



# Linee guida METASTASI OSSEE E SALUTE DELL'OSSO

**Edizione 2024**

Aggiornata al 5/4/2024

In collaborazione con



Associazione Italiana di Medicina Nucleare  
e Imaging Molecolare



Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica



SIAPEC - IAP

Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana  
della International Academy of Pathology



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica



SOCIETÀ ITALIANA  
DI ORTOPIEDIA  
E TRAUMATOLOGIA





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 23 maggio 2024**

<b>Coordinatore</b>	Daniele Santini		Oncologia Medica, Università Campus Bio-Medico, Roma
<b>Segretario</b>	Gaetano Lanzetta		Oncologia Medica, Casa di Cura I.N.I., Grottaferrata (Roma)
<b>Membri del panel di esperti</b>	Alfredo Berruti		Oncologia Medica, Università di Brescia
	Francesco Bertoldo		Medicina Interna, Dipartimento di Medicina, Ospedale Policlinico "G.B. Rossi", Università di Verona
	Vincenzo Denaro		Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
	Alberto Corrado Di Martino		Clinica Ortopedica e Traumatologica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli e Università di Bologna
	Giulio Maccauro	SIOT	Ortopedia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
	Vittorio Fusco		SC Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria
	Toni Ibrahim		SC Osteoncologia, Sarcomi dell'Osso e dei Tessuti Molli e Terapie Innovative, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna
	Carlo Greco	AIRO	Radioterapia, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
	Giulia De Feo		SSD Oncologia - Cure di Supporto al Paziente, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Stefano Severi	AIMN	Medicina Nucleare Terapia, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (FC)
	Francesco Cellini	AIRO	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
	Roberto Luigi Cazzato	SIRM	Service d'Imagerie Interventionnelle, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, France
<b>Revisori</b>	Sandro Barni	AIOM	Emerito di Oncologia, ASSL BG Ovest, Ospedale di Treviglio (BG)
	Rossana Berardi	AIOM	Clinica Oncologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona
	Rodolfo Capanna	SIOT	Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
	Alessandro Franchi	SIAPEC	Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
	Ernesto Maranzano	AIRO	Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni
	Roberto Casadei		Ortopedia, Presidio di Forlì, Ausl Romagna

**Gruppo metodologico**

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS –  
Valutazione e sintesi delle prove

Veronica Andrea Fittipaldo

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS –  
Ricerca bibliografica

Antonino Carmelo Tralongo

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS –  
Valutazione e sintesi delle prove

## Indice

Come leggere le raccomandazioni .....	8
Scopo e obiettivi della linea guida .....	10
Algoritmi.....	11
1. Il trattamento delle metastasi scheletriche (mammella).....	11
2. Il trattamento delle metastasi scheletriche (prostata – resistente alla castrazione) .....	12
3. Il trattamento delle metastasi scheletriche (prostata – ormonosensibile).....	13
4. Il trattamento delle metastasi scheletriche (altri tumori solidi).....	14
5. Applicazione in prevenzione primaria della nota AIFA 79 (rimborsabilità dei farmaci per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi).....	15
6. Algoritmo terapeutico di radiologia interventistica .....	16
<b>1. La terapia medica delle metastasi ossee .....</b>	<b>17</b>
1.1. Carcinoma mammario .....	17
1.1.1. Premessa.....	17
Q1. I bifosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario? .....	18
Q2. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico?.....	19
1.2. Carcinoma prostatico .....	21
1.2.1. Premessa.....	21
Q3. I bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione?.....	22
Q4. Dovrebbe un trattamento con bifosfonati o denosumab rispetto a nessun trattamento essere utilizzato in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa? .....	24
Q5. Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la progressione di malattia?.....	24
Q6. Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la sopravvivenza globale?.....	26
<b>2. Bone target therapy: safety, dolore, qualità di vita .....</b>	<b>29</b>
Q7. Lo switching da acido zoledronico a denosumab aumenta il rischio di sviluppare eventi avversi?.....	29
<b>3. Dilazionamento della somministrazione dei farmaci antiriassorbitivi (mensile vs trimestrale) .....</b>	<b>31</b>

Q8. Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane (q12w) può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane? .....	31
<b>4. L'utilizzo di bifosfonati/denosumab nei pazienti con insufficienza renale .....</b>	<b>35</b>
Q9. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è consigliabile il trattamento con bifosfonati/denosumab?.....	35
<b>5. Riduzione del dolore da metastasi ossee .....</b>	<b>42</b>
Q10. I bifosfonati e il denosumab possono essere considerati farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo?.....	42
<b>6. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): definizione e diagnosi .....</b>	<b>46</b>
6.1. Premessa.....	46
Q11. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) per una più precoce e corretta diagnosi di malattia?.....	47
<b>7. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): stadiazione dei casi .....</b>	<b>52</b>
7.1. Premessa.....	52
Q12. Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (tomografia computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ?.....	54
<b>8. Il management della Cancer Treatment Induced Bone Loss (CITBL) .....</b>	<b>57</b>
8.1. Premessa .....	57
Q13. I pazienti con carcinoma della mammella o tumore della prostata che iniziano una terapia ormonale adiuvante quando devono iniziare la terapia con antiriassorbitivi?.....	57
Q14. Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?.....	60
Q15. Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?.....	62
Q16. La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattata/o con farmaci antiriassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL? .....	64

<b>9. Paziente con metastasi ossee: il trattamento radiante</b> .....	67
9.1. Premessa .....	67
Q17. Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di radiocirurgia e radioterapia stereotassica? .....	70
Q18. Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?.....	74
<b>10. La chirurgia ortopedica delle metastasi scheletriche</b> .....	78
Q19. La caratterizzazione NOMOS dovrebbe essere considerata nella scelta terapeutica del paziente con lesioni metastatiche al rachide? .....	78
Q20. In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia), con quale dosaggio ed a rischio di quali complicanze?.....	80
Q21. In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita? .....	82
Q22. In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore? .....	82
<b>11. Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare</b> .....	85
Q23. Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia? .....	85
<b>12. Lesioni metastatiche del bacino</b> .....	90
Q24. Il paziente con lesione metastatica del bacino può essere trattato chirurgicamente?.....	90
<b>13. Radiologia interventistica</b> .....	92
13.1 Premessa .....	92
Q25. In pazienti con dolore focale da metastasi ossea è possibile proporre le tecniche di termoablazione percutanea (crioablazione/radiofrequenza) a scopo antalgico? .....	93
Q26. In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica)? .....	97

Q27. In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore? ..... 99

*Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE) .....102*

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi .....111*

*Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM .....129*

*Appendice 4: Commenti dei revisori esterni .....156*

*Appendice 5: Conflitti di interesse .....158*

## 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 (vedi 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 prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
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)	<b>Forte a favore</b>

### (1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: 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) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

### (3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

#### 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).

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

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it/](http://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”.

