco aggressive di linfoma non-Hodgkin, leucemia acuta non linfocitica e tumore della mammella la frequenza di perdita di peso è del 30-40%. Le forme più aggressive di linfoma non-Hodgkin, il carcinoma del colon ed altre neoplasie, in particolare neoplasie dell'esofago e del distretto cervico-facciale, sono associate ad un'incidenza di perdita di peso del 50-60%. I pazienti con tumore del pancreas o dello stomaco hanno la più alta incidenza di calo ponderale alla diagnosi (più dell'80%) (9).

3.2 Alterazioni biochimico-metaboliche

Le alterazioni metaboliche che caratterizzano la cachessia neoplastica includono (10):

1. Aumentato consumo energetico a riposo;
2. Perdita di massa muscolare, risultante dall'aumentata proteolisi e ridotta sintesi proteica;
3. Perdita di massa grassa per aumentata lipolisi, conseguente sia a specifici mediatori prodotti dal tumore che all'aumentata gluconeogenesi;

4. Ridotto introito di substrati energetici con la dieta, in conseguenza di sintomi come anoressia, nausea e vomito;
5. Difficile utilizzazione del glucosio neoformato per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
6. Stress ossidativo, con conseguente danno a carico del DNA, delle lipoproteine di membrana e degli enzimi e coenzimi centrali nel regolare le principali vie metaboliche cellulari.

Le alterazioni metaboliche in dettaglio sono riportate nella figura 1.

E' difficile stabilire l'esatto momento in cui tali alterazioni metaboliche iniziano, ma è stato ipotizzato che esse siano il risultato dell'interazione tra il tumore e l'ospite. L'ipotesi più accreditata è che la presenza del tumore e la sua continua progressiva crescita siano responsabili dell'aumentato dispendio energetico e della progressiva perdita di peso del paziente neoplastico. Infatti, la neoplasia in continua crescita da sola contribuisce in maniera significativa all'aumentato dispendio energetico del paziente neoplastico; inoltre ad essa si accompagna l'aumentato consumo energetico dovuto all'attivazione del sistema immunitario, attività estremamente dispendiosa dal punto di vista energetico (circa il 25-30% del metabolismo basale) (11).

3.3 Ruolo delle citochine

Gli effetti sistemici della cachessia neoplastica sono il risultato dell'azione di fattori circolanti, in parte prodotti dal tumore, quali il fattore inducente proteolisi (PIF) ed in parte dalle cellule dell'ospite, principalmente i macrofagi.

Un ruolo centrale è svolto dalle citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α), prodotte sia dal tumore che dal sistema immunitario attivato (8). L'azione cronica di tali citochine nel paziente neoplastico in stadio avanzato di malattia conduce ad effetti deleteri sul metabolismo energetico, la composizione corporea, lo stato nutrizionale e la funzione immunitaria (12). Inoltre tali citochine attivano la risposta di fase acuta con ridotta sintesi di proteine nobili (albumina, prealbumina e transferrina) ed aumentata sintesi di proteina C-reattiva (CRP), aptoglobina e ceruloplasmina, contribuendo così ad esacerbare lo stato di infiammazione

cronica. Le citochine infiammatorie promuovono l'attivazione di una serie di fattori di trascrizione e mediatori coinvolti direttamente nella perdita di massa muscolare e di tessuto adiposo (8).

I mediatori dell'infiammazione sono inoltre responsabili della modificazione dei meccanismi centrali che regolano l'introito di cibo (appetito, senso di sazietà, gusto). Le citochine infiammatorie infatti determinano a livello ipotalamico:

- L'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y;
- L'aumento del corticotropin-releasing factor (CRF) e della melanocortina;
- L'alterazione della secrezione della grelina e della colecistochinina in seguito all'azione di mediatori sistemici e locali (13).

Una componente chiave del circuito omeostatico della regolazione del peso corporeo è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo, mediatore centrale nel controllo del metabolismo energetico e che svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa allo stato di cachessia. La perdita di peso, infatti, causa una riduzione dei livelli di leptina proporzionali alla perdita di grasso corporeo ed alle alterazioni del metabolismo energetico (14). Inoltre i livelli di leptina sono inversamente correlati con l'entità dell'infiammazione cronica associata alla cachessia.

Un altro ormone di origine gastroenterica coinvolto nella regolazione dell'appetito è la grelina che viene prodotta principalmente dallo stomaco e ha fisiologicamente un'azione oressizzante. Nei pazienti neoplastici i livelli di grelina sono risultati elevati e ciò sembrerebbe rappresentare un meccanismo compensatorio per contrastare l'anoressia associata alla crescita tumorale. Inoltre recentemente è stato dimostrato che la grelina ha anche un'azione diretta sul muscolo inibendo la proteolisi promossa dalle citochine proinfiammatorie (15).

4. Valutazione della cachessia neoplastica

4.1 Diagnosi

Quesito 1: *La misurazione del peso corporeo e dell'entità della sua perdita nel tempo è utile nel paziente oncologico alla diagnosi e durante il decorso della malattia?*

La perdita di peso involontaria è il primo criterio diagnostico della cachessia neoplastica (4).

Secondo un consensus paper (4) la cachessia neoplastica deve essere sospettata se viene osservata:

1. Una perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso nell'arco di 6 mesi o
2. Una perdita di peso >2% in caso di un paziente con BMI<20 o con una diagnosi di sarcopenia.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Alla luce della necessità di valutare le modificazioni precise del peso corporeo per poter identificare precocemente la cachessia e valutarne la gravità, Martin 2015, hanno condotto uno studio osservazionale prospettico su 8160 pazienti con neoplasie di differenti sedi al fine di proporre un sistema rigoroso di classificazione della perdita di peso, in relazione anche al valore di BMI basale del paziente, e testare il suo significato in termini prognostici. L'endpoint primario era valutare la sopravvivenza globale in relazione alla categoria di classificazione sulla base della perdita di peso e del BMI. I risultati dello studio hanno dimostrato che i pazienti con peso stabile e BMI \geq 25 kg/m² avevano la sopravvivenza più lunga (20,9 mesi; 95% CI, 17,9-23,9 mesi) e che le percentuali di perdita di peso associate con le più basse categorie di BMI erano correlate con la più breve sopravvivenza (p<0.001): grado 1, 14,6 mesi (96% CI, 12,9-16,2 mesi); grado 2, 10,8 mesi (95% CI, 9,7-11,9 mesi); grado 3, 7,6 mesi (95% CI, 7,0-8,2 mesi); e grado 4, 4,3 mesi (95% CI, 4,1-4,6 mesi). Gli autori, inoltre, hanno dimostrato che il sistema di grading della severità della perdita di peso aggiustata per BMI, da loro proposto, in analisi multivariata è predittivo della sopravvivenza indipendentemente dalla sede primitiva del tumore, stadio, Performance Status (5).

Limiti: I limiti dello studio riguardano la diretta applicabilità dei risultati (indirectness) rappresentati dalla differenza in termini di intervallo di tempo in cui è stata registrata la variazione di peso nei soggetti reclutati (1, 2, 3, o 6 mesi antecedenti l'arruolamento). Inoltre, lo studio ha arruolato una popolazione eterogenea per stadi tumorali e sedi primitive e non ha valutato l'influenza di eventuali altri parametri (quali effetto di comorbidità o trattamento antineoplastico) sulla perdita di peso.

Bilancio beneficio/danno: Alla luce di tali evidenze la valutazione del peso corporeo e delle sue modificazioni nel tempo è raccomandata nel paziente oncologico al momento della diagnosi e periodicamente durante il decorso della malattia al fine anche di effettuare una diagnosi tempestiva di cachessia neoplastica.

L'identificazione di categorie di perdita di peso in relazione al BMI nello studio permetterebbe di meglio stratificare i pazienti da arruolare nei protocolli di trattamento e di identificare popolazioni con prognosi omogenea al fine di una più opportuna scelta terapeutica.

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La valutazione del peso corporeo e della sua variazione nel tempo dovrebbe essere presa in considerazione al momento della diagnosi, ed essere ripetuta periodicamente nel tempo (5).	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

La diagnosi di cachessia deve necessariamente includere altri criteri oltre alla pura perdita di peso, quali la presenza di perdita di massa muscolare, anoressia e infiammazione. La valutazione di questi parametri consente di classificare anche il grado di severità della cachessia. Infatti, la cachessia neoplastica evolve attraverso vari stadi: dalla pre-cachessia alla cachessia conclamata fino alla cachessia refrattaria (4).

Nella pre-cachessia, le alterazioni clinico-metaboliche (come anoressia e ridotta tolleranza al glucosio) possono precedere il calo ponderale ($\leq 5\%$). Il rischio di progressione è variabile e si correla ad alcuni fattori come l'istologia e lo stadio del tumore, l'infiammazione sistemica, lo scarso introito nutrizionale e la ridotta risposta alla terapia antineoplastica, potenzialmente efficace.

Nello stadio di cachessia i pazienti presentano una perdita di peso involontaria $>5\%$ nei 6 mesi precedenti, o un $BMI < 20$ con una concomitante perdita di peso di più del 2% , o sarcopenia con una concomitante perdita di peso di più del 2% .

La cachessia refrattaria è legata ad una malattia avanzata o rapidamente progressiva non più suscettibile di una terapia antineoplastica. Questo stadio è associato ad un compromesso performance status (ECOG 3 o 4),

un'aspettativa di vita minore di 3 mesi ed un elevato ipercatabolismo non reversibile. In questo stadio, i rischi correlati ad un supporto nutrizionale artificiale possono essere superiori ai potenziali benefici. Gli interventi terapeutici sono sintomatici e volti ad alleviare le conseguenze e le complicanze della cachessia (stimolare l'appetito, controllare la nausea e i problemi legati all'alimentazione) (4).

L'impossibilità di sottoporre il paziente a terapie "disease-oriented" condiziona l'evoluzione verso la cachessia refrattaria.

4.2 Valutazione

Quesito 2: *Nei pazienti con cachessia neoplastica è raccomandata una valutazione multidimensionale che includa i parametri di composizione corporea, qualità di vita, e parametri di laboratorio (in particolare mediatori dell’infiammazione e del catabolismo)?*

L'inquadramento della cachessia neoplastica al fine di instaurare un corretto ed efficace approccio “multitargeted” richiede lo studio delle molteplici “dimensioni” che la costituiscono (4).

Una precoce valutazione clinica globale del paziente è alla base della realizzazione di un intervento metabolico-nutrizionale tempestivo ed appropriato.

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text, purtroppo, al momento non esistono studi che prendono in considerazione il confronto tra valutazione dello stato nutrizionale e la non valutazione al momento della diagnosi di neoplasia. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Pertanto, è altamente auspicabile una maggiore ricerca con studi controllati e randomizzati che valutino l’impatto della valutazione precoce della cachessia e dello stato nutrizionale in termini di outcome.

I principali parametri da valutare alla luce di quanto indicato dalle direttive dei Panel di Esperti (4) sono:

1. La composizione corporea, in particolare della massa magra;
2. I mediatori catabolici ed infiammatori;
3. Le variazioni dell'appetito e dell’apporto nutrizionale;
4. La valutazione della capacità funzionale (forza muscolare);
5. La valutazione della qualità della vita.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
*	La valutazione multidimensionale della cachessia neoplastica può essere presa in considerazione per una migliore e più precoce identificazione dalla cachessia, nonché una migliore definizione dell’efficacia del suo trattamento.	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

*opinione espressa dal panel

In accordo con quanto detto anche nel precedente paragrafo, la fase preliminare (screening) utile a diagnosticare una eventuale condizione di cachessia deve includere la valutazione di:

- Peso e sue variazioni nel tempo;
- Body Mass Index;

Una volta identificata la perdita di peso e definita la sua entità, vanno valutati i sintomi aggiuntivi che inquadrano la sindrome cachettica.

Indagini di 1° livello essenziali per la caratterizzazione del paziente cachettico (“basic evaluation”)

Determinazione della massa magra: pur essendo tale valutazione ritenuta essenziale per la definizione della cachessia, non esiste un chiaro consenso sulla metodologia da usare. Infatti, l'analisi BIA, che è la più semplice ed economica, è ritenuta poco precisa specialmente per il malato neoplastico. Secondo quanto indicato recentemente da un “consensus” di esperti internazionali, essa può essere utile per rivalutare nel tempo i pazienti, come ad esempio per confrontare la composizione corporea prima e dopo un trattamento (4).

Attualmente il metodo più accurato per la valutazione della composizione corporea è la “dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)”. Studi di coorte hanno dimostrato la validità di tale metodo nello stimare la variazione di massa magra nella popolazione neoplastica e specificamente nei pazienti cachettici (16): tale metodica è però a tutt'oggi ancora abbastanza costosa e non eseguibile su larga scala.

Recentemente, è stata introdotta una metodica molto precisa di valutazione della massa muscolare attraverso la misurazione del tessuto muscolare presente a livello di L3. E' necessario eseguire una TC a questo livello e, con un software dedicato, misurare la massa magra (17). Negli ultimi 5 anni studi clinici osservazionali prospettici condotti su pazienti neoplastici con tumori di differenti sedi hanno dimostrato la capacità dell'analisi TC di individuare le modificazioni della massa muscolare e il suo contributo alla sindrome cachettica (17-18).

Far coincidere questa valutazione TC con la rivalutazione di malattia già programmata, consente un risparmio di risorse ed un minore stress per il paziente. Inoltre, il fatto che il paziente oncologico

esegua per la rivalutazione di malattia TC periodiche consente di quantificare con precisione le modificazioni della massa magra nel tempo.

La valutazione della composizione corporea dovrebbe essere effettuata al momento della diagnosi e ogni 3-6 mesi. Tale valutazione potrebbe essere eseguita preferibilmente con uno dei seguenti metodi: a) immagini TC; b) DEXA; ed eventualmente con le limitazioni precedentemente indicate c) bioimpedenziometria (19).

Determinazione del grado di infiammazione sistemica: il parametro più accettato e validato è la determinazione della Proteina C reattiva. In un recente studio “cross sectional” su una popolazione di 95 pazienti neoplastici e 45 controlli, i livelli circolanti di PCR sono risultati significativamente correlati con la perdita di massa magra, i sintomi associati (fatigue), nonché con il performance status del paziente cachettico (20).

La valutazione dell'infiammazione sistemica può essere fatta anche attraverso l'utilizzo di score quali il Glasgow Prognostic Score (21) o il Prognostic Inflammatory Nutritional Index (PINI) (Figura 4). Il Glasgow prognostic score, in particolare, si è dimostrato correlare con la perdita di peso e costituire un potente indicatore prognostico di progressione tumorale, sopravvivenza e sintomatologia clinica (22-27).

Alterazioni del PINI sono predittive di una ridotta sopravvivenza e, nei pazienti in trattamento chemioterapico, anche ad un aumentato rischio di tossicità ematologica (28).

La valutazione delle citochine, della leptina e dello stress ossidativo è stata effettuata in numerosi studi prospettici su pazienti con tumore in stadio avanzato e cachessia (14-15;29-30); tuttavia la variabilità di risultati, la variabilità di metodi di valutazione e di range di riferimento rende la loro determinazione consigliabile esclusivamente nell'ambito di protocolli di ricerca (31).

Valutazione dell'appetito: al momento lo strumento più semplice per valutare il grado di anoressia dei pazienti è la scala a punteggio numerico (NRS); essa ha dimostrato, in uno studio osservazionale

prospettico condotto in una popolazione di pazienti con carcinoma gastrico, di essere affidabile, di identificare i pazienti a rischio di malnutrizione, di correlare con stadio di malattia e qualità di vita (32).

Valutazione della forza muscolare: tramite il dinamometro manuale si può determinare l'entità della forza muscolare che il paziente può esprimere: l'entità di tale parametro correla con l'entità della perdita di peso in uno studio prospettico "cross-sectional" condotti su un'ampia popolazione di 1500 pazienti ospedalizzati affetti da malattie infiammatorie croniche (33).

Indagini di 2° livello per la caratterizzazione del paziente cachettico

Valutazione dell'apporto nutrizionale: la valutazione dell'introito calorico può essere effettuata tramite la tecnica della registrazione in appositi diari dietetici, compilati dal paziente per un periodo di alcuni giorni (3-7 giorni), dei cibi assunti, pesati (o stimati su porzioni standard). La valutazione ed il successivo approccio nutrizionale dovrebbero essere eseguiti da un team multidisciplinare, come per tutti gli aspetti delle cure palliative. La valutazione nutrizionale del paziente neoplastico deve essere effettuata il più precocemente possibile, utilizzando protocolli di screening adeguati e validati in oncologia, quali il "Mini Nutritional Assessment" (34) e il "Subjective Global Assessment" (35). Entrambi gli strumenti si sono dimostrati efficaci per stabilire il grado di malnutrizione. In particolare, il "Subjective Global Assessment" si è dimostrato valido per la valutazione dello stato nutrizionale del paziente con cachessia neoplastica in studi osservazionali (36-37). Il Mini Nutritional Assessment sembra meno specifico (38) e gli studi che lo utilizzano nella valutazione della cachessia neoplastica sono limitati a pazienti con tumore polmonare (39-40).

Valutazione della qualità di vita: allo scopo di valutare la qualità di vita, la capacità funzionale e gli aspetti psicosociali del paziente possono essere utilizzati questionari comunemente impiegati in oncologia, quali l'EORTC-QLQ-C30 e l'EQ-5D index, oppure strumenti più specifici come il FACT-

F, il MFSI-SF. La valutazione dello stato funzionale e della qualità di vita deve essere effettuata periodicamente, specialmente se il paziente è sottoposto a trattamento anticachettico.

Misurazione del dispendio energetico a riposo e dell'attività fisica: il dispendio energetico a riposo (REE) può essere valutato con la calorimetria indiretta (41). La valutazione routinaria dell'attività fisica è raccomandata per analizzare l'effetto della cachessia e di eventuali trattamenti anticachettici sulla capacità funzionale del paziente. L'attività fisica può essere valutata in maniera oggettiva, mediante l'utilizzo di opportuni strumenti elettronici portatili, facilmente indossabili dal paziente (activPAL o Armband) (42) o soggettiva, ovvero riportata dal paziente per mezzo di questionari validati. Gli strumenti elettronici sono in grado di registrare le attività quotidiane ed il dispendio energetico correlato all'attività fisica. La misurazione dell'attività fisica riveste particolare importanza per valutare l'efficacia dei trattamenti anticachettici; il suo incremento, inoltre, si correla con un miglioramento della qualità di vita (43-44).

4.3 Definizione prognostica

Strumenti di valutazione già validati possono essere utili per il clinico per l'inquadramento diagnostico e prognostico del paziente con cachessia neoplastica. Tale valutazione è preliminare alla scelta dell'approccio (interventistico attivo” potenzialmente curativo” o esclusivamente sintomatico) al paziente cachettico, poiché permette di stabilire l'aspettativa di vita, evitando inutili sovra trattamenti.

Tra gli strumenti che possono essere utilizzati si suggeriscono:

- Glasgow Prognostic Score (Figura 4) (45)
- PAP score (Figura 5) (46)

Il Glasgow Prognostic Score è stato utilizzato come indicatore prognostico in pazienti con neoplasia di diverse sedi in stadio avanzato sia in studi di coorte osservazionali (23-24) che in studi clinici randomizzati di trattamento anticachettico (25-26).

Tale parametro ha dimostrato sia il suo ruolo prognostico che la capacità di riflettere le modificazioni

corporee associate alla cachessia e indotte da un eventuale trattamento anticachettico. Recenti risultati di uno studio di coorte condotto su una vasta popolazione di pazienti neoplastici ha dimostrato che l'aggiunta di parametri quali la conta dei neutrofili e delle piastrine, aumenta il valore prognostico di questo punteggio (27). Sulla base di questi risultati il Glasgow Prognostic Score può essere considerato un indice semplice e affidabile e il suo uso può essere raccomandato nella pratica clinica.

5. Approccio terapeutico della cachessia neoplastica

Il trattamento della cachessia deve tenere in considerazione la prognosi del paziente e la presenza di sintomi non controllati (nausea, vomito, stipsi, dolore ecc). Il tipo di approccio e gli obiettivi variano a seconda del grado di severità della cachessia.

Pre-cachessia: le possibilità di terapia della cachessia in fase avanzata rimangono scarse. Pertanto, è fondamentale instaurare un trattamento quanto più precocemente possibile.

La terapia della pre-cachessia si basa su:

- Counseling alimentare;
- Controllo dei sintomi concomitanti;
- Eventuale somministrazione di integratori nutrizionali;
- Eventuale somministrazione di Megestrol acetato (MA) o Medrossiprogesterone acetato (MPA).

Cachessia: il trattamento dovrebbe essere finalizzato a recuperare il peso corporeo e la massa muscolare o, in via subordinata, ad evitare ulteriori peggioramenti.

Questi obiettivi possono essere raggiunti con un approccio multimodale, stabilito sulla base di un'approfondita valutazione e periodico monitoraggio dei parametri diagnostici.

La terapia della cachessia si basa su:

- Supporto nutrizionale/dietetico;
- Somministrazione di MA/MPA;
- Somministrazione di anti-infiammatori e modulanti il metabolismo proteico muscolare;
- Terapia dei sintomi concomitanti;

- Trattamento disease-oriented, allo scopo di ridurre l'ipercatabolismo associato alla neoplasia.

Cachessia refrattaria: l'obiettivo del trattamento non è il recupero della perdita di peso, ma il controllo dei sintomi ed il miglioramento della qualità della vita del paziente.

I pazienti con cachessia refrattaria hanno una ridotta aspettativa di vita, che non consente di mettere in atto un efficace trattamento anticachettico.

In questo stadio, il costo ed i rischi della nutrizione artificiale superano i benefici.

La terapia deve essere finalizzata ad alleviare le complicanze della cachessia ed il distress dei pazienti e dei familiari e controllare i sintomi concomitanti.

5.1 Supporto nutrizionale

Nei confronti dei pazienti neoplastici possono essere impiegati tutti i tipi di supporto nutrizionale, a partire dalla prescrizione di una adeguata dieta alimentare, alla integrazione con prodotti specifici per via orale, alla nutrizione enterale o parenterale in ospedale o a domicilio.

La scelta dipende dallo stato di nutrizione del paziente, dalla funzionalità del tratto digerente, dal programma terapeutico e dalla prognosi (47).

5.1.1 Supporto artificiale enterale o parenterale

Quesito 3: *Nei pazienti con cachessia neoplastica l'utilizzo della nutrizione artificiale da sola può contrastare la perdita di peso e favorire l'incremento della massa magra?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

La nutrizione artificiale è un intervento mirato a migliorare lo stato di malnutrizione ma non capace di modificare il quadro della cachessia. I dati di letteratura sulla nutrizione artificiale nei pazienti oncologici non supportano una significativa efficacia in senso anticachettico e ne limitano l'utilizzo in situazioni specifiche di malnutrizione come interventi di chirurgia, trattamenti radio-chemioterapici a dosi intense, mucosite oro-esofagea ed intestinale, occlusione intestinale.

In generale, il trattamento nutrizionale artificiale dovrebbe garantire al paziente malnutrito, o a rischio di malnutrizione, la possibilità di effettuare la migliore terapia “disease-oriented”, mantenendo quanto più possibile l'intensità di dose ottimale.

Seppure con una qualità di evidenza bassa derivante da pochi studi randomizzati condotti su una popolazione eterogenea, i.e., pazienti neoplastici candidati a chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia o a esclusive cure palliative, il beneficio derivante dalla nutrizione artificiale è non significativo, ad eccezione dei pazienti con ostruzione meccanica del tratto gastroenterico.

Una revisione sistematica del 2019, che ha incluso 2 trials randomizzati sottostimati e 6 studi osservazionali per un totale di 894 pazienti, ha dimostrato che il trattamento con la nutrizione parenterale nei pazienti con neoplasia in stadio avanzato non fosse superiore in termini di sopravvivenza rispetto alla sola idratazione nei pazienti terminali o al “*counseling*” dietetico nei pazienti capaci di nutrirsi per via enterale (48). Alcuni studi osservazionali (49-51) dimostrano un beneficio della nutrizione artificiale in termini di sopravvivenza in pazienti con neoplasie in stadio avanzato e severa malnutrizione condizionante la prognosi. Altri studi hanno valutato l'utilizzo della cosiddetta “nutrizione parenterale supplementare” in associazione a supporto nutrizionale orale in paziente che hanno un inadeguato introito calorico (52). Anche in questo ambito però gli studi randomizzati sono veramente pochi (la maggior parte dei dati derivano da studi osservazionali). In dettaglio, Obling 2019 (52) hanno randomizzato 47 pazienti affetti da tumori del tratto gastro enterico metastatici a ricevere supporto nutrizionale orale o supporto nutrizionale in associazione a nutrizione parenterale: gli autori hanno osservato un miglioramento della massa magra e della qualità di vita ma nessuna differenza in termini di sopravvivenza. Bisogna però dire che l'analisi statistica era inficiata dall'eccessivo numero di test statistici effettuati (52).

Limiti: I limiti degli studi inclusi nella meta-analisi sono quasi esclusivamente studi osservazionali. Inoltre, i criteri per la valutazione di sopravvivenza e qualità di vita erano molto eterogenei negli studi clinici e pertanto la qualità dell'evidenza in termini di impatto su tali parametri è molto bassa.

Bilancio beneficio/danno: Sulla base di dati di revisioni della letteratura la nutrizione artificiale può essere utile nei casi di occlusione intestinale o per altri motivi di intolleranza alimentare se la prognosi è superiore a 3 mesi o il Karnofsky Performance Status è maggiore di 50; in ogni caso devono essere sempre valutati i rischi associati al trattamento.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	<p>La nutrizione artificiale può essere presa in considerazione come prima opzione in alcune categorie di pazienti, ossia con malnutrizione severa o ipofagia, quando l'introito calorico per via naturale è significativamente ridotto e rimane inadeguato per un periodo prolungato di tempo.</p> <p>La nutrizione artificiale può essere indicata esclusivamente nei pazienti la cui malnutrizione, e non la progressione di malattia, rischi di condizionare significativamente la prognosi (48).</p>	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Indicazione Nutrizione enterale/parenterale:

- * Efficacia non dimostrata
- * Indicata solo se:
 1. Attesa di vita è primariamente condizionata dalla malnutrizione più che dalla malattia;
 2. Attesa di vita >3 mesi;
 3. La malnutrizione determina le condizioni cliniche senza significativa sintomatologia associata, oppure questa è ben controllata;
 4. Il KPS > 50

Quesito 4: *In pazienti in fase terminale, con malattia non più suscettibile di terapie disease-oriented, la nutrizione artificiale può influenzare il loro stato nutrizionale e la loro qualità di vita?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Non esistono trial clinici randomizzati che dimostrano l'efficacia della nutrizione artificiale in pazienti in fase terminale con malattia incurabile e limitata aspettativa di vita.

In uno studio randomizzato su 309 pazienti affetti da tumore del tratto gastroenterico e cachessia non più eleggibili per trattamento antineoplastico attivo lo studio nella analisi intention-to-treat non ha dimostrato alcun beneficio nel braccio trattato con supporto nutrizionale in termini di composizione corporea e sopravvivenza (53).

Un piccolo studio randomizzato ha arruolato pazienti con aspettativa di vita inferiore a 3 mesi non eleggibili per nutrizione enterale a ricevere nutrizione parenterale totale o sola terapia idratante ev; lo studio è stato chiuso precocemente per la ridotta compliance ed i dati disponibili dimostrano che la nutrizione parenterale non ha migliorato la sopravvivenza (endpoint primario) (sopravvivenza media nel gruppo di controllo CI 95% 5.7–10.3 giorni versus 13 giorni nel gruppo trattato con nutrizione parenterale CI 95% 3.1–22.9 giorni; $p=0.982$) (54).

Limiti: I dati disponibili (eccetto un piccolo studio randomizzato conclusosi precocemente) non derivano da studi condotti specificamente su pazienti “terminali” ma includevano una popolazione eterogenea in cui alcuni pazienti erano ancora soggetti a terapia antineoplastica, inoltre l'aspettativa di vita è stata stimata negli studi per lo più con metodi soggettivi (ossia opinione del medico curante attraverso specifica domanda) e non con metodi oggettivi (specifici score prognostici).

Bilancio beneficio/danno: La nutrizione parenterale nei pazienti in stadio avanzato con ridotta aspettativa di vita affetti da cachessia senza ostacolo intestinale all'alimentazione, non migliora la qualità di vita né la sopravvivenza. Pertanto, la nutrizione parenterale non dovrebbe essere prescritta in pazienti neoplastici in fase avanzata con cachessia in assenza di occlusione intestinale o ostacolo alla deglutizione, se l'aspettativa di vita è inferiore a 3 mesi.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti in fase avanzata di malattia non suscettibili di trattamento disease-oriented la nutrizione artificiale non dovrebbe essere presa in considerazione (53-54).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.1.2 Integratori nutrizionali o “nutraceutici”

Il termine integratori nutrizionali non è univocamente definito nella letteratura ed è utilizzato per indicare integratori di minerali, vitamine, antiossidanti, ma anche acidi grassi omega 3 e aminoacidi.

L’attività antiinfiammatoria e antiossidante dei principi attivi, in essi contenuti, contrastano le alterazioni metaboliche che caratterizzano la cachessia e la perdita di peso associata (55).

5.1.2.1 Aminoacidi a catena ramificata

Gli aminoacidi a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina) hanno dimostrato, in studi su modelli animali di cachessia, la capacità di contrastare la proteolisi e l’atrofia muscolare (56). In alcuni studi di fase II, la loro somministrazione per os, ad un dosaggio di circa 10-20 g/die, si è rivelata efficace nel migliorare l’anoressia (attraverso la loro capacità di ridurre l’ingresso di triptofano nel cervello, e dunque la sintesi di serotonina) e nel contempo favorire la sintesi proteica muscolare, riducendo processi di degradazione (57).

In uno studio clinico di fase III randomizzato, doppio cieco versus placebo, la somministrazione di beta-idrossil-beta-metil butirato, glutamina e arginina per il trattamento della cachessia neoplastica (studio RTOG 0122) non ha dimostrato efficacia nell’incrementare la massa magra e nel migliorare la qualità di vita. Solo il 37% dei pazienti ha completato lo studio come da protocollo e il 45% dei pz è stato perso al follow up. (58). Pertanto, non vi sono dati sufficienti e consistenti per raccomandare l’uso di tali agenti nel trattamento della cachessia neoplastica.

5.1.2.2 Acido eicosapentaenoico (EPA)

Quesito 5: La supplementazione orale con EPA è indicata nel trattamento della cachessia neoplastica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Gli acidi grassi omega-3, in particolare l'EPA, sono dotati di un effetto anti-infiammatorio e di inibizione della sintesi di alcune citochine e sono in grado di attenuare la degradazione proteica ubiquitina-dipendente, in maniera diretta o attraverso una modulazione dell'azione delle citochine pro-infiammatorie e del PIF.

La revisione sistematica della "European Palliative Care Research Collaboration" (59) ha incluso 38 studi e ha evidenziato che, nonostante numerosi studi clinici non randomizzati, e spesso includenti un campione di dimensioni piccole, abbiano evidenziato qualche beneficio della supplementazione con EPA, gli studi clinici randomizzati di dimensioni maggiori non hanno dimostrato risultati positivi significativi. La revisione in particolare ha incluso 3 revisioni sistematiche e 6 studi clinici randomizzati (tutti in doppio cieco eccetto uno che hanno confrontato la supplementazione con EPA versus nutrizione standard senza supplementazione. Altri 3 studi randomizzati hanno confrontato la supplementazione con EPA versus un'altra terapia farmacologica (melatonina, megestrolo o combinazione di più farmaci). Tutti gli studi sono stati condotti su pazienti neoplastici con cachessia. Delle tre revisioni sistematiche solo una ha formulato una debole raccomandazione positiva a favore dell'utilizzo della supplementazione con EPA nei pazienti neoplastici avanzati con perdita di peso (raccomandazione di grado B). Le altre due revisioni non hanno mostrato una chiara superiorità e vantaggio dalla supplementazione con EPA. Analogamente, 4 dei 6 studi randomizzati di alta qualità non hanno dimostrato un beneficio significativo derivante dalla somministrazione di EPA. Gli altri due studi randomizzati hanno ottenuto risultati statisticamente significativi in termini di sopravvivenza in uno studio e di attività fisica nell'altro, ma nessuno dei due studi ha dimostrato un aumento significativo del peso corporeo.

Limiti: Globalmente gli studi inclusi nella revisione sistematica erano piuttosto eterogenei e con una potenza inadeguata per dimostrare effetto su tossicità e sopravvivenza.