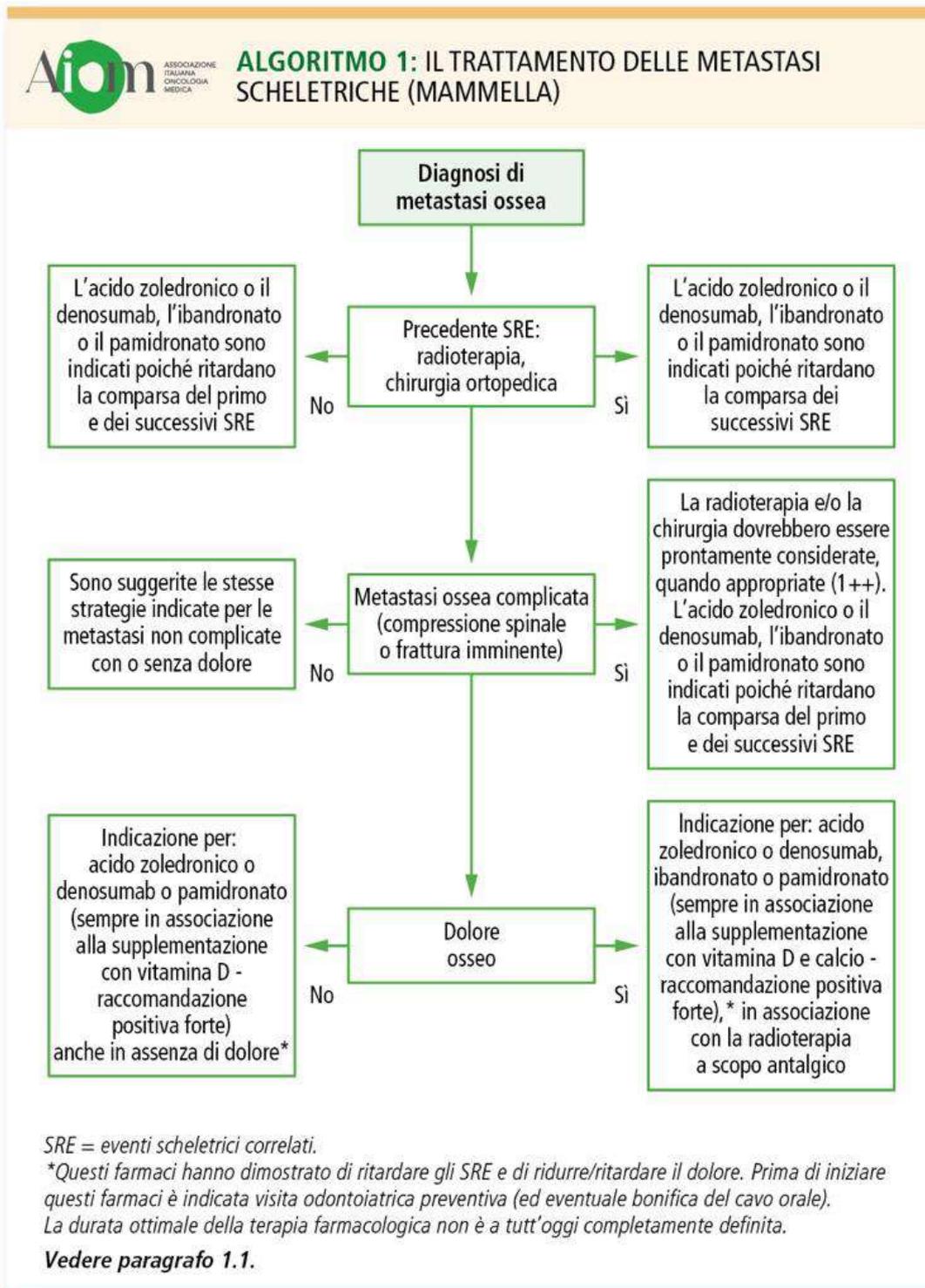
Attualmente le Linee guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee 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 qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

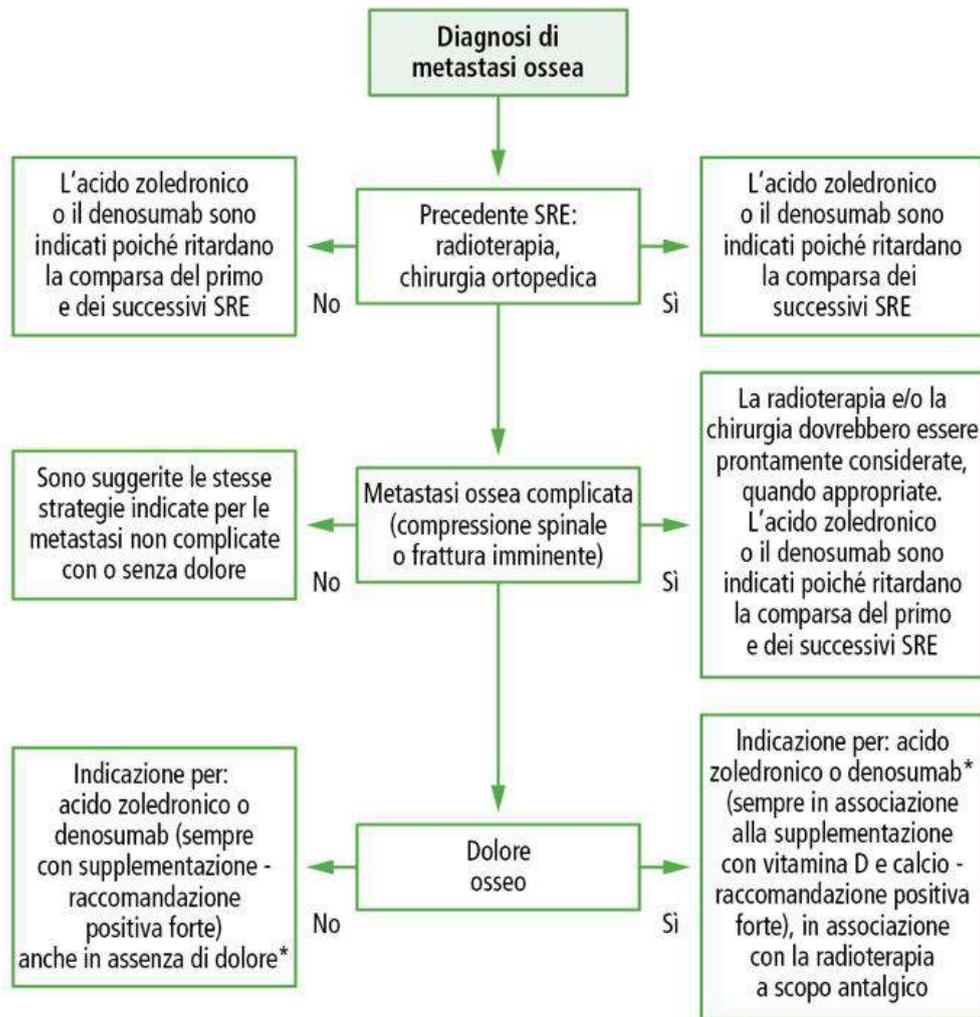
Le Linee guida AIOM “Metastasi ossee e salute dell’osso” hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la terapia medica delle metastasi ossee (ruolo dei bifosfonati e del denosumab) nel carcinoma mammario e nel carcinoma prostatico ormonorefrattario; il ruolo delle bone target therapy nella gestione del dolore, nella qualità di vita e della safety; diagnosi e trattamento della Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ); management della CITBL; ruolo della radioterapia nei pazienti con metastasi ossee; la chirurgia ortopedica delle metastasi scheletriche e delle lesioni metastatiche del bacino ed infine il ruolo della radiologia interventistica nella gestione multidisciplinare dei pazienti affetti da metastasi ossee. Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE.

ALGORITMI





**ALGORITMO 2: IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (PROSTATA – RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE)**



SRE = eventi scheletrici correlati.