Bilancio beneficio/danno: Gli studi hanno dimostrato efficacia in peso massa magra e alcuni aspetti della qualità di vita ma limitatamente a pazienti in trattamento antineoplastico attivo, mentre in pazienti al di fuori di trattamento antineoplastico nessun beneficio degli EPA è stato dimostrato. Gli studi concordano nel

dimostrare una sostanziale assenza di tossicità legata al trattamento con tali supporti nutrizionali. Esiste in letteratura pertanto un'assenza di consenso sul beneficio effettivo degli omega 3 da soli, laddove sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia nel trattamento combinato.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	La supplementazione orale con EPA non dovrebbe essere presa in considerazione per il trattamento della cachessia (59).	Condizionata a sfavore
Moderata	La supplementazione orale con EPA può essere presa in considerazione come prima opzione e somministrata ad una dose di almeno 1,5 g/die per migliorare il peso corporeo e la massa magra in pazienti in trattamento attivo con malnutrizione (59).	Condizionata a favore
COI: Nessun conflitto dichiarato		

5.2 Approccio Farmacologico

Numerosi farmaci sono stati studiati quale potenziale trattamento per la cachessia neoplastica. Ad oggi però solo i corticosteroidi e i progestinici hanno dimostrato, attraverso studi clinici randomizzati, effetti positivi su appetito e peso corporeo, sebbene il loro uso possa essere gravato da importanti effetti collaterali. Gli altri agenti farmacologici sono stati studiati in maniera troppo eterogenea, nell'ambito di studi di scarsa qualità e con risultati contrastanti, pertanto verranno presentati in un paragrafo a parte come farmaci ancora in fase di valutazione (Paragrafo. 5.2.3).

5.2.1 Progestinici

Quesito 6a: E' indicato un trattamento farmacologico a base di progestinici per il trattamento della cachessia neoplastica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio (2 record). (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Il medrossiprogesterone acetato (MPA) ed il megestrolo acetato (MA) sono attualmente gli unici farmaci con indicazione terapeutica ministeriale per la cachessia, non solo di origine neoplastica.

Il razionale per il loro utilizzo proviene sia da studi sia sperimentali che clinici. I progestinici inducono una ridotta sintesi e rilascio di citochine pro-infiammatorie nei pazienti trattati, e tale meccanismo sembra essere il principale responsabile dell'effetto anti-cachettico (60-61).

Una revisione sistematica della letteratura ha valutato l'utilizzo del MA per il trattamento della cachessia (62). La revisione non era limitata alla cachessia neoplastica e ha analizzato un totale di 30 studi di cui 22 condotti in pazienti neoplastici. I risultati nella sottocategoria dei pazienti neoplastici hanno evidenziato un miglioramento significativo dell'appetito (RR 2,57, CI 95% 1,48-4,49), del peso corporeo (RR 1,55, CI 95% 1,06-2,26) e della qualità di vita (RR 1,91, CI 95% 1,02-3,59) nei pazienti trattati con MA versus placebo. Nel confronto con altri farmaci il megestrolo acetato ha ottenuto un miglioramento significativo del peso corporeo (RR 1,66, CI 95% 1,09-2,52) nella popolazione generale ma non nella sottocategoria dei pazienti neoplastici, laddove nessun vantaggio è stato osservato per appetito (RR 1,03, CI 95% 0,64-1,67) e qualità della vita (RR 1,05, 95% CI 0,77 to 1,44). Nella maggior parte degli studi è stato valutato solo l'incremento del peso corporeo ma non della massa magra (fat free mass) e della massa muscolare (solo 7 studi hanno valutato misure antropometriche, i.e. la circonferenza brachiale). Gli autori hanno inoltre confrontato alte e basse dosi di MA, laddove la dose media più frequentemente utilizzata è stata di 400-480 mg/die, le alte dosi hanno dimostrato un significativo miglioramento del peso (RR 0,77, 95% CI 0,64-0,93), ma non dell'appetito e della qualità di vita verso le dosi basse. Per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi, il trattamento con MA è risultato associato ad una maggiore incidenza di decessi (RR 1,42, 95% CI 1,04-1,94), edema (RR 1,36, 95% CI 1,07-1,72), impotenza (RR 2,58, 95% CI 1,78-3,75), ed eventi tromboembolici (RR

1.84, 95% CI 1.07-3.18). I limiti degli studi sono stati la carenza di informazioni su alcuni dati (i.e., le misure antropometriche) che quindi non sono stati potuti includere nella analisi, il breve tempo di follow-up, e il fatto che ha fronte di una maggiore mortalità per il MA gli studi non erano però disegnati per valutare come endpoint la mortalità (62). Per quanto riguarda gli eventi avversi, seppure la revisione del 2013 (62) ha riportato che il trattamento con megestrolo acetato era associato con un aumento della mortalità, un aggiornamento più recente della stessa metanalisi (63) ha concluso che il trattamento con progestinici non aumenta il tasso di eventi avversi o di mortalità (RR 1.26, 95% CI 0.70-2.27 versus placebo; RR 1.53, 95% CI 1.02-2.29 versus altri farmaci). Questa più recente metanalisi non ha identificato una differenza tra le alte e le basse dosi né in termini di aumento di peso (differenza media -0.94 kg, 95% CI -3.33-1.45), qualità di vita (differenza media 0.31 95% CI -0.19-0.81), o incidenza di eventi avversi (RR 1.34, 95% CI 0.65-2.76). Pertanto, non era possibile stabilire una dose ottimale di MA.

Limiti: Gli studi clinici sono piuttosto eterogenei in termini di criteri di arruolamento che definiscono la cachessia neoplastica e di endpoint. Molti studi sono datati e non tengono conto degli attuali criteri diagnostici e obiettivi del trattamento anticachettico quali stabiliti nei consensus paper principali.

Rapporto beneficio/danno: L'utilizzo dei progestinici per contrastare la cachessia neoplastica è stato studiato in numerosi studi clinici randomizzati, dimostrando un beneficio su appetito e aumento del peso corporeo. Il loro uso clinico però può essere gravato da un rischio significativo di effetti collaterali severi, per cui vanno attentamente valutate controindicazioni e fattori di rischio personali.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	I progestinici dovrebbero essere presi in considerazione come prima opzione nei pazienti con cachessia in quanto inducono un miglioramento dell'appetito e del peso corporeo, anche se non modificano la massa muscolare (62-63).	Forte a favore
Moderata	Possono essere presi in considerazione come prima opzione anche nei pazienti con cachessia refrattaria e quelli in cui l'anoressia è il sintomo più rilevante (62-63).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

La dose raccomandata per il MPA potrebbe essere di 500 mg/die per os, oppure 500 mg i.m. alla settimana nei pazienti non in grado di assumere terapia per os.

5.2.2 Corticosteroidi

Quesito 6b: *E' indicato un trattamento farmacologico a base di corticosteroidi per il trattamento della cachessia neoplastica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei farmaci stimolanti l'appetito in pazienti con cachessia neoplastica. Sono stati analizzati 55 studi e solo per due farmaci sono emerse evidenze a supporto dell'utilizzo in questo setting di pazienti: i progestinici e i corticosteroidi. 6 studi hanno valutato i corticosteroidi che sono stati confrontati con placebo e hanno mostrato di essere significativamente più efficaci in termini di incremento dell'appetito e miglioramento della qualità di vita ma per un tempo limitato in quanto il beneficio si esaurisce in due/quattro settimane (64).

Nessuno degli studi sui corticosteroidi disponibili ha valutato e/o dimostrato un effetto favorevole sull'aumento del peso corporeo. Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi nella cachessia neoplastica non è completamente noto, sebbene l'inibizione dell'azione delle prostaglandine e della produzione di IL-1 e TNF-alpha siano tra i più probabili.

Limiti: Gli studi clinici sono piuttosto eterogenei in termini di criteri di arruolamento che definiscono la cachessia neoplastica e di endpoint.

Rapporto beneficio/danno: La maggior parte degli studi clinici dimostrano un beneficio seppur transitorio in appetito e senso generale di benessere ma nessuna efficacia in termini di miglioramento di massa magra e sopravvivenza. La possibilità di severi effetti collaterali con l'uso prolungato (immunosoppressione, edema, etc) deve essere attentamente considerata.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	I corticosteroidi possono essere presi in considerazione come prima opzione in pazienti con neoplasie in stadio avanzato, con aspettativa di vita molto ridotta, e comunque per brevi periodi di tempo (settimane), con finalità puramente palliativa (64).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il dosaggio da somministrare non è ben stabilito, benché dosaggi bassi, inferiori ad 1 mg/kg di prednisone, siano raccomandabili. Considerati i loro effetti collaterali un uso intermittente e per brevi periodi è consigliabile.

5.2.3 Inibitori selettivi della COX-2

Quesito 6c: *I farmaci antiinfiammatori non steroidei inibitori selettivi delle cicloossigenasi 2 possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Studi retrospettivi e prospettici, su pazienti neoplastici in stadio avanzato dimostrano che il trattamento con anti COX-2 può essere efficace nella cachessia neoplastica in termini di miglioramento del metabolismo energetico a riposo e dell'appetito, come conseguenza della loro attività antiinfiammatoria sistemica.

Una revisione sistematica della letteratura (65) ha incluso 4 trial clinici randomizzati condotti su pazienti neoplastici con perdita di peso o diagnosi di cachessia; in dettaglio, uno studio ha randomizzato (66) 11 pazienti con tumore del distretto testa-collo e del tratto gastroenterico a ricevere celecoxib 400 mg/die per 21 giorni e ha dimostrato un aumento significativo della perdita di peso (variazione media + 1kg nel braccio sperimentale versus -1,3 kg nel braccio placebo), del BMI (variazione media +0,31 kg/m² nel braccio sperimentale versus -0,56 kg/m² nel braccio placebo; p=0,05) e della qualità di vita (variazione punteggio medio +20 nel braccio sperimentale versus -10 nel braccio placebo; p=0,05). L'altro studio incluso era quello

di Cerchietti et al (67), studio pilota non randomizzato che ha dimostrato che un trattamento combinato, per 6 settimane, con celecoxib (200 mg 2 volte al dì), MPA (500 mg 2 volte al dì) e integrazione nutrizionale ha indotto una attenuazione significativa della perdita di peso (-0.13 ± 0.26 kg persi alla settimana durante il trattamento versus 1.28 ± 0.41 kg persi alla settimane prima dell'inizio del trattamento; $p=0,0001$), e miglioramento significativo di alcuni sintomi della cachessia quali nausea ($5,5 \pm 4,5$ prima del trattamento versus 0 ± 0 dopo il trattamento, $p=0,036$), astenia (8 ± 2 prima del trattamento versus 5 ± 3 dopo il trattamento, $p=0,009$) e appetito (1 ± 1 prima del trattamento versus 10 ± 0 dopo il trattamento, $p=0,001$). E' stato anche registrato un aumento della circonferenza brachiale ($31,25 \pm 1,32$ prima del trattamento versus $31,62 \pm 2,65$ dopo il trattamento, $p=0,025$) ed una tendenza all'aumento del BMI ($21,8 \pm 2,3$ prima del trattamento versus $22,2 \pm 2,3$ dopo il trattamento, $p=0,081$) e della massa magra ($46,5 \pm 5,7$ prima del trattamento versus $47,8 \pm 6,3$ dopo il trattamento, $p=0,095$).

Il terzo studio randomizzato (68) ha valutato l'utilizzo di indometacina 100 mg versus prednisolone versus placebo in pazienti con cachessia neoplastica: il braccio con indometacina era associato ad un miglioramento del performance status (punteggio medio 75 ± 2 nel braccio indometacina vs 73 ± 2 nel braccio prednisolone vs 66 ± 3 nel braccio placebo; $p=0,03$), ed un miglioramento del tempo di sopravvivenza (274 ± 28 nel braccio placebo versus 505 ± 65 giorni nel braccio indometacina; $p < 0,03$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra i bracci per quanto riguarda peso, circonferenza brachiale e forza muscolare. Mc Millan 1999 (69) hanno condotto uno studio randomizzato doppio cieco versus placebo che ha valutato l'efficacia di una combinazione di megestrolo acetato e ibuprofene versus megestrolo acetato e placebo su pazienti con tumore gastroenterico avanzato e perdita di peso. Il 63% dei pazienti non ha completato le 12 settimane previste di trattamento. Sui pazienti valutabili a 12 settimane, lo studio ha dimostrato una diminuzione del peso corporeo (mediana $-2,8$ kg) nel gruppo placebo + megestrolo acetato rispetto ad un aumento (mediana $+2,3$ kg) nel braccio megestrolo acetato + ibuprofene ($p < 0,001$).

Globalmente gli studi inclusi nella review hanno dimostrato un effetto terapeutico positivo degli antinfiammatori non steroidei sulla qualità della vita, performance status, marker infiammatori, aumento di peso e la sopravvivenza.

Limiti: la limitazione principale era rappresentata dalla eterogeneità dei criteri di inclusione e negli outcome valutati che rendeva difficile confrontare i risultati tra i diversi trials. Inoltre, gli studi inclusi nella revisione sistematica avevano una dimensione campionaria limitata, non prevedevano un braccio di controllo ed erano metodologicamente gravati da limiti dovuti spesso all'eccesso di molteplici obiettivi con un rischio elevato di falsi positivi.

Nonostante il loro potenziale interesse nel trattamento della cachessia, l'utilizzo degli anti COX-2 ha subito una battuta d'arresto negli anni successivi al 2005 quando è stata evidenziata da alcuni studi clinici una loro potenziale tossicità cardiaca che ha portato al ritiro dal mercato del rofecoxib e ad una restrizione del celecoxib alle indicazioni cliniche e ai dosaggi ormai consolidati. Non essendo in seguito emerse altre evidenze sulla loro possibile tossicità, che peraltro riguardava dosi di almeno 4 volte quelle utilizzabili per la prevenzione/trattamento della cachessia, si può ritenere proponibile, anche se i dati vanno ulteriormente supportati, l'utilizzazione del celocoxib alla dose di 200/300 mg/die.

Rapporto beneficio/danno: Gli inibitori selettivi delle COX-2 hanno dimostrato un beneficio nell'indurre un miglioramento/stabilizzazione della massa magra e peso corporeo. Le evidenze cumulative sono però di livello debole per i limiti metodologici degli studi randomizzati inclusi. Pochi effetti collaterali sono stati riportati.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Gli inibitori selettivi della COX-2 possono essere presi in considerazione come prima opzione nel trattamento della cachessia neoplastica. Ulteriori studi clinici randomizzati con una casistica più numerosa sono però necessari per meglio definire la loro efficacia come agenti singoli o in combinazione (65).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.4 Farmaci in fase di studio

5.2.4.1 Carnitina

Quesito 6d: La carnitina può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Svolge un ruolo determinante nel metabolismo degli acidi grassi liberi a lunga catena, intervenendo nel metabolismo lipidico ed energetico. La carnitina è un cofattore necessario per il trasporto degli acidi grassi a lunga catena all'interno della matrice mitocondriale, dove vengono sottoposti a ossidazione per la produzione della energia cellulare. Numerose evidenze precliniche supportano l'uso della carnitina per il trattamento della cachessia neoplastica (70).

Uno studio clinico di fase II (71) in un campione limitato di 12 pazienti affetti da neoplasie maligne di diverse sedi ha dimostrato che la somministrazione di 6 g/die di L-carnitina, per la durata di 30 giorni, è in grado di migliorare in modo significativo l'astenia (punteggio medio 25.40 ± 13.91 al basale versus 12.05 ± 12.56 dopo trattamento; $p < 0,001$), l'appetito (punteggio medio $4,75 \pm 2,59$ al basale versus $6,83 \pm 1,9$ dopo il trattamento; $p = 0,001$) e di aumentare la massa magra (peso medio 38.0 ± 7.36 kg al basale versus 40.39 ± 8.55 kg; $p < 0,05$).

Limiti: campione molto limitato numericamente, eterogeneo e non cachettica. Nessun evento avverso è stato riportato il trattamento è stato ben tollerato e nessun paziente ha interrotto precocemente lo studio.

Un recente studio prospettico, randomizzato controllato versus placebo (72) ha randomizzato pazienti con carcinoma del pancreas avanzato e cachessia a trattamento con L-Carnitina (4 g) per 12 settimane. I risultati pubblicati sono preliminari e si riferiscono ad una popolazione di 72 pazienti: il BMI ($+3.4 \pm 1.4\%$ versus -1.5 ± 1.4 , $p < 0.05$), lo stato nutrizionale (BMI $+3.4\% \pm 1.35$ vs $1.5\% \pm 1.4$, $p < 0.018$) e la qualità di vita ($+0,76$ nel braccio carnitina versus $-0,32$ nel braccio placebo, $p < 0,041$) sono migliorati nei pazienti in trattamento con L-carnitina rispetto al placebo. Lo studio presenta un elevato rischio di bias in quanto dopo che un'analisi ad interim prevista dal disegno dello studio dopo l'arruolamento di 72 pazienti ha dimostrato un'ampia variazione dell'errore standard nei valori dei parametri di infiammazione (parametro primario dello studio), il campione da arruolare sarebbe dovuto essere di 554 pazienti. Poiché tale numerosità è stata giudicata non raggiungibile, lo studio è stato chiuso dopo l'arruolamento di 72 pazienti. Pertanto, lo studio

pur dimostrando il beneficio ottenuto dalla L-carnitina su alcuni parametri rilevanti (peso corporeo, composizione corporea e Qualità della Vita) era sottostimato per determinare la significatività statistica di altri parametri secondari (fatigue e sopravvivenza).

Limiti: campione molto limitato numericamente, chiusura precoce dell'arruolamento, popolazione eterogenea e non cachettica.

Bilancio beneficio/danno: Il trattamento con Carnitina è ben tollerato e praticamente privo di effetti collaterali (unici effetti collaterali, peraltro poco frequenti, sono l'epigastralgia e, più raramente, la diarrea). I risultati per quanto preliminari sembrano promettenti sia sui parametri di composizione corporea e nutrizionali che di qualità della vita. Il trattamento è ben tollerato.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	La L-carnitina, specialmente in combinazione, può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica utile nella cachessia non refrattaria (71-72).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.4.2 Talidomide

Quesito 6e: *La Talidomide può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Una revisione sistematica della letteratura (73) ha preso in esame tre studi clinici randomizzati (25;74-75) condotti su pazienti neoplastici in fase avanzata con diagnosi di perdita di peso o cachessia per valutare l'efficacia e la tossicità del trattamento con talidomide. Per quanto riguarda gli outcomes principali (composizione corporea, in particolare massa magra), uno dei due studi versus placebo (74) ha dimostrato una significativa differenza nella modificazione del peso corporeo (-2,59 kg, 95% CI -4,3 -0,8, p = 0,005 a 4 settimane; -3.57 kg, 95% CI-6.8 -0.3, p=0.034 a 8 settimane) e della massa muscolare (a 4 settimane +1cm³ nel braccio con talidomide versus - 4,6 cm³ nel braccio placebo, differenza assoluta -5,6 cm³, 95% CI -8.9 -

2.2, $p = 0.002$ a 4 settimane di trattamento; a 8 settimane $-0,5 \text{ cm}^3$ nel braccio sperimentale versus $-8,4 \text{ cm}^3$ nel braccio placebo, differenza assoluta -7.9 cm^3 , 95% CI $-14.0 -1.8$; $P = 0.014$). Lo studio di Mantovani et al (25) non ha dimostrato un vantaggio del braccio con sola talidomide verso gli altri bracci di trattamento per quanto riguarda la composizione corporea.

Limiti: il numero di studi inclusi era molto basso (soltanto 3): due studi erano verso placebo e uno verso altro trattamento attivo. Inoltre, due studi non hanno raggiunto la numerosità campionaria calcolata nel disegno statistico. Gli studi inoltre presentano una notevole eterogeneità in particolare per quanto riguarda i criteri di inclusione nonché i parametri valutati come outcomes, le tempistiche previste per le valutazioni e i tipi di tumore inclusi.

Un ulteriore studio clinico su un numero limitato di pazienti, randomizzato versus placebo su 31 pazienti (76) non ha dimostrato che la talidomide in monoterapia è capace di migliorare l'appetito e la qualità di vita.

Bilancio beneficio/danno: il beneficio del trattamento con talidomide da solo da quanto risulta dai pochi studi randomizzati di adeguata numerosità campionaria è limitato in particolar modo sugli endpoint primari quali peso corporeo e massa magra. La tollerabilità è stata invece contrastante nei diversi studi: Gordon et al (74) hanno riportato una buona tollerabilità, laddove Wilkes 2011 (75) hanno registrato una scarsa tollerabilità. I principali effetti collaterali severi sono stati neuropatia (che in alcuni casi ha portato a interruzione del trattamento), reazione cutanea eritematosa (che ha portato a riduzione di dose e in alcuni casi a sospensione del trattamento) sonnolenza diurna severa (con conseguente riduzione di dose o interruzione del trattamento). Pertanto, le evidenze attuali non supportano l'uso della talidomide per il trattamento della cachessia neoplastica.

Certezza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	La talidomide non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per il trattamento della cachessia neoplastica (73).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Sono necessari altri studi, più ampi e randomizzati per valutare l'efficacia del trattamento con la talidomide sia singolarmente che in combinazione con altri farmaci.

5.2.4.3 Cannabinoidi

Quesito 6f: I Cannabinoidi possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Due studi randomizzati di fase III pubblicati (77-78) non hanno dimostrato un effetto significativo con l'uso di cannabinoidi in termini di miglioramento di peso corporeo, appetito e qualità di vita. In dettaglio, uno studio (77) ha reclutato 243 pazienti affetti da neoplasie in stadio avanzato con perdita di peso, randomizzandoli a ricevere tetraidrocannabinolo 2.5 mg+1 mg cannabidiolo (braccio 1) o tetraidrocannabinolo 2.5 mg (braccio 2) o placebo (braccio 3): 164 pazienti hanno completato il trattamento. L'analisi "intent-to-treat" ha dimostrato che non c'era differenza statisticamente significativa in termini di miglioramento di appetito (+5,4 mm nel braccio 1, + 0,6 nel braccio 2 versus +5,8 nel braccio placebo; $p=0,046$ e $p=0,95$, rispettivamente) e di Qualità di Vita (+1,1 nel braccio 1, + 5,1 nel braccio 2 versus +3,0 nel braccio placebo; $p=0,80$ e $p=0,43$, rispettivamente). Un aumento dell'appetito è stato osservato nel 73%, 58%, e 69% dei pazienti arruolati nel braccio 1, 2 o placebo, rispettivamente ($p=0,068$). Una revisione indipendente dei dati ha raccomandato la fine del reclutamento per insufficiente evidenza di differenza tra i bracci. Il secondo studio (78) ha randomizzato 469 pazienti affetti da neoplasia in stadio avanzato a ricevere dronabinolo versus megestrolo acetato versus la combinazione dei due agenti. I risultati hanno dimostrato che il megestrolo acetato da solo rispetto al braccio con dronabinolo era capace di ottenere un maggiore miglioramento dell'appetito (75% dei pazienti nel braccio con megestrolo acetato versus 49% nel braccio con dronabinolo, $p=0,0001$) e del peso corporeo (11% nel braccio con solo megestrolo versus 3% nel braccio con dronabinolo, $p=0,02$). Il braccio di combinazione non determinava un maggiore beneficio né per quanto riguarda l'appetito né il peso rispetto al braccio con megestrolo acetato da solo.

Limiti: Le evidenze sull'utilizzo dei cannabinoidi per il trattamento della cachessia neoplastica sono limitate (mancanza di parametri di composizione corporea) seppure di qualità soddisfacente (due studi randomizzati, privi di bias, con adeguata numerosità campionaria, adeguata selezione dei pazienti e dei parametri di valutazione/endpoints).

Bilancio beneficio/danno: I cannabinoidi sembrano ben tollerati alle dosi testate negli studi clinici, la loro efficacia è sovrapponibile a quella del megestrolo acetato. Gli effetti collaterali sembrano essere correlati all'incremento di dose.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	I cannabinoidi nel trattamento della cachessia neoplastica non dovrebbero essere presi in considerazione come prima opzione in quanto non esistono evidenze sufficienti per raccomandarne l'impiego (79-80).	Condizionata a sfavore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.2.4.4 Steroidi anabolizzanti

Quesito 6g: *Gli steroidi anabolizzanti possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Gli steroidi anabolizzanti sono derivati sintetici del testosterone con maggiori effetti anabolizzanti e scarsa attività androgena (nandrolone decanoato, oxandrolone, etc.), testati per il loro effetto anabolizzante nella cachessia associata a differenti patologie (AIDS, BPCO, insufficienza renale cronica) (79). L'uso nei pazienti con cachessia neoplastica deve essere preso in considerazione con estrema cautela a causa della tossicità epatica. I modulatori selettivi dei recettori per gli androgeni appartengono ad una nuova classe di agenti con proprietà anabolizzanti recentemente sviluppati e caratterizzati dall'assenza degli effetti avversi associati al testosterone. In particolare, tra questi l'enobosarm in uno studio randomizzato di fase II doppio cieco versus placebo (80) in una popolazione di 159 pazienti neoplastici con perdita di peso (2% negli ultimi due mesi

precedenti l'arruolamento) ha dimostrato di essere ben tollerato e di indurre un significativo aumento della massa magra che costituiva l'obiettivo primario dello studio. In dettaglio, enobosarm sia alla dose di 1 mg che alla dose di 3 mg ha ottenuto un significativo aumento della massa magra (endpoint primario dello studio) (enobosarm 1 mg +1.5 kg, range -2.1 to 12.6, $p=0.0012$; enobosarm 3 mg + 1.0 kg, -4.8 to 11.5, $p=0.046$). Viceversa, la variazione della massa magra nel braccio placebo non è stata significativa (0.02 kg, range -5.8 to 6.7, $p=0.88$).

Limiti: Una limitazione dello studio è rappresentata dalla eterogeneità della popolazione inclusa che variava da pazienti con recente diagnosi di tumore a pazienti che avevano ricevuto già diverse linee di trattamento antineoplastico; pertanto anche il grado di perdita di peso e la severità della cachessia poteva essere estremamente variabile (includendo anche casi di cachessia refrattaria). Un'altra limitazione dello studio è l'elevato numero di pazienti non valutabili nell'analisi finale di efficacia (59/159 pazienti) per interruzione precoce del trattamento (52 pazienti) o mancata valutazione dei parametri di efficacia (7 pazienti).

Un altro studio doppio cieco randomizzato versus placebo di trattamento con enobosarm in una popolazione di pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule in stadio avanzato in trattamento chemioterapico è attualmente in corso (81). I risultati preliminari su 641 pazienti arruolati hanno dimostrato un vantaggio per il braccio con enobosarm in termini di miglioramento della massa magra. In dettaglio, i pazienti trattati con enobosarm hanno avuto un minore tasso di diminuzione del peso corporeo rispetto al placebo ($p=0.038$) ed un aumento della massa magra (studio POWER 1: +0.41 kg nel braccio sperimentale versus -0.92 kg nel braccio placebo, $p<0.0001$; Studio POWER 2: +0.47 kg nel braccio sperimentale versus -0.37 kg nel braccio placebo, $p=0.0028$). L'incidenza di eventi avversi era simile nel braccio sperimentale e nel braccio con placebo.

Nonostante la rigorosità metodologica e l'adeguatezza del campione dei due studi, i dati disponibili (un solo studio randomizzato) sono troppo limitati e preliminari per potere al momento attuale esprimere un'indicazione su questo farmaco.

Alla data del 18/09/2021, l'impiego degli steroidi anabolizzanti nell'indicazione cachessia neoplastica non è autorizzato da EMA, e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale Italiano.

5.2.4.5 Grelina

Quesito 6h: La grelina può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La somministrazione di grelina può avere applicazioni terapeutiche nell'ambito della cachessia neoplastica per la sua capacità anabolizzante. In particolare, gli agonisti della grelina, come l'anamorelin, possono essere utilizzati in quanto mimano il ligando naturale del recettore per il segretagogo dell'ormone della crescita e stimolano così l'introito di cibo e l'appetito. A partire dal 2004, numerosi piccoli studi clinici hanno sperimentato l'uso della grelina in diverse formulazioni e in diverse condizioni associate a cachessia. Nel 2015 Garcia 2015 (82) hanno pubblicato i risultati "pooled" di 2 trials di Fase 2 in doppio cieco, randomizzati, controllati vs. placebo su 74 pazienti complessivi con cancro di diverse sedi e cachessia trattati con Anamorelin alla dose di 50 mg. /die per 12 settimane versus placebo: i pazienti trattati con Anamorelin avevano un aumento della massa magra di 1,89 kg (95% CI 0.84 - 2.95) mentre quelli trattati con placebo avevano una diminuzione di 0,20 kg. (-1.23 to 0.83) con una differenza tra i due gruppo pari a 2.09 kg (0.94-3.25) (p=0.0006). Erano presenti eventi avversi significativi in ambedue i gruppi. Limitazione dello studio erano la ridotta numerosità del campione e l'eterogeneità della popolazione per sede di tumore, trattamento e stadio di malattia. Lo studio con i risultati più interessanti è uno studio di fase III randomizzato che ha valutato l'uso di Anamorelin in pazienti con cancro polmonare NSCLC avanzato (Stadio III e IV) e cachessia: si tratta in realtà di 2 trials (ROMANA 1 con 484 pazienti; e ROMANA 2 con 495 pazienti) randomizzati, in doppio cieco, vs. placebo: la dose di Anamorelin era di 100/mg/die per 12 settimane (83). I risultati di questi trial hanno dimostrato un miglioramento significativo della LBM (endpoint primario) nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo trattato con placebo sia nel ROMANA 1 (aumento medio 0.99 kg [95% CI 0.61 - 1.36] vs -0.47 kg [-1.00 - 0.21], p<0.0001) che nel ROMANA 2 (0.65 kg [0.38 - 0.91] vs -0.98 kg [-1.49 - -0.41], p<0.0001). Non è stata invece osservata una differenza significativa per quanto riguarda la forza muscolare (altro endpoint primario). Complessivamente, inoltre, il trattamento con

Anamorelin è stato ben tollerato con rari eventi avversi di Grado 3/4 e anche la sopravvivenza non ha mostrato differenze tra i 2 gruppi.

Limiti: la principale limitazione è data dalla eterogeneità dei pazienti arruolati negli studi clinici pubblicati e per quanto riguarda gli studi ROMANA 1 e 2 dal mancato raggiungimento di uno degli endpoint primari.

Una revisione sistematica con metanalisi ha valutato l'efficacia dell'Anamorelin per il trattamento della cachessia neoplastica in pazienti con neoplasia polmonare NSCLC. In 6 studi che includevano 1641 pazienti il peso totale e la massa magra erano significativamente incrementati nel gruppo trattato con Anamorelin rispetto a placebo (MD 1.78, 95% CI: 1.28–2.28, $p < 0.00001$; MD 1.10, 95% CI: 0.35–1.85, $p = 0.004$, respectively) con un miglioramento della qualità di vita (MD 0.19, 95% CI: 0.08–0.30, $p = 0.0006$). La frequenza degli eventi avversi e la OS non mostravano differenze significative tra i due gruppi (84).

Bilancio beneficio/danno: I benefici dimostrati con l'uso di anamorelin su massa magra, appetito e diversi parametri di qualità di vita a fronte di una buona tollerabilità (solo 1% di iperglicemia di grado 3/4), suggeriscono un potenziale uso di anamorelin per il trattamento della cachessia neoplastica. I dati ad oggi disponibili non consentono una raccomandazione; un ulteriore studio di fase III è in corso.

Alla data del 18/09/2021, l'impiego del farmaco Anamorelin nell'indicazione cachessia neoplastica non è autorizzato da EMA, e non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

5.2.5 Farmaci adiuvanti

Procinetici: tradizionalmente impiegati come anti-emetici (metoclopramide), possono ridurre il senso di sazietà precoce dei pazienti con malattia avanzata.

Indicazioni: senso di sazietà precoce, nausea cronica, dispepsia, gastroparesi.

Antidepressivi: alcuni studi hanno dimostrato un modesto effetto della mirtazapina (15-30 mg die) nella riduzione di nausea, ansia, insonnia e anoressia (85).

5.2.6 Farmaci emergenti

Numerosi farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici per lo più di fase I-II e vanno considerati esclusivamente investigazionali (tabella 1).