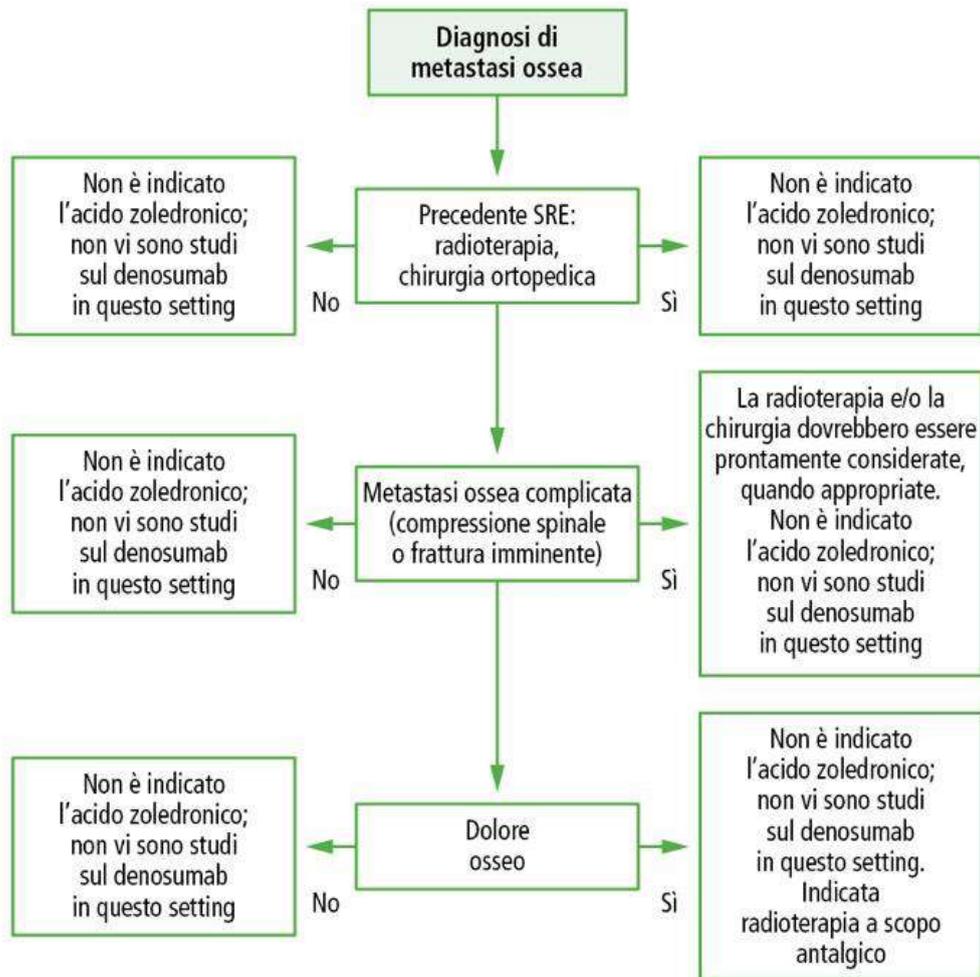
\*Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre/ritardare il dolore. Prima di iniziare questi farmaci è indicata visita odontoiatrica preventiva (ed eventuale bonifica del cavo orale).