Tabella 1: Elenco dei farmaci investigazionali

Farmaco	Meccanismo d'azione	Fase di studio
Ostarina ⁸⁶	SARM (modulatore selettivo non steroideo del recettore per gli androgeni)	Studio di fase II sull'anziano positivo; studio sulla cachessia neoplastica in corso; studio di fase II verso placebo: miglioramento attività fisica, forza muscolare e QL
ALD518 ⁸⁷	Anticorpo anti-IL-6	Studi di fase I e II: miglioramento massa magra e sintomi
Lenalidomide ⁸⁸	Derivato della talidomide	Studio di fase II randomizzato versus placebo in corso
Olanzapina ⁸⁹	Neurolettico con azione oressizzante	Studi di fase I-II in corso
Monoclonal anti-IL-1alpha antibody ⁹⁰	Anticorpo anti IL-1alpha	Studio di fase II non randomizzato, non controllato
MT102 (espidololo) ⁹¹	Agente anabolizzante con attività sui recettori beta adrenergici, attività simpaticomimetica e antiserotoninergica.	Studio di fase III randomizzato doppio cieco versus placebo in pazienti con cachessia e neoplasia del polmone e del colon retto in stadio avanzato: in corso
OHR/AVR118	Agente immunomodulante ad ampio spettro con azione inibente le citochine proinfiammatorie	Studio aperto di fase II in pazienti con neoplasie in stadio avanzato: risultati preliminari dimostrano miglioramento appetito, depressione e forza muscolare
BYM 338	Fully human HuCAL-based antibody	Studio clinico randomizzato doppio cieco versus placebo in pazienti cachettici con neoplasia avanzata del polmone e del pancreas: in corso

5.2.7 Trattamento di combinazione

Quesito 7: *E' raccomandato un trattamento farmacologico singolo o combinato per il trattamento della cachessia neoplastica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi. (Vedi *Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La patogenesi della cachessia è determinata da diversi meccanismi; pertanto, un trattamento multimodale dovrebbe essere mirato ai diversi fattori patogenetici con maggiore probabilità di successo dei singoli farmaci.

Ci sono però finora pochi studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia di regimi di combinazione per il trattamento della cachessia.

Nel 2010 è stato pubblicato uno studio randomizzato di fase III su 332 pazienti con cachessia neoplastica randomizzati ad uno di 5 diversi gruppi di trattamento. Il trattamento più efficace si è dimostrato quello di combinazione che prevedeva l'associazione di MPA 500 mg/die, EPA, L carnitina 4 g/die, talidomide 200 mg/die. La durata del trattamento è stata di 4 mesi e lo studio ha dimostrato un miglioramento degli endpoint primari, ossia massa magra ($+2,1 \pm 2,1$ kg, CI95% 1,6 to 2,7, $p=0,007$), dispendio energetico a riposo (-133 ± 259 kcal/die, CI95% -200 to -65,4, $p=0,028$) ed astenia ($-7,5 \pm 12,8$, CI95% -10,4 to -4,6, $p=0,035$) nel braccio di combinazione (25).

Limiti: Il principale limite dello studio è rappresentato dal non raggiungimento della numerosità campionaria descritta nel disegno dello studio e dall'ampia variabilità di outcomes valutati per quanto i risultati siano omogenei e fortemente significativi.

L'efficacia del trattamento combinato contenente MPA+celecoxib + carnitina+antiossidanti è stato confermato anche in una popolazione di pazienti cachettiche, affette da tumori ginecologici (26). Lo studio è un trial clinico randomizzato condotto su una popolazione omogenea di 144 pazienti con tumori ginecologici in stadio avanzato di malattia, che ha confrontato il braccio di combinazione versus un braccio a base del trattamento con solo MPA (farmaco in indicazione in Italia per il trattamento della cachessia neoplastica). Lo studio ha dimostrato un vantaggio del braccio di combinazione per quanto riguarda gli obiettivi primari massa magra (differenza media: $+4.65$ kg, 95% CI $+8.8$ to 0.4 kg, $p=0,032$), REE (1166 ± 440 kcal/die pre-trattamento vs 1042 ± 303 kcal/die post-trattamento, $p=0,046$), fatigue (26.3 ± 17.1 pre-trattamento versus

19.9± 20.5 post-trattamento, p=0,049) e Qualità di Vita (53.8± 17.4 pre-trattamento versus 61.3± 20.9 post-trattamento, p=0,042) rispetto al braccio di controllo.

Limiti: Lo studio presenta una popolazione omogenea criteri di inclusione e una valutazione dettagliata dei principali endpoint della cachessia neoplastica, sebbene i diversi tipi di tumore ginecologico possano presentare una diversa incidenza di cachessia e diversa fisiopatologia dei sintomi correlati.

Uno studio recente, non randomizzato ha dimostrato che il regime di combinazione con carnitina+celecoxib+antiossidanti è efficace, indipendentemente dall'associazione con MA, nel migliorare i parametri chiave della cachessia neoplastica (92).

Limiti: Tale studio aveva come principale limitazione la ridotta numerosità campionaria e l'eterogeneità della popolazione arruolata per sede di neoplasia e trattamenti antineoplastici concomitanti e pertanto i risultati devono essere confermati su una casistica più ampia e più omogenea.

Rapporto beneficio/danno: L'approccio farmacologico combinato nei vari trials clinici ha dimostrato di essere ben tollerato ed efficace sui principali outcomes previsti per il trattamento della cachessia neoplastica. Anche la qualità di vita valutata nei diversi studi condotti ha dimostrato un beneficio. Però alcuni limiti metodologici rendono il livello di evidenza moderato.

Certeza Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Il trattamento multimodale di combinazione può essere preso in considerazione come prima opzione nei pazienti con cachessia neoplastica (25-26;94).	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

5.3 Approccio non farmacologico

5.3.1 Counseling nutrizionale

Se il paziente è ancora in grado di alimentarsi adeguatamente per la via naturale ed in grado di soddisfare i propri fabbisogni metabolici e nutrizionali, è certamente consigliata l'elaborazione di un piano dietetico

personalizzato, il più possibile rispondente alle preferenze del paziente, che potrà essere rivalutato ed eventualmente modificato anche su base settimanale.

Recenti revisioni narrative (93-94) riportano che il cosiddetto ‘nutritional counseling’, ossia il fornire al paziente un adeguato e sistematico ‘supporto tecnico’ sulla qualità e quantità di alimenti naturali da consumare, ed un adeguato follow-up nutrizionale, è in grado di influenzare positivamente la prognosi e di migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici, in tutte le fasi della malattia.

L’attenzione agli aspetti nutrizionali riveste un’importanza notevole per la prevenzione della perdita di peso e della cachessia, e deve essere perciò attuata quanto più precocemente possibile (95).

Molto spesso il paziente neoplastico è ancora in grado di alimentarsi, ma in quantità insufficienti a soddisfare i fabbisogni nutrizionali, a causa della anoressia o delle sequele gastro-intestinali delle terapie.

A seconda della situazione clinica, l’apporto calorico ritenuto adeguato dovrebbe essere 1.2-1.5 volte il dispendio energetico a riposo (circa 30-35 kcal/kg/die). Valori inferiori devono essere ritenuti a rischio di malnutrizione.

Il mantenimento del peso in pazienti in grado di alimentarsi, inseriti in un percorso di nutritional counseling, può considerarsi un buon indicatore di efficacia del trattamento, in particolare se associato a mantenimento di indici funzionali quali la forza muscolare e di indicatori della qualità di vita.

5.3.2 Intervento psicosociale

Il trattamento della cachessia neoplastica deve essere inserito nel contesto della migliore terapia di supporto che include l’ottimale gestione dei sintomi e un attento approccio psicosociale. L’integrità psico-emotiva, il suo livello di indipendenza ed il mantenimento della capacità di interazione sociale contribuiscono in maniera sostanziale alla qualità di vita del paziente neoplastico. Se non si interviene con un appropriato e personalizzato approccio psicosociale su questi aspetti, il mantenimento dell’integrità fisica ed il recupero del peso corporeo e della massa magra non ha alcun impatto sul benessere del paziente cachettico. Inoltre, alcuni sintomi caratterizzanti la cachessia, quali anoressia e fatigue, possono essere secondari a stress psicologico e gli stessi meccanismi patogenetici della cachessia (alterazioni metaboliche, infiammazione sistemica) possono indurre e contribuire all’insorgenza di alterazioni psicologiche (fatigue, depressione,

ansia). La modalità di approccio psicosociale nel paziente cachettico non è ancora ben definita in letteratura. Recentemente uno studio randomizzato ha dimostrato l'efficacia di una psicoterapia individualizzata specificatamente orientata alle necessità dei pazienti con neoplasie in stadio avanzato, nel migliorare la qualità di vita e la sofferenza emotivo e spirituale dei pazienti (96). L'utilizzo di tecniche di rilassamento, meditazione e psicoterapia ha dimostrato effetti positivi su peso, performance status e qualità di vita dei pazienti (97). Tali evidenze non costituiscono però indicazioni sufficienti per formulare delle raccomandazioni a proposito.

5.3.3 Attività fisica

L'esercizio fisico, nei pazienti precachettici o con cachessia "iniziale", ha dimostrato di migliorare l'insulino-resistenza, la sintesi proteica, e l'attività antiossidante. Inoltre, riduce la risposta proinfiammatoria e migliora lo stato immunitario (98). Tutti questi meccanismi possono contribuire a contrastare le modificazioni implicate nella patogenesi della cachessia neoplastica. È dimostrato che l'esercizio fisico di resistenza (endurance) migliora la fatigue associata al cancro e attenua la perdita di massa muscolare in altre condizioni cataboliche non neoplastiche. Gli studi sui pazienti con cancro avanzato sono però tuttora limitati e con una scarsa qualità metodologica (99).

Una recente metanalisi pubblicata nel 2014 ha analizzato gli studi clinici randomizzati controllati condotti in pazienti adulti con cachessia neoplastica e che confrontavano l'efficacia di un programma di attività fisica quale trattamento esclusivo o in associazione verso un braccio di non trattamento o di trattamento attivo. Gli autori non hanno individuato nessun trial clinico che soddisfacesse i criteri di inclusione nell'analisi e pertanto hanno concluso che non vi erano evidenze sufficienti per stabilire la sicurezza e l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con cachessia neoplastica. Trial clinici randomizzati sono assolutamente necessari (100). Pertanto, l'esercizio fisico secondo un programma individualizzato può essere consigliato in quanto una misura efficace per mantenere lo stato funzionale del paziente (101) ma non può essere allo stato attuale formulata una raccomandazione relativamente al trattamento della cachessia neoplastica.

6. Bibliografia

1. Tan BH, Fearon KC. Cachexia: prevalence and impact in medicine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:400-7.
2. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS, et al. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83:1345-50.
3. Churm D, Andrew IM, Holden K, et al. A questionnaire study of the approach to the anorexia-cachexia syndrome in patients with cancer by staff in a district general hospital. *Support Care Cancer* 2009;17:503-7.
4. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12:489-95.
5. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):90-9
6. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Available from: www.eprc.org
7. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008;27:793-9.
8. Argiles JM, Busquets S, Stemmler, et al. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Rev Cancer* 2014;14:754-62.
9. Laviano A, Meguid MM, Rossi-Fanelli F. Cancer anorexia: clinical implications, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4:686-94.
10. Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:435-61.
11. Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, et al. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med*. 2010;267:543-60.
12. Mantovani G, Macciò A, Lai P, et al. Cytokine activity in cancer-related anorexia/cachexia: role of megestrol acetate and medroxyprogesterone eacetate. *Semin Oncol* 1998;25(2Suppl. 6):45-52.
13. Grossberg AJ, Scarlett JM, Marks DL. Hypothalamic mechanisms in cachexia. *Physiol Behav*. 2010;100:478-89.
14. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med (Berl)*. 2001;79:406-14.
15. Reano S, Graziani A, Filigheddu N. Acylated and unacylated ghrelin administration to blunt muscle wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:236-40.
16. Ellegård LH, Ahlén M, Körner U, et al. Bioelectric impedance spectroscopy underestimates fat-free mass compared to dual energy X-ray absorptiometry in incurable cancer patients. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63:794-801.
17. Baracos VE, Reiman T, Mourtzakis M, et al. Body composition in patients with non-small cell lung cancer: a contemporary view of cancer cachexia with the use of computed tomography image analysis. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):1133S-7.
18. Lieffers JR, Mourtzakis M, Hall KD, et al. A viscerally driven cachexia syndrome in patients with advanced colorectal cancer: contributions of organ and tumor mass to whole-body energy demands. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89:1173-9.
19. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:90-9.
20. Burney BO, Hayes TG, Smiechowska J, et al. Low testosterone levels and increased inflammatory markers in patients with cancer and relationship with cachexia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E700-9.
21. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008;67:257-62.

22. Douglas E, McMillan DC. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: The Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treat Rev.* 2014;40:685–91.
23. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer* 2014;66(8):1362-70.
24. Bozzetti F, Cotogni P, Lo Vullo S, et al. Development and validation of a nomogram to predict survival in incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2335-40.
25. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010;15:200-11.
26. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol.* 2012;124:417-25.
27. Proctor MJ, Horgan PG, Talwar D, et al. Optimization of the systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Cancer* 2013;119:2325-32.
28. Nelson KA, Walsh D. The cancer anorexia-cachexia syndrome: a survey of the Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI) in advanced disease. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:424-8.
29. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Quantitative evaluation of oxidative stress, chronic inflammatory indices and leptin in cancer patients: correlation with stage and performance status. *Int J Cancer* 2002;98:84-91.
30. Smiechowska J, Utech A, Taffet G, et al. Adipokines in patients with cancer anorexia and cachexia. *J Investig Med.* 2010;58:554-9.
31. Mantovani G, Madeddu C, Macciò A. Cachexia and oxidative stress in cancer: an innovative therapeutic management. *Curr Pharm Des.* 2012;18:4813-8.
32. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, et al. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr.* 2011;106:1773-8.
33. Norman K, Stobäus N, Reiß J, et al. Effect of sexual dimorphism on muscle strength in cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:111-6.
34. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol.* 2011;22:835-41.
35. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996;12(1 Suppl):S15-9.
36. Del Fabbro E, Hui D, Dalal S, et al. Clinical outcomes and contributors to weight loss in a cancer cachexia clinic. *J Palliat Med.* 2011;14:1004-8.
37. Giannousi Z, Gioulbasanis I, Pallis AG, et al. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer* 2012;20:1823-9.
38. Read JA, Crockett N, Volker DH, et al. Nutritional assessment in cancer: comparing the Mini-Nutritional Assessment (MNA) with the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA). *Nutr Cancer* 2005;53(1):51-6.
39. Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, et al. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer.* 2011;74:516-20.
40. Gioulbasanis I, Baracos VE, Giannousi Z, et al. Baseline nutritional evaluation in metastatic lung cancer patients: Mini Nutritional Assessment versus weight loss history. *Ann Oncol.* 2011;22:835-41.
41. Johnson G, Sallé A, Lorimier G, et al. Cancer cachexia: measured and predicted resting energy expenditures for nutritional needs evaluation. *Nutrition* 2008;24:443-50.
42. Maddocks M, Wilcock A. Exploring physical activity level in patients with thoracic cancer: implications for use as an outcome measure. *Support Care Cancer.* 2012;20:1113-6.
43. Ferriolli E, Skipworth RJ, Hendry P, et al. Physical activity monitoring: A responsive and meaningful patient-centered outcome for surgery, chemotherapy, or radiotherapy? *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:1025-35.

44. Fouladiun M, Körner U, Gunnebo L, et al. Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. *Clin Cancer Res.* 2007;13:6379-85.
45. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:223-6.
46. Maltoni M, Scarpi E, Pittureri C, et al. Prospective comparison of prognostic scores in palliative care cancer populations. *Oncologist.* 2012;17:446-54.
47. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87:172-200.
48. Tobberup R, Thoresen L, Falkmer UG, et al. Effects of current parenteral nutrition treatment on health-related quality of life, physical function, nutritional status, survival and adverse events exclusively in patients with advanced cancer: A systematic literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;139:96-107.
49. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87(2):172-200.
50. Bozzetti F, Santarpia L, Pironi L, et al. The prognosis of incurable cachectic cancer patients on home parenteral nutrition: a multi-centre observational study with prospective follow-up of 414 patients. *Ann Oncol.* 2014;25:487-93.
51. Fan BG. Parenteral nutrition prolongs the survival of patients associated with malignant gastrointestinal obstruction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:508-510
52. Obling SR, Wilson BV, Pfeiffer P, et al. Home parenteral nutrition increases fat free mass in patients with incurable gastrointestinal cancer. Results of a randomized controlled trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2019; 38(1):182-90.
53. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al. Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. *Cancer.* 2004;100:1967-1977
54. Oh SY, Jun HJ, Park SJ, et al. A randomized phase II study to assess the effectiveness of fluid therapy or intensive nutritional support on survival in patients with advanced cancer who cannot be nourished via enteral route. *J Palliat Med.* 2014;17(11):1266-70.
55. Laviano A, Seelaender M, Sanchez-Lara K, et al. Beyond anorexia -cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy? *Eur J Pharmacol.* 2011;668(Suppl 1):87-90.
56. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J.* 2007;407:113-20.
57. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(8):550-2.
58. Berk L, James J, Schwartz A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a beta-hydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Support Care Cancer* 2008;16:1179-88.
59. Ries A, Trottenberg P, Elsner F, et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med.* 2012;26(4):294-304.
60. Mantovani G, Macciò A, Esu S, et al. Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:602-7.
61. Madeddu C, Macciò A, Panzone F, et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:1359-66.
62. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
63. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, et al. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018;9(3):444-52.
64. Tugba Yavuzsen, Mellar P. Davis, Declan Walsh, Susan LeGrand, and Ruth Lagman. Systematic Review of the treatment of Cancer-Associated Anorexia and Weight Loss. *J Clin Oncol* 2005 23:8500-8511.
65. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of

- cancer cachexia: A systematic review. *Palliat Med.* 2013; 27:295-303.
66. Lai V, George J, Richey L, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head and Neck* 2008; 30(1):67–74.
 67. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD, et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:85-95.
 68. Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, et al. Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patients with metastatic solid tumors. *Canc Res.* 1994;54(21):5602–6.
 69. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, et al. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer* 1999;79(3-4):495–500.
 70. Silvério R, Laviano A, Rossi Fanelli F, et al. L-carnitine and cancer cachexia: Clinical and experimental aspects. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011;2:37-44.
 71. Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006;22:136-45.
 72. Kraft M, Kraft K, Gärtner S, et al. L-Carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN) - a randomized multicentre trial. *Nutr J.* 2012;11:52.
 73. Reid J, Mills M, Cantwell M, et al. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD008664.
 74. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-5.
 75. Wilkes EA, Selby AL, Cole AT, et al. Poor tolerability of thalidomide in end-stage oesophageal cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2011;20:593-600.
 76. Yennurajalingam S, Willey JS, Palmer JL, et al. The role of thalidomide and placebo for the treatment of cancer-related anorexia-cachexia symptoms: results of a double-blind placebo controlled randomized study. *J Palliat Medicine* 2012;15:1059-64.
 77. Cannabis-In-Cachexia-Study-Group, Strasser F, Luftner D, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3394-400.
 78. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20:567-73.
 79. Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1143S-7.
 80. Dobs AS, Boccia RV, Croot CC, et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:335-45
 81. Crawford J, Dalton JT, Hancock ML, et al. Enobosarm, a selective androgen receptor modulator (SARM), increases lean body mass (LBM) in advanced nonsmall cell lung cancer patients in two pivotal, international Phase 3 trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:35e78 (Abstract 5e15).
 82. Garcia JM, Boccia RV, Graham CD, et al. Anamorelin for patients with cancer cachexia: an integrated analysis of two phase 2, randomised, placebo-controlled, double-blind trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):108-16.
 83. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2016; 17:519-31.
 84. Nishie K, Yamamoto S, Nagata C, et al: Anamorelin for advanced non-small-cell lung cancer with cachexia: Systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 112:25-34, 2017
 85. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, et al. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27:106-10.
 86. Steiner M S, Dobs A, Hancock M L, et al. Effect of GTx-024, a selective androgen receptor modulator

- (SARM), on physical function in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with cancer cachexia. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9022
87. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, et al. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11:1663-8.
 88. Strasser F, Oberholzer R, Blum D, et al. Lenalidomide in solid tumor patients with inflammatory cancer cachexia: A multicenter, randomized, double-blind, proof-of-concept study of fixed dose or CRP-response-guided dose or placebo. Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.tps239
 89. Naing A, Dalal S, Abdelrahim M, et al. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support Care Cancer.* 2015;23(9):2649-54.
 90. Hong DS, Hui D, Bruera E, et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting IL-1a in refractory cancers: An open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet Oncol.* 2014;15:656-66.
 91. Stewart Coats AJ, Fuang HG, Prabhash K, et al. Espindolol for the treatment and prevention of cachexia in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer or colorectal cancer (ACT-ONE): randomised, double-blind, placebo-controlled, international multi-centre phase II study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014;5:35e78 (Abstract 5e19).
 92. Madeddu C, Dessì M, Panzone F, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib ± megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr.* 2012;31:176-82.
 93. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr.* 2007;26:7-15.
 94. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003;11:11-20.
 95. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr.* 2007;26:289-301.
 96. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1304-9.
 97. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I, et al. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:684-95.
 98. Ardies CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002;42:143-57.
 99. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol.* 2009;7:27-34.
 100. Grande AJ, Silva V, Riera R, et al. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD010804.
 101. Mantovani G, Madeddu C, Serpe R. Improvement of physical activity as an alternative objective variable to measure treatment effects of anticachexia therapy in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4(4):259-65.



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



Q1: La misurazione del peso corporeo e dell'entità della sua perdita nel tempo è utile nel paziente oncologico alla diagnosi e durante il decorso della malattia?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

(((((("Cachexia/classification"[Mesh] OR "Cachexia/diagnosis"[Mesh] OR "Cachexia/etiology"[Mesh] OR "Cachexia/metabolism"[Mesh] OR "Cachexia/physiopathology"[Mesh]))) OR
(((((((("cachexia"[Title/Abstract]) OR "cancer anorexia cachexia syndrome"[Title/Abstract]) OR "Cancer Anorexia-Cachexia (CACS)"[Title/Abstract]) OR "weight loss"[Title/Abstract]) OR "weight reduction"[Title/Abstract]) OR "pre cachexia"[Title/Abstract]) OR "pre-cachexia"[Title/Abstract])) OR "Weight Loss"[Mesh]))) OR "anorexia cachexia"[Title/Abstract])) AND (((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh]) OR "Neoplasm Staging"[Mesh])) OR "late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "Stage IV"[Title/Abstract]) OR (advanced cancer[Title/Abstract] AND loss weight[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis "[Publication Type]) OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title])) OR "systematic literature review"[Title]) OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word]))) OR (("systematic review"[Title/Abstract]) AND review[Publication Type])))

Records: 697

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

#1 'neoplasms complications'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cachexia'/exp/mj
#5 'cachexia' OR 'cancer anorexia' OR 'cachexia syndrome' OR 'cancer anorexia-cachexia (cacs)' OR 'weight reduction' OR 'pre cachexia' OR 'pre-cachexia' OR 'weight loss' OR 'anorexia cachexia':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 2335

Selezionati 1 record

Q2: Nei pazienti con cachessia neoplastica è raccomandata una valutazione multidimensionale che includa i parametri di composizione corporea, qualità di vita, e parametri di laboratorio (in particolare mediatori dell'infiammazione e del catabolismo)?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

(((((("Cachexia/classification"[Mesh] OR "Cachexia/diagnosis"[Mesh] OR "Cachexia/etiology"[Mesh] OR "Cachexia/metabolism"[Mesh] OR "Cachexia/physiopathology"[Mesh]))) OR
(((((((("cachexia"[Title/Abstract]) OR "cancer anorexia cachexia syndrome"[Title/Abstract]) OR "Cancer Anorexia-Cachexia (CACS)"[Title/Abstract]) OR "weight loss"[Title/Abstract]) OR "weight reduction"[Title/Abstract]) OR "pre cachexia"[Title/Abstract]) OR "pre-cachexia"[Title/Abstract])) OR "Weight Loss"[Mesh]))) OR "anorexia cachexia"[Title/Abstract])) AND (((((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh]) OR "Neoplasm Staging"[Mesh])) OR "late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "Stage IV"[Title/Abstract]) OR (advanced cancer[Title/Abstract])) AND (((("Muscle Weakness"[Mesh] OR "Nutrition Assessment"[Mesh]) AND ((Malnutrition[Title/Abstract] OR Weakness[Title/Abstract] OR "Muscle Weakness"[Title/Abstract] OR Nutrition[Title/Abstract]) AND (diagnosis[Title/Abstract] OR epidemiology[Title/Abstract] OR Prognosis[Title/Abstract] OR prevention[Title/Abstract] OR control[Title/Abstract] OR Sarcopenia[Title/Abstract] OR "quality of life"[Title/Abstract]))) AND ((Assessment[Title/Abstract] OR screening[Title/Abstract])))

Records: 66

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

#1 'neoplasms complications'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj

#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cachexia'/exp/mj
#5 'cachexia' OR 'cancer anorexia' OR 'cachexia syndrome' OR 'cancer anorexia-cachexia (cacs)' OR 'weight reduction' OR 'pre cachexia' OR 'pre-cachexia' OR 'weight loss' OR 'anorexia cachexia':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'muscle weakness'/exp/mj OR 'nutritional assessment'/exp/mj
#9 ((malnutrition OR weakness OR 'muscle weakness' OR nutrition) NEAR/3 diagnosis) OR epidemiology OR prognosis OR prevention OR control OR sarcopenia OR 'quality of life'
#10 assessment OR screening
#11 #9 AND #10
#12 #8 OR #11
#13 #3 AND #6
#14 #12 AND #13
Records: 392

Selezionati 0 record (*opinione espressa dal panel)

Q3: Nei pazienti con cachessia neoplastica l'utilizzo della nutrizione artificiale da sola può contrastare la perdita di peso e favorire l'incremento della massa magra?

Q4: In pazienti in fase terminale, con malattia non più suscettibile di terapie disease-oriented, la nutrizione artificiale può influenzare il loro stato nutrizionale e la loro qualità di vita?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

(((((("Cachexia/classification"[Mesh] OR "Cachexia/diagnosis"[Mesh] OR "Cachexia/etiology"[Mesh] OR "Cachexia/metabolism"[Mesh] OR "Cachexia/physiopathology"[Mesh]))) OR (((((((("cachexia"[Title/Abstract] OR "cancer anorexia cachexia syndrome"[Title/Abstract] OR "Cancer Anorexia-Cachexia (CACS)"[Title/Abstract] OR "weight loss"[Title/Abstract] OR "weight reduction"[Title/Abstract] OR "pre cachexia"[Title/Abstract] OR "pre-cachexia"[Title/Abstract])) OR "Weight Loss"[Mesh]))) OR "anorexia cachexia"[Title/Abstract])) OR (((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh])) OR "Neoplasm Staging"[Mesh])) OR "late stage cancer"[Title/Abstract] OR "Stage IV"[Title/Abstract] OR (advanced cancer[Title/Abstract] AND (("Enteral Nutrition"[Mesh] OR "Parenteral Nutrition"[Mesh] OR ("Parenteral Nutrition"[Title/Abstract] OR "Home parenteral nutrition"[Title/Abstract] OR "enteral nutrition"[Title/Abstract]))

Records: 414

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

#1 'neoplasms complications'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cachexia'/exp/mj
#5 'cachexia' OR 'cancer anorexia' OR 'cachexia syndrome' OR 'cancer anorexia-cachexia (cacs)' OR #6 'weight reduction' OR 'pre cachexia' OR 'pre-cachexia' OR 'weight loss' OR 'anorexia cachexia':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'enteric feeding'/exp/mj OR 'parenteral nutrition'/exp/mj
#9 'parenteral nutrition' OR 'home parenteral nutrition' OR 'enteral nutrition':ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 #7 AND #10
Records: 102

Selezionati 3 records (Q3:1; Q4:2)

Q5: La supplementazione orale con EPA è indicata nel trattamento della cachessia neoplastica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

(((((("Cachexia/classification"[Mesh] OR "Cachexia/diagnosis"[Mesh] OR "Cachexia/etiology"[Mesh] OR "Cachexia/metabolism"[Mesh] OR "Cachexia/physiopathology"[Mesh]))) OR
(((((((("cachexia"[Title/Abstract]) OR "cancer anorexia cachexia syndrome"[Title/Abstract]) OR "Cancer Anorexia-Cachexia (CACS)"[Title/Abstract]) OR "weight loss"[Title/Abstract]) OR "weight reduction"[Title/Abstract]) OR "pre cachexia"[Title/Abstract]) OR "pre-cachexia"[Title/Abstract])) OR "Weight Loss"[Mesh]))) OR "anorexia cachexia"[Title/Abstract]))
AND (((((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh])) OR "Neoplasm Staging"[Mesh])) OR "late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "Stage IV"[Title/Abstract]) OR (advanced cancer[Title/Abstract] AND ((("Eicosapentaenoic Acid/administration and dosage"[Mesh] OR "Eicosapentaenoic Acid/adverse effects"[Mesh])) OR ("Fatty Acids, Omega-3/administration and dosage"[Mesh] OR "Fatty Acids, Omega-3/adverse effects"[Mesh])) OR ("Fatty Acids, Omega-3"[Title/Abstract] OR "Eicosapentaenoic Acid"[Title/Abstract]))

Records: 108

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

#1 'neoplasms complications'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cachexia'/exp/mj
#5 'cachexia' OR 'cancer anorexia' OR 'cachexia syndrome' OR 'cancer anorexia-cachexia (cacs)' OR #6 'weight reduction' OR 'pre cachexia' OR 'pre-cachexia' OR 'weight loss' OR 'anorexia cachexia':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'omega 3 fatty acid'/exp/mj OR 'icosapentaenoic acid'/exp/mj
#9 'fatty acids, omega-3' OR 'eicosapentaenoic acid':ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 #3 AND #6 AND #10

Records: 28

Selezionati 1 record

Q6a: E' indicato un trattamento farmacologico a base di progestinici per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6b: E' indicato un trattamento farmacologico a base di corticosteroidi per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6c: I farmaci antiinfiammatori non steroidi inibitori selettivi delle cicloossigenasi 2 possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6d: La carnitina può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6e: La Talidomide può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6f: I Cannabinoidi possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6g: Gli steroidi anabolizzanti possono essere indicati per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q6h: La grelina può essere indicata per il trattamento della cachessia neoplastica?