La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

**Vedere paragrafo 1.2.**



**ALGORITMO 3: IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (PROSTATA – ORMONOSENSIBILE)**

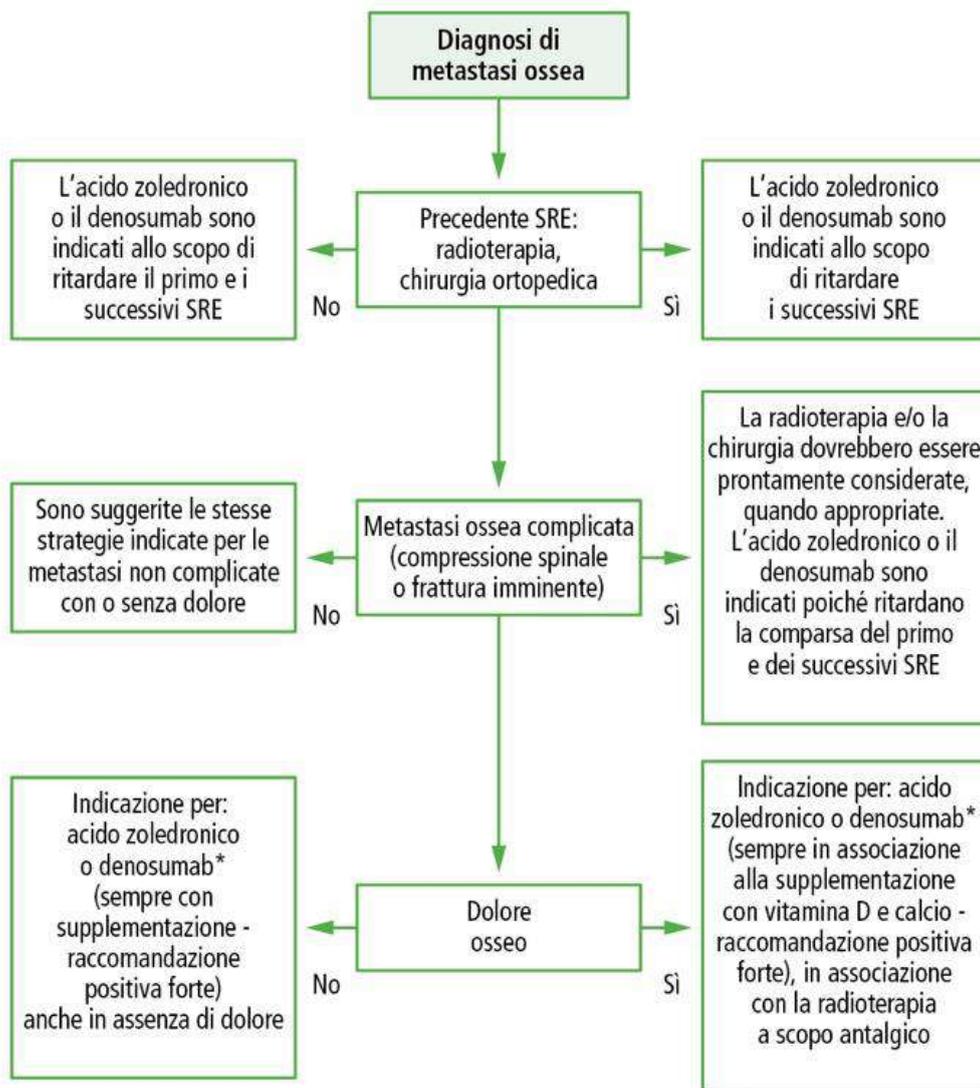


*SRE = eventi scheletrici correlati.  
Vedere paragrafo 1.2.*



ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

**ALGORITMO 4: IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI SCHELETRICHE (ALTRI TUMORI SOLIDI)**

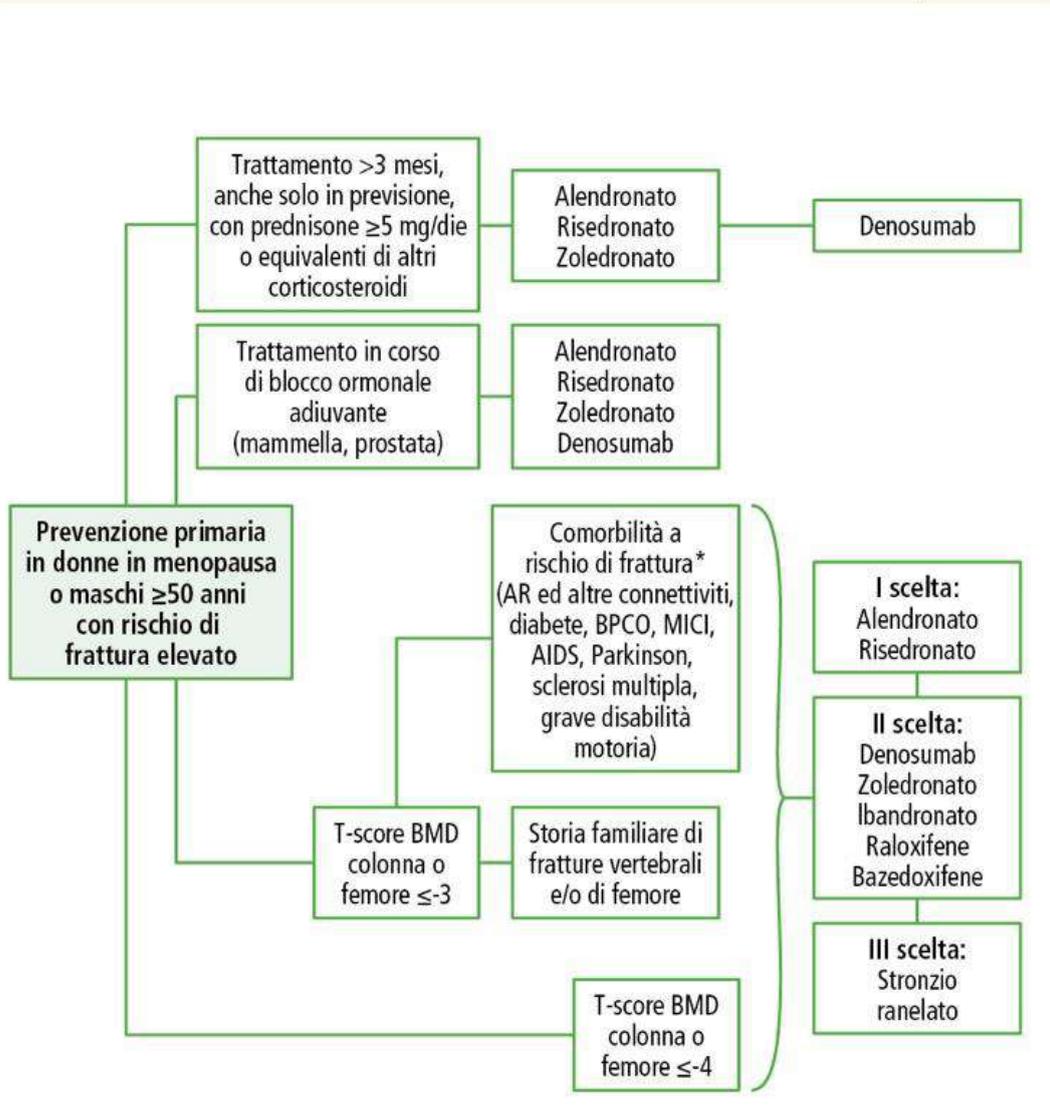


SRE = eventi scheletrici correlati.

\*Questi farmaci hanno dimostrato di ritardare gli SRE e di ridurre il dolore. Prima di iniziare questi farmaci è indicata visita odontoiatrica preventiva (ed eventuale bonifica del cavo orale). La durata ottimale della terapia farmacologica non è a tutt'oggi completamente definita.

**Non incluso nei capitoli.**

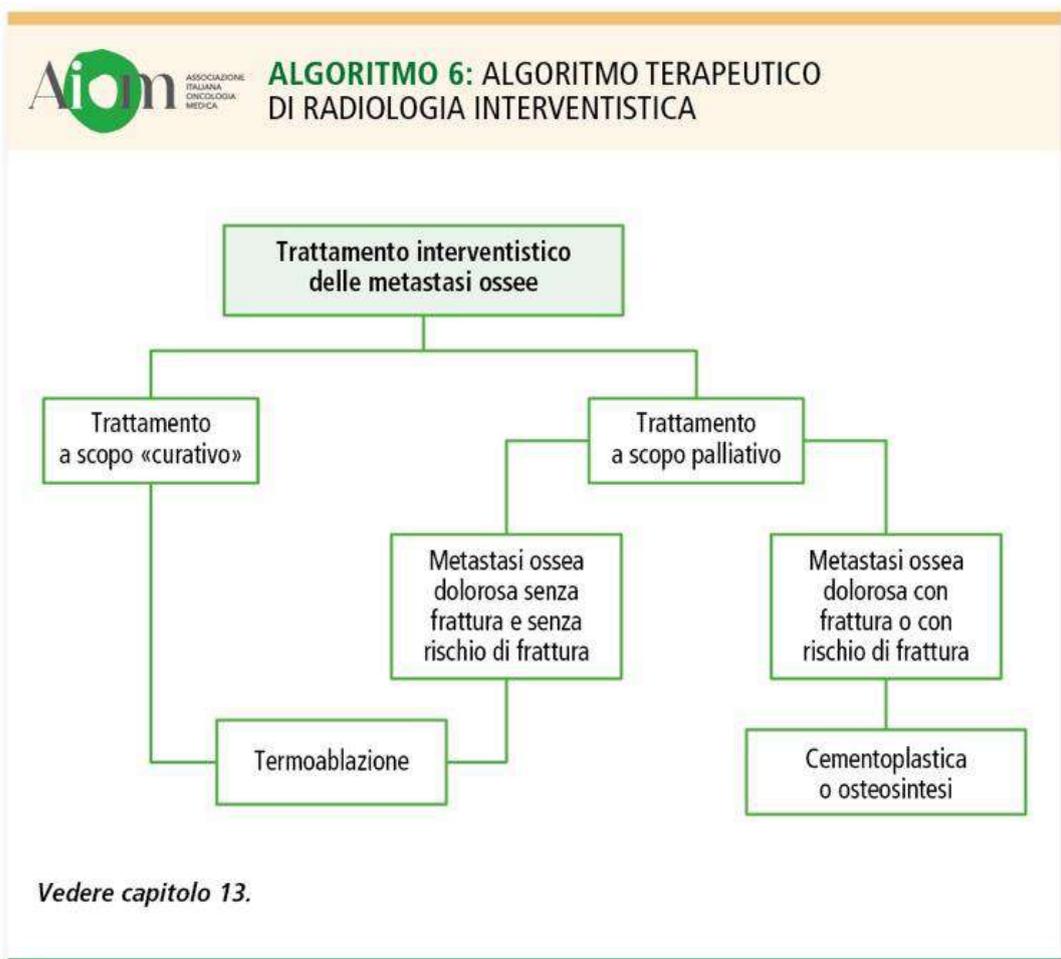
**ALGORITMO 5: APPLICAZIONE IN PREVENZIONE PRIMARIA DELLA NOTA AIFA 79 (RIMBORSABILITÀ DEI FARMACI PER LA PREVENZIONE E LA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI)**



BMD = perdita di massa ossea.

\*In merito alla eleggibilità si intende almeno un criterio tra quelli indicati in parentesi.

**Vedere capitolo 8.**



## 1. La terapia medica delle metastasi ossee

### 1.1. Carcinoma mammario

#### 1.1.1. Premessa

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequente nella popolazione femminile occidentale, con una prevalenza di 1,5 milioni nei Paesi industrializzati [1]. Lo scheletro è la terza sede più comune di metastatizzazione, dopo il polmone e il fegato [2]. Alla diagnosi il 5-6% dei casi di carcinoma della mammella si presentano con metastasi a distanza e l'osso costituisce la prima sede di metastatizzazione in più del 50% dei casi. Un'alta percentuale di pazienti, tuttavia, sviluppa metastasi ossee a distanza anche a diversi anni dalla diagnosi. Si stima che tra il 65% e il 75% delle pazienti che hanno una recidiva sistemica di malattia sviluppino metastasi ossee. Lo scheletro assiale risulta essere più interessato rispetto alle estremità, sebbene qualsiasi segmento osseo possa essere coinvolto [3-7]. Le metastasi ossee sono responsabili di un alto indice di morbidità data dall'insorgenza di eventi scheletrici correlati (SRE), i quali interferiscono con la qualità di vita limitando l'autonomia delle pazienti, riducono la sopravvivenza e sono responsabili di alti costi per il servizio sanitario [6].

#### Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *Cancer J Clin.* 2009; 59(4):225-49.
2. Ibrahim T, Mercatali L, Casadei R, et al. Clinical manifestation. In: Amadori D, Cascinu S, Conte P, Ibrahim T, eds. *Osteoncology textbook.* Milano: Poletto Editore, 2010; 258-76.
3. Sogaard KK, Cronin-Fenton DP, Pedersen L, et al. Survival in Danish patients with breast cancer and inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(4):519-25.
4. Voogd AC, van Dijck JA, Nieuwenhuijzen GA, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control.* 2008; 19(1):97-106.
5. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastasis from breast cancer. *Br J Cancer.* 1987; 55:61-66.
6. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. A new emergency in oncology: bone metastases in breast cancer patient (Review). *Oncol Lett.* 2013; 6(2):306-10.
7. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3):CD003474.

**Quesito 1. I bifosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio di Awan et al. del 2019 [1] è una revisione sistematica con metanalisi di 5 RCT (Lipton et al., REFORM, ZOOM, CALGB 70604, OPTIMIZE-2) che hanno arruolato pazienti affette da metastasi ossee da carcinoma mammario per comparare l'efficacia e tossicità di bifosfonati somministrati per via endovenosa ogni 4 o 12 settimane (*de-escalated dose interval*). L'analisi dei dati suggerisce la non inferiorità della somministrazione dei diversi farmaci antiriassorbitivi (BMA) ogni 12 settimane rispetto alla schedula standard (ogni 4 settimane): la somministrazione di acido zoledronico ogni 12 settimane ha un'efficacia simile alla somministrazione ogni 4 settimane nella prevenzione di SRE con un risk ratio di 1,05 (IC95% 0,88-1,25), analogamente a quanto emerge per denosumab e pamidronato, indipendentemente dalla precedente esposizione a bifosfonati intravenosi a dosi standard. L'incidenza di SRE per paziente/anno non presentava differenze statisticamente significative nei due bracci in esame.

Una metanalisi ha analizzato il ruolo dei bifosfonati nei pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma mammario, carcinoma polmonare e carcinoma della prostata. In 7 studi su pazienti affette da carcinoma mammario (5 con acido zoledronico, 1 con pamidronato e 1 con ibandronato) che hanno valutato l'efficacia dei bifosfonati versus placebo, i BMA hanno dimostrato un vantaggio nel ridurre il rischio di insorgenza di SRE del 38% (OR 0,62; IC95% 0,54-0,71) [2].

Una review sistematica ha analizzato il potenziale vantaggio di diversi bifosfonati (orali e intravenosi) nel ridurre il rischio di SRE in donne con carcinoma mammario e metastasi ossee. Otto studi, includenti 1962 pazienti, hanno dimostrato come i bifosfonati riducano il rischio di sviluppo di SRE del 14% (0,86; IC95% 0,80-0,91). Il dato rimane significativo anche nei 6 studi (1553

pazienti) che escludevano l'ipercalcemia dagli SRE (RR 0,88; IC95% 0,81-0,96) [3]. I 4 studi che valutavano la somministrazione di pamidronato intravenoso in donne con carcinoma mammario e metastasi ossee hanno dimostrato rispetto al gruppo di controllo un vantaggio significativo nel ritardare lo sviluppo di SRE (range of ratios: 1,4-1,8).

**Limiti:** Performance bias, indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Gli studi valutati sono a supporto del ruolo dei bifosfonati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario, a fronte di un rapporto efficacia/effetti collaterali favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	I bifosfonati dovrebbero essere presi in considerazione nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario [1-3]	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 2. Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico?**

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

Una metanalisi pubblicata da O'Carrigan et al. (2017) [4] ha valutato 3 RCT che confrontano denosumab rispetto a bifosfonati intravenosi in 2345 donne con carcinoma mammario in stadio avanzato e metastasi ossee: Stopeck et al. 2010 [5], Fizazi et al. 2009 [6], Lipton et al. 2008 [7]. Nelle pazienti che hanno ricevuto denosumab (range: 30 mg, 120 mg o 180 mg per via sottocutanea

ogni 4 settimane) il rischio di SRE si riduce di circa il 22% rispetto ai bifosfonati somministrati per via endovenosa (RR 0,78; IC95% 0,72-0,85;  $p < 0,00001$ ).

Lo studio di Stopeck et al. [5], randomizzato, in doppio cieco, ha dimostrato la superiorità di denosumab versus acido zoledronico nel ridurre il “mean skeletal morbidity rate” (il rapporto tra il numero di SRE per paziente diviso per il tempo a rischio del paziente) del 22% (0,45 eventi vs 0,58 eventi per paziente per anno;  $p=0,004$ ). Il denosumab ha dimostrato la superiorità nel prolungare il tempo di insorgenza del primo SRE (HR 0,82; IC95% 0,71-0,95;  $p=0,01$ ) e il tempo di insorgenza dei successivi SRE (RR 0,77; IC95% 0,66-0,89;  $p=0,001$ ). Lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra i due farmaci per quanto riguarda la sopravvivenza globale [5].

Negli studi di Stopeck et al. e Fizazi et al. [5-6], denosumab ha mostrato una maggiore incidenza di ipocalcemia rispetto ai bifosfonati intravenosi [5-6], mentre ha mostrato una minor incidenza di tossicità renale e febbre rispetto all'acido zoledronico per via endovenosa [5].

**Limiti:** Performance bias e imprecisione delle stime.

**Bilancio beneficio/danno:** Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico avendo dimostrato una moderata maggiore efficacia e con il vantaggio di essere somministrato per via sottocutanea e di non interferenza con la funzionalità renale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico [4]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Awan AA, Hutton B, Hilton J, et al. De-escalation of bone-modifying agents in patients with bone metastases from breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 176(3):507-17.

2. Liu J, Huang W, Zhou R, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast, lung, and prostate cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(46):e2014.
3. Pavlakis N, Stockler MR. Bisphosphonates for breast cancer (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1):CD003474.
4. O'Carrigan B, Wong M, Willson M, et al. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 10(10):CD003474.
5. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010; 28(35):5132-9.
6. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009; 27(10):1564-71.
7. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(20):6690-6.

## 1.2. Carcinoma prostatico

### 1.2.1. Premessa

Il carcinoma prostatico è una neoplasia caratterizzata da una particolare propensione a metastatizzare a livello scheletrico. Più dell'80% dei pazienti con malattia metastatica presenta infatti lesioni secondarie scheletriche [1]. A dispetto del loro aspetto radiologico addensante, le metastasi ossee da carcinoma prostatico presentano al loro interno una componente litica e pertanto i pazienti con carcinoma prostatico metastatico all'osso sono a rischio di complicanze scheletriche in misura paragonabile a quella di pazienti con metastasi osteolitiche. Circa il 40% dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico va incontro a fratture patologiche, compressione midollare e, molto più raramente, ipercalcemia [2]. Tali eventi avversi (AE) sono relativamente rari fintanto che la neoplasia è responsiva all'androgeno-deprivazione, mentre diventano molto più frequenti nel paziente con malattia resistente alla castrazione.

In tale condizione clinica, gli effetti dell'osteolisi indotta dalla progressione ossea di malattia vanno ad aggiungersi all'osteoporosi indotta dalle terapie ormonali intraprese [2].

Sulla base di queste premesse si evince un forte razionale per l'impiego di bifosfonati ed altri farmaci inibenti l'attività osteoclastica.

## Evidenze

L'evidenza di efficacia dei farmaci inibenti il riassorbimento osseo, relativamente ai quesiti che si pongono queste linee guida, è fornita da 20 studi randomizzati, come ottenuto dalle ricerche bibliografiche descritte in appendice. I risultati degli studi clinici randomizzati in cui il trattamento con bifosfonati è stato confrontato con un gruppo di controllo (placebo o in aperto) sono stati riassunti in una recente metanalisi Cochrane [3].

Sono stati analizzati 19 studi che hanno incluso complessivamente 4843 pazienti. In uno studio il bifosfonato utilizzato è stato l'etidronato [4], 7 studi hanno impiegato il clodronato [5-11], 1 il pamidronato [12], 2 il risedronato [13-14], 7 l'acido zoledronico [14-29], 1 l'alendronato [30]. In un ulteriore studio, non contemplato nella metanalisi sopra descritta, l'efficacia dell'acido zoledronico è stata confrontata con denosumab [31].

### **Quesito 3. I bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nella succitata metanalisi Cochrane [3], 9 studi randomizzati hanno valutato l'effetto della somministrazione di bifosfonati versus placebo sull'incidenza delle complicanze scheletriche, definite come fratture patologiche, compressioni midollari, ipercalcemia, necessità di radioterapia palliativa o di chirurgia ortopedica [6-7, 13, 15-16, 18-19, 22, 27, 30]. La maggioranza di questi studi ha incluso pazienti con malattia resistente alla castrazione.