Q7: E' raccomandato un trattamento farmacologico singolo o combinato per il trattamento della cachessia neoplastica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a ottobre 2020)

((((((("Cachexia/classification"[Mesh] OR "Cachexia/diagnosis"[Mesh] OR "Cachexia/etiology"[Mesh] OR "Cachexia/metabolism"[Mesh] OR "Cachexia/physiopathology"[Mesh]))) OR
((((("cachexia"[Title/Abstract]) OR "cancer anorexia cachexia syndrome"[Title/Abstract]) OR "Cancer Anorexia-Cachexia (CACS)"[Title/Abstract]) OR "weight loss"[Title/Abstract]) OR "weight reduction"[Title/Abstract]) OR "pre cachexia"[Title/Abstract]) OR "pre-cachexia"[Title/Abstract])) OR "Weight Loss"[Mesh])) OR "anorexia cachexia"[Title/Abstract]) AND (((("Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Neoplasms/etiology"[Mesh]) OR "Neoplasm Staging"[Mesh]) OR "late stage cancer"[Title/Abstract]) OR "Stage IV"[Title/Abstract]) OR (advanced cancer[Title/Abstract])) AND (((("Progesterone/therapeutic use"[Mesh]) OR "Methylprednisolone/therapeutic use"[Mesh]) OR "Carnitine/therapeutic use"[Mesh]) OR "Thalidomide/therapeutic use"[Mesh]) OR "Cannabis/therapeutic use"[Mesh]) OR (Megestrol [Title/Abstract] OR Progestagens[Title/Abstract] OR "Progestational Hormones"[Title/Abstract] OR Progestogens[Title/Abstract] OR Gestagen[Title/Abstract] OR Progesterone*[Title/Abstract] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Metipred[Title/Abstract] OR Urbason[Title/Abstract] OR Medrol[Title/Abstract] OR "oral methylprednisolone"[Title/Abstract] OR "Non-steroidal anti-inflammatory drugs"[Title/Abstract] OR "l-carnitine"[Title/Abstract] OR carnitine[Title/Abstract] OR Levocarnitine[Title/Abstract] OR "L Carnitine"[Title/Abstract] OR Bicarnesine[Title/Abstract] OR Sedoval[Title/Abstract] OR Thalomid[Title/Abstract] OR Thalidomide[Title/Abstract] OR "cannabis extract"[Title/Abstract] OR Cannabi[Title/Abstract] OR "Cannabis indica"[Title/Abstract] OR "Cannabis sativa"[Title/Abstract]))

Records: 235

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

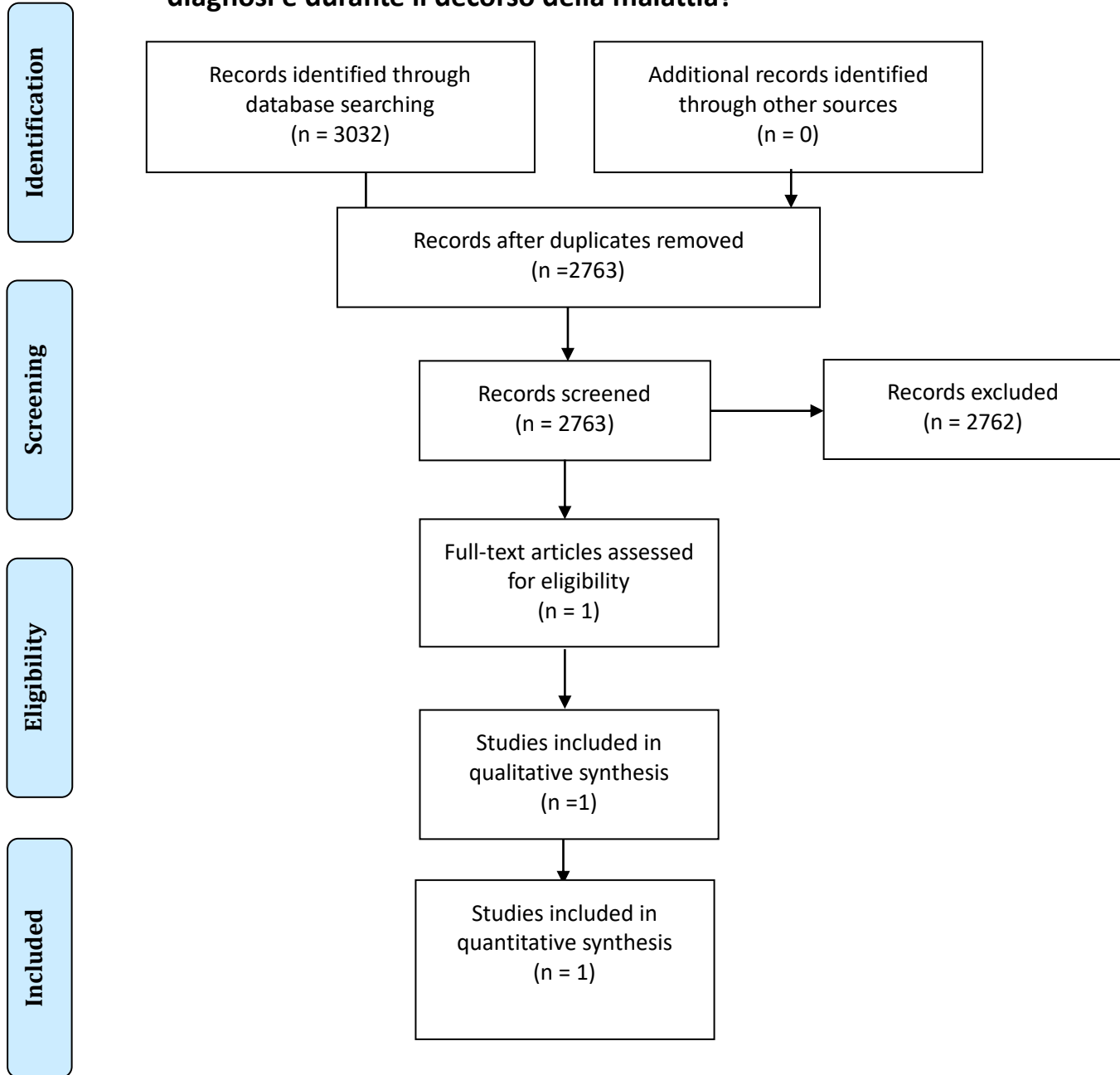
#1 'neoplasms complications'/exp/mj OR 'cancer staging'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'cachexia'/exp/mj
#5 'cachexia' OR 'cancer anorexia' OR 'cachexia syndrome' OR 'cancer anorexia-cachexia (cacs)' OR #6 'weight reduction' OR 'pre cachexia' OR 'pre-cachexia' OR 'weight loss' OR 'anorexia cachexia':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'progesterone'/exp/mj OR 'methylprednisolone'/exp/mj OR 'carnitine'/exp/mj OR 'thalidomide'/exp/mj OR 'cannabis'/exp/mj
#9 Megestrol OR Progestagens OR "Progestational Hormones" OR Progestogens OR Gestagen OR Progesterone* OR Methylprednisolone OR Metipred OR Urbason OR Medrol OR "oral methylprednisolone" OR "Non-steroidal anti-inflammatory drugs" OR "l-carnitine" OR carnitine OR Levocarnitine OR "L Carnitine" OR Bicarnesine OR Sedoval OR Thalomid OR Thalidomide OR "cannabis extract" OR Cannabi OR "Cannabis indica" OR "Cannabis sativa":ti,ab

Records: 164

Selezionati 11 records (Q6a:2; Q6b:1; Q6c:1; Q6d:1; Q6e:1; Q6f:2; Q6g:0; Q6h:0; Q7:3)

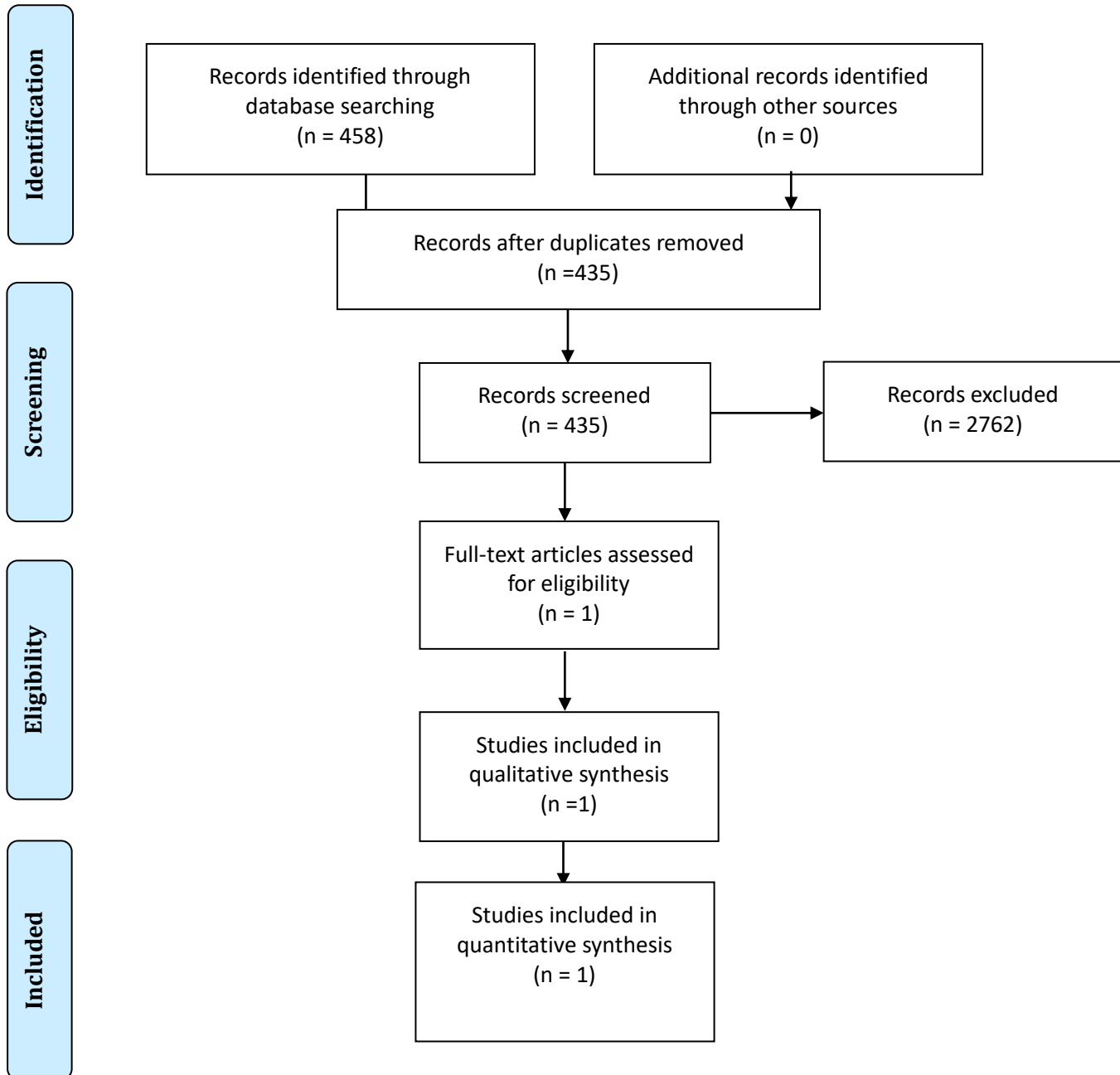


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 La misurazione del peso corporeo e dell'entità della sua perdita nel tempo è utile nel paziente oncologico alla diagnosi e durante il decorso della malattia?



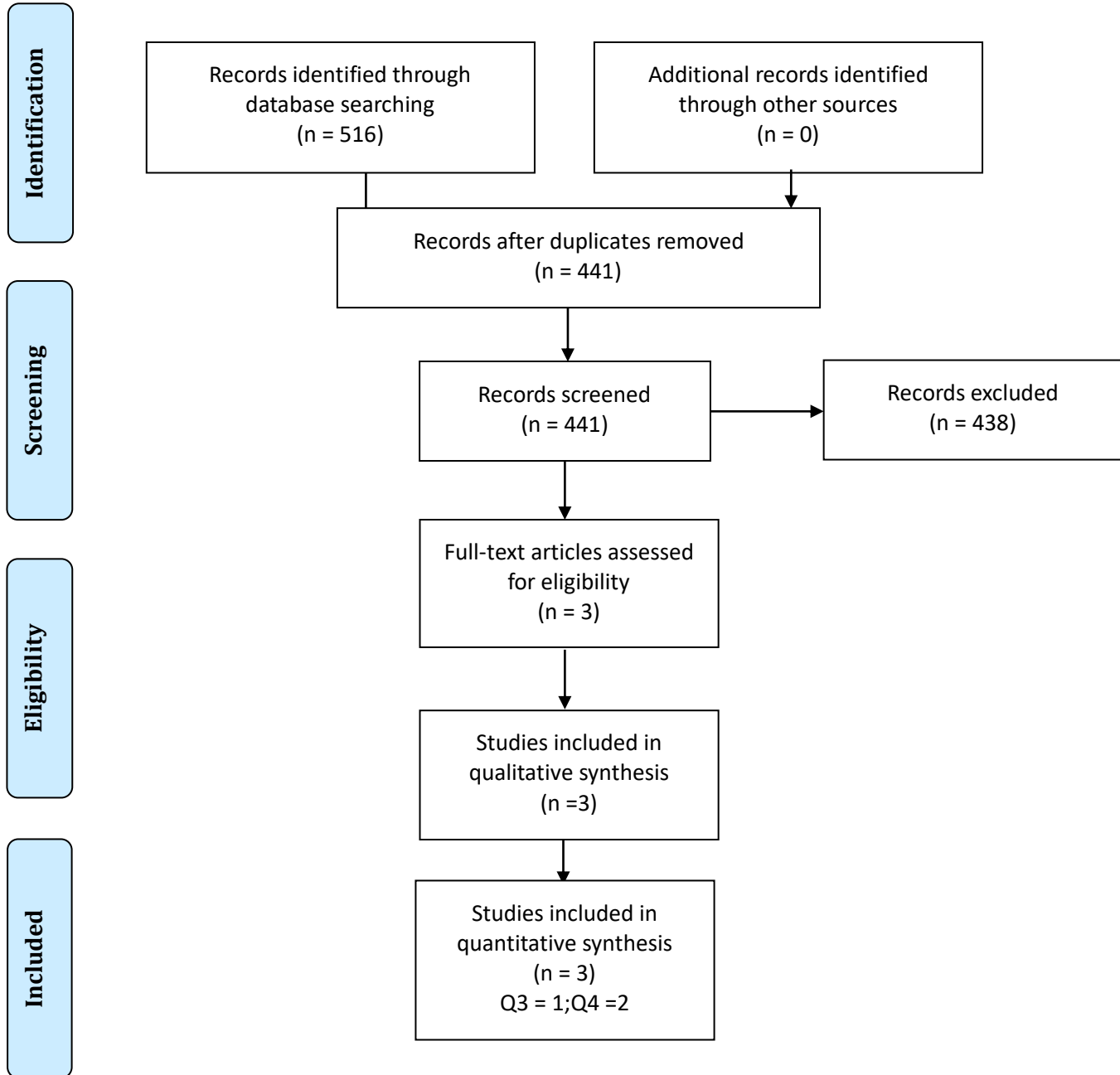


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 Nei pazienti con cachessia neoplastica è raccomandata una valutazione multidimensionale che includa i parametri di composizione corporea, qualità di vita, e parametri di laboratorio (in particolare mediatori dell’infiammazione e del catabolismo)?