Complessivamente l'impiego dei bifosfonati si è tradotto in una significativa riduzione del rischio di insorgenza di complicanze scheletriche (odds ratio [OR]: 0,87; IC95% 0,81-0,94) con un test di

eterogeneità non significativo. In termini assoluti i bifosfonati hanno portato 58 eventi scheletrici avversi in meno per 1000 (range: da 85 in meno a 27 in meno rispetto al placebo).

Il beneficio dell'uso dei bifosfonati si è mantenuto significativo anche prendendo in considerazione i singoli eventi avversi scheletrici ad eccezione della riduzione della radioterapia sull'osso.

Uno studio di confronto fra denosumab ed acido zoledronico in pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione [32] ha evidenziato un vantaggio in termini di tempo alla comparsa del primo SRE a favore del denosumab (HR 0,82; IC95% 0,71-0,95; p [non inferiorità] = 0,0002, p [superiorità] = 0,008) [31].

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Nei pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico avendo dimostrato una moderata maggiore efficacia, con il vantaggio di essere somministrato per via sottocutanea e di non interferire con la funzionalità renale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'uso dei bifosfonati e di denosumab dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, in quanto in grado di ritardare la comparsa di eventi scheletrici [3, 31]	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 4 GRADE. Dovrebbe un trattamento con bifosfonati o denosumab rispetto a nessun trattamento essere utilizzato in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa?**

**RACCOMANDAZIONE:** Un trattamento con bifosfonati o denosumab alla dose utilizzata nella malattia metastatica (4 mg/120 mg q28, rispettivamente), rispetto a nessun trattamento, in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa non deve essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica.

**Forza della raccomandazione: FORTE A SFAVORE**

**Motivazioni/commenti al bilancio benefico/danno:**

Per rispondere al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase, sino a febbraio 2023. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio randomizzato. Lo studio di Smith et al. (28) ha arruolato 645 pazienti affetti da neoplasia della prostata *castration-sensitive* con metastasi ossee e in terapia con deprivazione androgenica, i quali sono stati randomizzati a ricevere trattamento con acido zoledronico o placebo. Il tempo al primo evento scheletrico ha mostrato un HR di 0,90 (IC95% 0,92-1,04), ed una OS e una PFS non significative tra i due bracci (rispettivamente: HR 0,88, IC95% 0,70-1,12; HR 0,89, IC95% 0,74-1,07).

Anche per quanto riguarda la differenza in eventi avversi non si è registrata una significatività statistica.

**Outcome di beneficio**

Tempo al primo evento scheletrico, overall survival, progression free survival.

**Outcome di danno**

Dolore G3-G4, ipocalcemia G3-G4.

**Implicazioni per le ricerche future: /**

**Qualità delle prove**

La qualità delle prove è stata giudicata ALTA.

**Qualità globale delle prove: ALTA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

**Quesito 5. Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la progressione di malattia?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase.

Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 13 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Complessivamente l'effetto dei bifosfonati nel ritardare la progressione di malattia nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico all'osso è stato valutato in diversi studi [5-6, 11, 14, 19, 23-28,

32]. La valutazione metanalitica di questi studi ha evidenziato come i bifosfonati possano ridurre significativamente il rischio di progressione di malattia (RR 0,94; IC95% 0,90-0,98; p=0,006). In termini assoluti, i bifosfonati in questi studi hanno indotto 36 casi di progressione di malattia in meno per 1000 (range: da 71 in meno a 7 in meno) rispetto al placebo. Due studi randomizzati utilizzando bifosfonati [5,10] hanno riportato la proporzione di pazienti con progressione di malattia. Gli OR individuali erano 0,85 e 0,66, rispettivamente. L'OR globale è stato 0,76 (IC95% 0,53-1,08; p=0,12).

Nella malattia ormonosensibile, lo studio CALGB [28] non ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione di acido zoledronico versus placebo (0,89; IC95% 0,74-1,07; p=0,22. Nello studio STAMPEDE l'aggiunta di acido zoledronico a LHRH-A e docetaxel non ha significativamente migliorato il tempo al fallimento terapeutico (HR 0,92; IC95% 0,81-1,04; p=0,198).

Nell'unico studio randomizzato sinora condotto [32], denosumab in pazienti con malattia ossea resistente alla castrazione non ha dimostrato alcuna differenza rispetto ad acido zoledronico in termini di intervallo libero da progressione: HR 1,06 (IC95% 0,95-1,18; p=0,30).

**Limiti:** Imprecisione delle stime.

**Rischio beneficio/danno:** Gli studi inclusi in quest'analisi non evidenziano una capacità degli inibitori del riassorbimento osseo di rallentare la progressione di malattia nel tumore prostatico in fase metastatica a livello scheletrico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'uso degli inibitori del riassorbimento osseo non deve essere preso in considerazione allo scopo di ritardare la progressione di malattia [5-6, 11, 14, 19, 23-28, 31-32]	Forte a sfavore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

### Quesito 6. Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la sopravvivenza globale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Sette studi randomizzati utilizzando bifosfonati [6, 12-16, 28] hanno riportato il confronto in termini di sopravvivenza globale. Gli OR individuali andavano da 0,69 a 1,83 con un OR globale di 0,82 (IC95% 0,61-1,11; p=0,21)

Nella malattia ormonosensibile una metanalisi di 3 studi randomizzati [33] ha mostrato un vantaggio significativo a favore del trattamento con bifosfonati rispetto alla terapia standard (LHRH-A ± docetaxel): HR 0,88 (IC95% 0,79-0,98; p=0,025). Questo risultato è stato tuttavia influenzato dai risultati di uno studio in cui è stato impiegato il clodronato. Quando l'analisi è stata effettuata includendo solo gli studi in cui il bifosfonato usato è stato l'acido zoledronico, nessuna differenza rispetto alla terapia standard è stata osservata (HR 0,94; IC95% 0,83-1,07; p=0,323) (*livello di evidenza BASSO*).

Nello studio randomizzato di denosumab versus acido zoledronico in pazienti con malattia resistente alla castrazione [32], la sopravvivenza globale è risultata sovrapponibile in entrambi i bracci di trattamento: HR 1,03 (IC95% 0,91-1,17; p=0,65).

**Limiti:** Imprecisione delle stime.

**Bilancio beneficio/danno:** Gli studi inclusi in quest'analisi non evidenziano una capacità degli inibitori del riassorbimento osseo di incrementare la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore prostatico in fase metastatica a livello scheletrico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	L'uso degli inibitori del riassorbimento osseo non deve essere preso in considerazione allo scopo di incrementare la sopravvivenza [32-33]	Forte a sfavore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2:584-93.
2. Berruti A, Tucci M, Mosca A, et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer*. 2005; 93:633-8.
3. Jakob T, Tesfamariam YM, Macherey S, et al. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 12(12):CD013020.
4. Macherey S, Monsef I, Jahn F, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (12):CD006250.
5. Smith JA Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J Urol*. 1989; 141:85-7.
6. Dearnaley DP, Mason MD, Parmar MKB, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2009; 10:872-6.
7. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PRO5 Trial). *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95(17):1300-11.
8. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain: a controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Int J Urol Nephrol*. 1992; 24(2):159-66.
9. Kylmala T, Tammela T, Risteli L, et al. Evaluation of the effect of oral clodronate on skeletal metastases with type I collagen metabolites. A controlled trial of the Finnish Prostate Cancer Group. *Eur J Cancer*. 1993; 29A(6):821-5.
10. Strang P, Nilsson S, Brandstedt S. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res*. 1997; 17:4717-21.
11. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantron/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*. 2003; 21(17):3335-42.
12. Kylmala T, Taube T, Tammela TL. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain: a double-blind placebo-controlled study in patients with metastatic prostate cancer. *Br J Cancer*. 1997; 76:939-42.
13. Small EJ, Matthew RS, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostatic cancer. *J Clin Oncol*. 2003; 21(23):4277-84.
14. Meulenbeld HJ, van Werkhoven ED, Coenen JLLM, et al. Randomised phase II/III study of docetaxel with or without risedronate in patients with metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC), the Netherlands Prostate Study (NePro). *Eur J Cancer*. 2012; 48:2993-3000.
15. Sweeney C, Dugan WM, Dreicer R, et al. A randomized placebo-controlled trial of daily high-dose oral risedronate in men with metastatic prostate cancer commencing androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol*. 2010; 28:e15000.
16. Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, et al. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Res*. 2013; 33:3837-44.
17. Kamba T, Kamoto T, Maruo S, et al. A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22:166-73.
18. Kamba T, Kamoto T, Shimizu Y, et al. A phase III, multicenter, randomized, controlled study of maximum androgen blockade with versus without zoledronic acid in treatment-naive prostate cancer patients with bone metastases: Results of ZAPCA study. *J Clin Oncol*. 2015; 33:150.
19. Pan Y, Jin H, Chen W, et al. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46:2319-26.
20. Saad F, Gleason DM, Murray R. A randomized, placebo controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(19):1458-68.
21. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:879-82.
22. Weinfurt KP, Anstrom KJ, Castel LD, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol*. 2006; 17:986-9.
23. James N, Pirrie S, Pope A, et al. TRAPEZE: a randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of chemotherapy with zoledronic acid, strontium-89, or both, in men with bony metastatic castration-refractory prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2016; 20(53):1-127.

24. James ND, Andronis L, Goranitis I, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid and strontium-89 as bone protecting treatments in addition to chemotherapy in patients with metastatic castrate-refractory prostate cancer. (ISRCTN 12808747) TRAPEZE. *J Clin Oncol*. 2015; 33:e16108.
25. James ND, Pirrie S, Barton D, et al. Clinical outcomes in patients with castrate refractory prostate cancer (CRPC) metastatic to bone randomized in the factorial TRAPEZE trial to docetaxel (D) with strontium-89 (Sr89), zoledronic acid (ZA), neither, or both (ISRCTN 12808747). *J Clin Oncol*. 2013; 31:LBA5000.
26. James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: the TRAPEZE randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2(4):493-9.
27. Porfiri E, Collins SI, Barton D, et al. Initial feasibility and safety results from a phase II/III clinical trial to evaluate docetaxel (D) therapy in combination with zoledronic acid (ZA) {+/-} strontium- 89 (Sr89) in hormone-refractory prostate cancer patients: ISRCTN12808747. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4677.
28. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*. 2014; 32:1143-50.
29. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10024):1163-77.
30. James ND, Sydes MR, Mason MD, et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naive prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol*. 2015; 33:5001.
31. Figg WD, Liu Y, Arlen P, et al. A randomized, phase II trial of ketoconazole plus alendronate versus ketoconazole alone in patients with androgen independent prostate cancer and bone metastases. *J Urol*. 2005; 173:790-6.
32. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011; 377:813-22.

## 2. Bone target therapy: safety, dolore, qualità di vita

Lo switch da acido zoledronico a denosumab è talvolta necessario nei pazienti che sviluppano insufficienza renale o in quelli che sviluppano una progressione delle lesioni ossee.

### **Quesito 7. Lo switching da acido zoledronico a denosumab aumenta il rischio di sviluppare eventi avversi?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Un'analisi della safety (Stopeck et al. 2016) [1] ha preso in considerazione 2 dei 3 trial citati nello studio di Body et al. 2015 [2]. Sono stati presi in considerazione 1019 pazienti con tumore della mammella e 942 pazienti con tumore della prostata metastatici, trattati con denosumab sc 120 mg o acido zoledronico (ZA) ev ogni 4 settimane; ai pazienti che avevano ricevuto denosumab è stata proposta la prosecuzione in aperto dello stesso trattamento (n=465), mentre ai pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico è stato proposto lo switch verso denosumab mensile per 2 anni (n=452). L'incidenza di eventi avversi, ed in particolare di ipocalcemia, è risultata simile a quanto osservato nella fase *blinded*, ed era indipendente dalla funzionalità renale dei pazienti al baseline. Il rischio di MRONJ aumentava in entrambi in gruppi.

Tuttavia, un recente studio retrospettivo (Ikesue et al. 2021 [3]) su 795 pazienti affetti da diversi tipi di tumori solidi con coinvolgimento osseo in trattamento con acido zoledronico o denosumab mensile, ha osservato come l'incidenza di MRONJ fosse maggiore nel gruppo di pazienti che avevano effettuato switch da ZA a denosumab (n=43) rispetto ai pazienti che non avevano effettuato switch (ZA-denosumab 16,3% vs ZA 5,4% vs denosumab 9,7%). Questa evidenza è stata successivamente confermata dagli stessi autori in un *time-to-onset* study: il tempo di comparsa di MRONJ con denosumab è risultato statisticamente inferiore nel gruppo pretrattato con acido zoledronico (p <0,0001) [4].

**Limiti:** Performance e detection bias, indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Il rischio di MRONJ aumenta con l'esposizione ai farmaci antiriassorbitivi, ma non vi sono delle definitive evidenze che lo switch da zoledronato a denosumab aumenti questo rischio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Lo switch da acido zoledronico a denosumab può essere preso in considerazione senza aumento del rischio di eventi avversi, a parte il rischio di MRONJ [1, 3-4]	Condizionata a favore
√	Lo switch può essere vantaggioso in particolare nei pazienti che sviluppano insufficienza renale	
√	Nelle prime settimane dallo switch si consiglia di sottoporre i pazienti a stretto monitoraggio ODT	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Lo switching da zoledronato a denosumab è una pratica sicura, spesso necessaria in *real-life* per consentire la prosecuzione di un trattamento antiriassorbitivo efficace anche nei pazienti con progressivo peggioramento della funzionalità renale, e può avvenire già dopo 4 settimane dall'ultima somministrazione di zoledronato.

Se il pretrattamento con zoledronato aumenti effettivamente il rischio MRONJ nei pazienti successivamente trattati con denosumab, o se sia solo un evento avverso associato alla prolungata esposizione ai farmaci antiriassorbitivi, dovrà essere meglio chiarito da studi randomizzati [5].

## Bibliografia

1. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24:447-55.
2. Body J-J, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*. 2015; 51:1812-21.
3. Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2021; 87:871-7.
4. Hasegawa S, Ikesue H, Satake R, et al. Osteonecrosis of the jaw caused by denosumab in treatment-naïve and pre-treatment with zoledronic acid groups: a time-to-onset study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Drug Real World Outcomes*. 2022; 9:659-65.
5. Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Support Care Cancer*. 2022; 30:7047-51.

### 3. Dilazionamento della somministrazione dei farmaci antiassorbitivi (mensile vs trimestrale)

Il dilazionamento delle somministrazioni dei farmaci antiassorbitivi (da mensili a trimestrali) potrebbe migliorare la qualità di vita del paziente e la sua compliance.

#### **Quesito 8. Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane (q12w) può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

In uno studio di fase 3 (ZOOM trial) open-label [1], 430 pazienti affetti da tumore della mammella con almeno una lesione ossea, e che avevano completato 12-15 mesi di trattamento con acido zoledronico a cadenza mensile, sono stati randomizzati a proseguire con somministrazioni ogni 4 o ogni 12 settimane. Entrambi i regimi si sono dimostrati efficaci nel prevenire le SRE e gravati da una simile incidenza di effetti collaterali.

In uno studio successivo (OPTIMIZE-2 trial) in doppio cieco [2], 416 pazienti affetti da tumore della mammella con coinvolgimento osseo hanno effettuato switching a regime q12w dopo 9-12 mesi di trattamento con zoledronato o pamidronato. Lo studio ha confermato la non inferiorità e la sostanziale sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza del regime ogni 12 settimane rispetto al regime standard ogni 4 settimane.