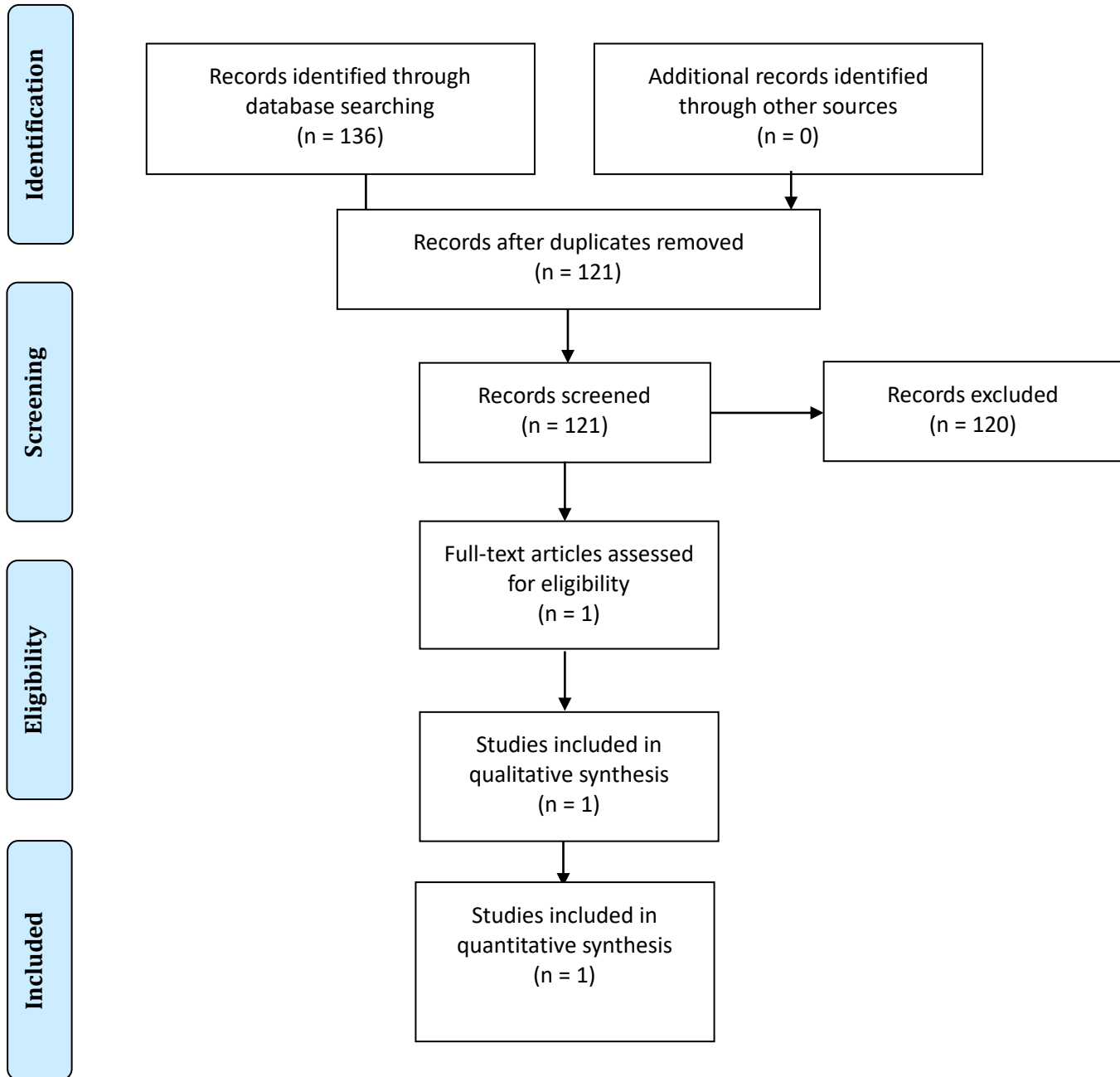


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 & Q4

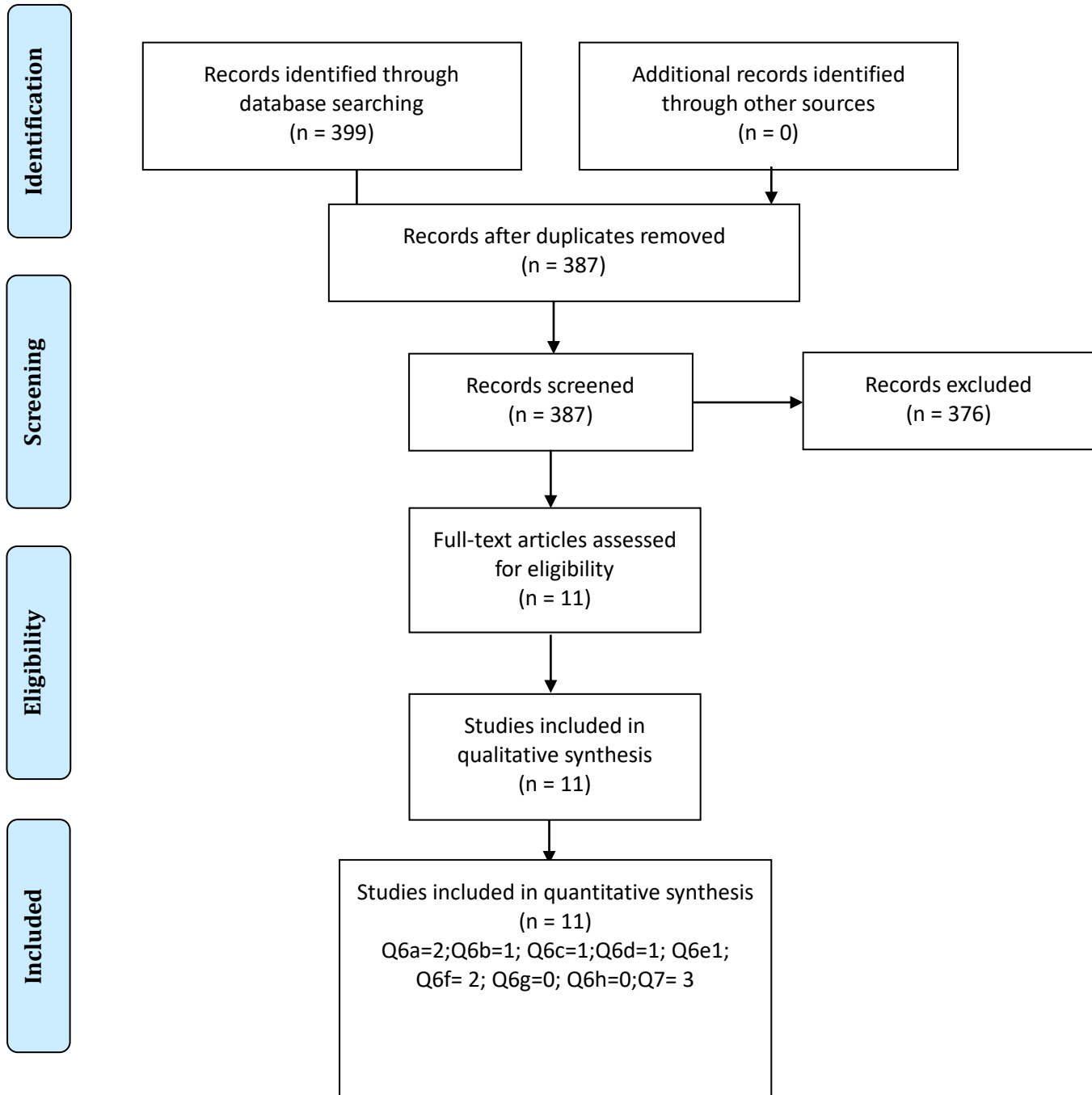




PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 La supplementazione orale con EPA è indicata nel trattamento della cachessia neoplastica?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6a – Q7





Appendice 2: Manuale Metodologico AIOM 2021





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	69
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	69
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	69
A.....	STRUTTURA ORGANIZZATIVA 69
B.....	COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG 69
C.....	METODOLOGIA 70
D.....	REVISIONE DEI DOCUMENTI 74
E.....	INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE 74
F.....	AGGIORNAMENTO PERIODICO 74
G.....	PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM 74
H.....	VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE 74
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	75
4. BIBLIOGRAFIA	77
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	78
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	78
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA	78
2.1.....	Formulazione del Quesito Clinico 78
2.2.....	Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 79
2.3.....	Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche 79
2.3.1.....	La descrizione degli studi per esteso 80
2.3.2.....	Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 80
2.3.2.1.....	Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze” 82
Qualità dell'evidenza (GRADE)	82
2.3.3.....	Bilancio tra benefici e danni 85
2.3.4.....	Evidence to Decision Framework (EtD) 85
3. Raccomandazioni cliniche	85
3.1.....	Tablelle sinottiche raccomandazioni cliniche 87
3.2.....	GRADE-Adolopment 89
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	89
5. CRITICAL APPRAISAL	89
6. Voci bibliografiche	92

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

4. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
5. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
6. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente “tecniche” (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con *(menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.)*

I: il trattamento con *(descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito)*

C: è suscettibile di impiego in alternativa a *(descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame)*

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

O: con riferimento agli *outcome* di beneficio e di danno *(elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica)*"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della

votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

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

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

<i>Situazione</i>	<i>Certezza nelle prove</i>		<i>Benefici vs danni</i>	<i>Giudizi su valori e preferenze</i>	<i>Considerazioni sulle risorse</i>	<i>Tipo di raccomandazione</i>
	<i>Benefici</i>	<i>Danni</i>				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo”, (2) “incerto”, (3) “d'accordo”.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà “Nessun conflitto dichiarato”. Vedi “Come leggere le raccomandazioni” all'inizio di ogni singola LG.

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione standard) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

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

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

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa		√	Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG

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

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

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

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ ^{&}	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√ ^{&}	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA

16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

⁸solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

7. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

6.1 **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

6.2 **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

6.3 **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

4 *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*

5 *importanti ma non essenziali*

6 *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra

descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi (con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

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

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (-) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (-) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (-), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Ogni lettera indica in sintesi la “fiducia” nell’intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l’importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

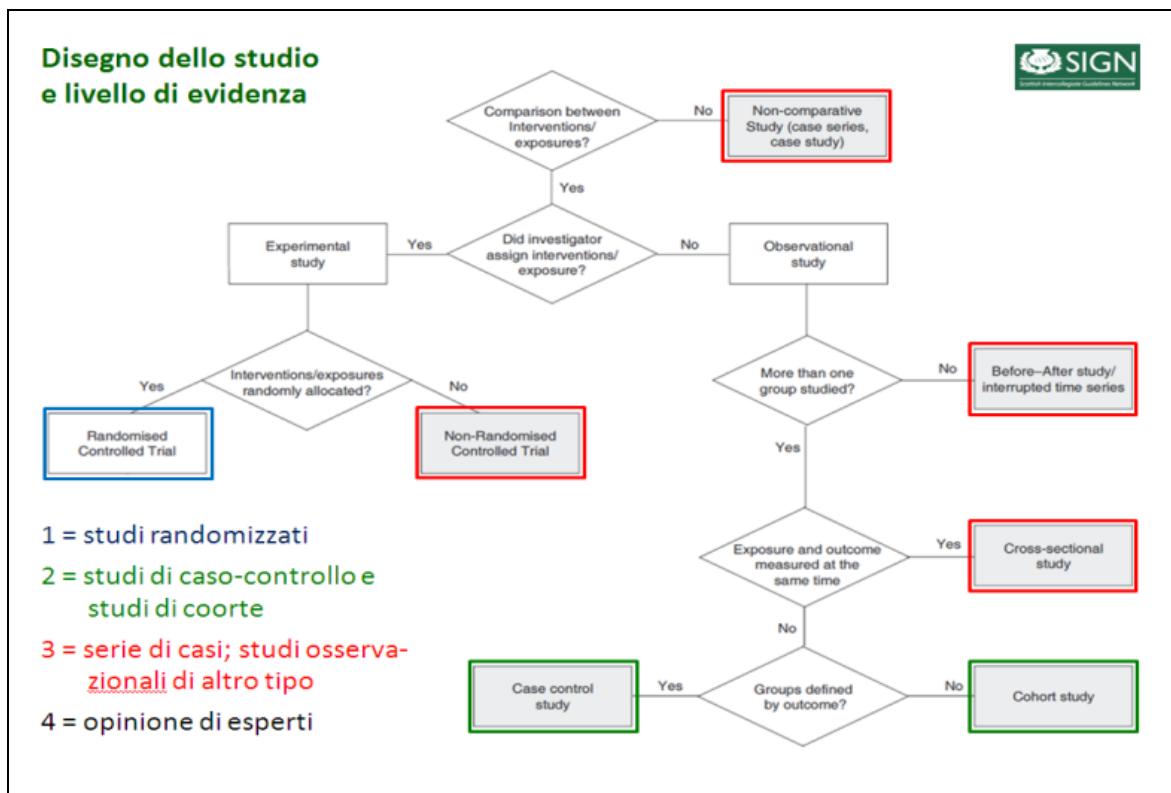


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	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**² a **B**³.

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:

- 4 **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*).

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

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

- 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.

5 **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.

6 **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*

- 4.2 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
- 4.3 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.

7 **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).

8 **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.

1. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti. A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell’evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l’aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l’aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

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)

prove

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:

- 4 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;
- 5 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:

- 9 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;
- 10 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;
- 11 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:

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

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

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.
 - o 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”.
 - a. 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.
 - b. una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Condizionata a favore

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Forte a favore

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione 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:

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

Certeza delle Prove

La certeza delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:

Certeza globale delle prove:

COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

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	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi

raccomandazione)?	
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 double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi 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.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.



Appendice 3: Commenti revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Francesca Bordin	Nessuna	
Giorgio Lelli	Nessuna	
Giovanni Mantovani	Nessuna	
Adriana Pignatelli	Nessuna	



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..... GIAMPIERO ~~PI~~
Cognome..... FORZIO
Qualifica..... PROFESSORE ASS. DI II FASCIA
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI L'AQUILA

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 02.11.2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome LUCILLA
Cognome VERNA
Qualifica MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza ASL 1 ABRUZZO

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 Stella Reme Data 05-01-2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Clelia

Cognome Madeddu

Qualifica Professore Associato Oncologia Medica.

Ente di appartenenza Università degli Studi di Cagliari, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica; AOU Cagliari, SC Oncologia Medica

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

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

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

- 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.

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

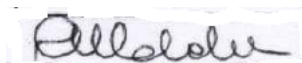
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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 05 Novembre 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..... GRAZIA
Cognome..... ARMENTO
Qualifica..... MEDECO (CONCORSO)
Ente di appartenenza..... CAMPUS BIO-MEDICO

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.

.....
MATENI
.....

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.

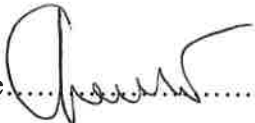
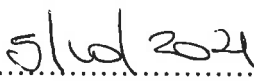
.....
.....
.....
.....

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..........



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome SILVIA

Cognome CHIORRINI

Qualifica DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza ONCOLOGIA MEDICA OSP E.PROFILI FABRIANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede 
Data 03.02.2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... LAURA
Cognome..... FABBR
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO -
Ente di appartenenza..... UCP HOSPICE AUL ROMAGNA - Folu

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..... 24/9/21

Azienda USL di non
Medico Specialista Ospedaliero
DR. SSA FABBRI LAURA
C.F. FBB LRA 61R70 F097T
U.O. CURE PALLIATIVE



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MARZIA

Cognome DI PIETRO PAOLO

Qualifica DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza CLINICA ONCOLOGICA – OSPEDALI RIUNITI – MARCHE

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

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:

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.

AOUOORR - ANCONA
CLINICA ONCOLOGICA
DIRIGENTE MEDICO
Dott.ssa *Marzia Di Pietro*
C.F.: D. P. 12/2006

In fede

Data 18.10.2021

Ad Eleus, m. no @ aiom. IT



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ROBERTO
Cognome..... MAGANEO
Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO
Ente di appartenenza..... IRCCS S. CUORE - DON CALABRITA
REGATA DI VAIP. (VA)

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 23.09 Data 2021

Ospedale "Sacro Cuore-Don Calabria"
Negrar (VR)
ONCOLOGIA
VR6560 - Dr. Roberto MAGAROTTO



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... CHIARA UNTERWIES
Cognome..... MUSUMATO
Qualifica..... DIRETTORE UOC CURA PRIMARIA
Ente di appartenenza..... ULSS 6 RUBIA

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..... 24/01/21



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... RITA

Cognome..... D'URSO

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGO

Ente di appartenenza..... HOSPICE "IL GIARDINO DEL DUCA" FOSCOMBONE (PU), ASUR MARCHE, AREA VASTA 1

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..... 25/02/2021



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FRANCESCA.....
Cognome.....BORDIN.....
Qualifica.....RESPONSABILE MEDICO UNITA' DI CURE PALLIATIVE.....
Ente di appartenenza.....INI - GROTTAFERRATA.....

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

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

~~NO~~

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

~~NO~~

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

~~NO~~

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

~~NO~~

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

~~NO~~

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

~~NO~~

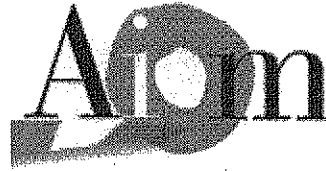
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

*Nessun potenziale conflitto di interessi rilevante
all'argomento oggetto della linea guida*

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 *Francesco Bordini* Data *24/09/2021*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... Giorgio.....

Cognome LELLI.....

Qualifica Primario Emerito Oncologia

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara.....

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.....

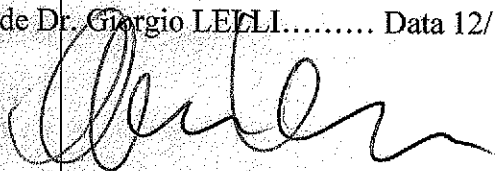
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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 Dr. Giorgio LELLI..... Data 12/1/2021.....





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Giovanni.....

Cognome.....Mantovani.....

Qualifica.....Prof Ordinario di Oncologia medica dell'Università di Cagliari in quiescenza.....

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);

...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.

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....
...NO.....
.....
.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
...NO.....
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
...NO.....
.....
.....

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

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

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

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



In fede Prof. Giovanni Mantovani.....

Data Cagliari, 11 gennaio 2021.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ADRIANA CONCETTA PIGNATELLI

Cognome.....

Qualifica DIRIGENTE PROF. SAN. INF. CHE

Ente di appartenenza ASL 1 APRILIZZO AVERSA - Salerno
Apule

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria
.....
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.
.....
.....

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

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

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

In fede..... Data... 16.1.2021...
Chiara Concetta Pignatelli



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

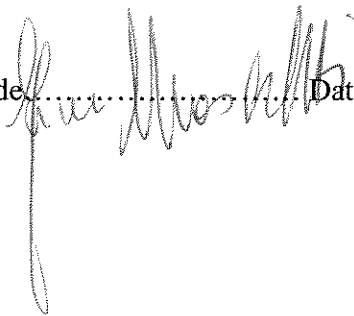
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede.....Data...07/01/2020..





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

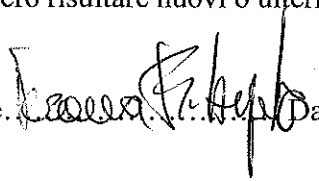
.....
.....
.....

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

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

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

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

In fede.  Data...07/01/2020..



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

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

Inoltre

dichiaro

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

In fede

Dott. Giordano Beretta
Presidente AIOM