In un altro studio di non inferiorità, open-label (CALBG 70604 trial), sono stati inclusi 1822 pazienti affetti da diversi tumori (mammella, prostata e mieloma multiplo). Rispetto agli studi precedenti i pazienti sono stati randomizzati *up-front* a ricevere zoledronato ogni 4 oppure ogni 12 settimane per 2 anni. Il rischio di SRE è risultato sovrapponibile in tutti e due i gruppi così come il tempo al primo SRE, la *skeletal morbidity rate*, la *safety* e il dolore [3].

La review sistematica e metanalisi di Santini et al. 2019 [4] sui 3 studi sopracitati ha evidenziato un beneficio significativo in termini di AE nel braccio di pazienti trattati con schedula ogni 12 settimane; non sono state identificate sostanziali differenze in termini di SRE e *skeletal morbidity rate*. Pertanto la schedula trimestrale si è confermata come un'alternativa adeguata alla schedula mensile nei pazienti affetti da tumore della mammella e della prostata in fase avanzata, in particolare nei pazienti a maggior rischio di insufficienza renale o ipocalcemia.

Lo studio FGRT [5] è uno studio *real-life*, randomizzato in aperto. Condotta su 263 pazienti con tumore della mammella o della prostata randomizzati a ricevere zoledronato, pamidronato o denosumab ogni 4 o 12 settimane ha confermato dopo 2 anni di trattamento la sovrapponibilità in termini di sicurezza di entrambi i regimi e la non inferiorità del regime ogni 12 settimane in termini di frequenza e di tempo al primo SRE. L'incidenza cumulativa di SRE a 2 anni è risultata infatti sovrapponibile nei pazienti che ricevevano il trattamento ogni 4 o 12 settimane (32,7% vs 28,1%). Questo studio ha posto le basi per la possibilità di *de-escalation* anche per pamidronato e denosumab. Per dati più conclusivi su denosumab, bisognerà attendere l'esito dello studio REDUSE, attualmente in corso [6]. Nella *post-hoc analysis* è stato evidenziato un lieve, ma non significativo, incremento del rischio di SRE ricorrenti nei pazienti del gruppo trattato ogni 12 settimane che avevano già presentato un SRE, con una media pari a 1,33 SREs vs 0.72 per il gruppo delle 4 settimane. Se il regime ogni 4 settimane sia effettivamente più efficace nel prevenire SRE ricorrenti rispetto al regime ogni 12 settimane dovrà essere confermato da ulteriori studi. Inoltre, è ancora da chiarire se la schedula trimestrale sia effettivamente più *cost-effective* rispetto alla schedula mensile.

**Limiti:** Performance e detection bias, indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Il dilazionamento delle somministrazioni di zoledronato ogni 12 settimane potrebbe essere ugualmente efficace, a fronte di un'eguale entità di effetti collaterali. Tuttavia, il telopeptide N-terminale, come evinto dallo studio ZOOM [1], aumenta

progressivamente e maggiormente nel gruppo dei pazienti con schema 12 settimane (12,2% vs 0%;  $p=0,01$ ), il che suggerirebbe la necessità di prolungare il periodo di osservazione oltre i 12 mesi, per poter giungere a delle conclusioni definitive.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico si caratterizza per simile efficacia e profilo di safety e può essere preso in considerazione come valida alternativa allo schema standard, in particolare nei pazienti a maggior rischio di insufficienza renale o ipocalcemia [1-4]	Condizionata a favore
Bassa	Il dilazionamento delle somministrazioni di pamidronato e denosumab non dovrebbe essere preso in considerazione [5]	Condizionata a sfavore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

La schedula di trattamento con farmaci antiriassorbitivi ogni 12 settimane potrebbe rivelarsi una buona alternativa alla schedula mensile [1-3, 6], soprattutto nei pazienti a maggior rischio di AE (in particolare insufficienza renale o ipocalcemia) [4], tuttavia potrebbe aumentare il rischio di SRE in alcuni sottogruppi di pazienti, ad esempio in quelli che avevano già presentato un precedente SRE, verosimile segno di malattia ossea più aggressiva [5].

Per i pazienti *naive* per SRE alcuni autori considerano la possibilità di iniziare con un trattamento q12w e di ravvicinare le somministrazioni in caso di progressione della malattia ossea [5]. In ogni caso, il trattamento con farmaci antiriassorbitivi deve essere iniziato il più presto possibile, dal momento che il rischio di SRE aumenta progressivamente dalla diagnosi di metastasi ossee.

## Bibliografia

1. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14:663-70.
2. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Graydon Harker W, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone. The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3:906-12.

3. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017; 317:48-58.
4. Santini D, Galvano A, Pantano F, et al. How do skeletal morbidity rate and special toxicities affect 12-weeks versus 4-weeks schedule zoledronic acid efficacy? A systematic review and a meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 142:68-75.
5. Clemons M, Liu M, Stober C, et al. Two-year results of a randomized trial comparing 4-versus 12-weekly bone-targeted agent use in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *J Bone Oncol*. 2021; 30:100388.
6. Templeton AJ, Stalder J, Bernhard P, et al. Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: a noninferiority phase III trial (Sakk 96/12 - REDUSE). *Annal Oncol*. 2014; 25(4):iv517-iv541.

#### 4. L'utilizzo di bifosfonati/denosumab nei pazienti con insufficienza renale

L'insufficienza renale è una complicanza estremamente frequente nella popolazione neoplastica (fino al 50% dei pazienti), in relazione soprattutto ai trattamenti chemioterapici. Appare quindi fondamentale, prima di intraprendere terapia con farmaci antiriassorbitivi, considerare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e di comparsa di altri effetti collaterali (ad es. ipocalcemia severa).

##### **Quesito 9. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è consigliabile il trattamento con bifosfonati/denosumab?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 10 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA FLOW di selezione degli studi*).

Il trial clinico randomizzato in cieco pubblicato da Rosen et al. 2003 [1], condotto su un campione di 1648 pazienti con almeno una lesione osteolitica, se affetti da mieloma multiplo, o con almeno una lesione osteolitica/osteoaddensante, se affetti da neoplasia della mammella, mette a confronto pamidronato e zoledronato (8 o 4 mg), somministrati ogni 3-4 settimane, in termini di efficacia terapeutica, espressa come percentuale di pazienti che sviluppa 1 o più eventi scheletrici dopo 25 mesi di trattamento, ed in termini di safety, espressa come incidenza di eventi avversi (incluso peggioramento della funzionalità renale). Tale lavoro ha evidenziato una riduzione del rischio di eventi scheletrici, inclusa l'ipercalcemia maligna, con tasso di superiorità del 16% per l'acido zoledronico versus pamidronato. Nelle pazienti con neoplasia della mammella la superiorità è maggiore (20%) soprattutto nel gruppo che riceve contestuale terapia ormonale (30%). Nei pazienti in cui si sviluppava peggioramento della funzionalità renale, intesa come incremento dei livelli di creatinina rispetto al valore basale, la dose di acido zoledronico è stata ridotta da 8 a 4 mg. È stato osservato lo stesso tasso di peggioramento della funzionalità renale tra zoledronato 4 mg vs

pamidronato 90 mg. Tuttavia, il peggioramento della funzione renale era più frequente nel gruppo trattato con acido zoledronico 8/4 mg rispetto al gruppo trattato con 4 mg *ab initio* o con pamidronato 90 mg.

In uno studio di confronto con clodronato [2] 80 pazienti affetti da tumore con metastasi ossee di nuova insorgenza (<6 settimane) e ipercalcemia (>10 mg/dl) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere acido zoledronico 4 mg o clodronato 1500 mg. Tra gli obiettivi secondari è stata valutata la *renal safety* di entrambi i farmaci mediante misurazione della creatinemia prima e dopo ciascuna somministrazione. Durante i 3 mesi di trattamento i pazienti che avevano ricevuto acido zoledronico avevano presentato un minor numero di SRE; i due farmaci sono invece risultati sovrapponibili sia in termini di efficacia sull'ipercalcemia sia in termini di *safety renale*.

In un successivo studio clinico randomizzato di Rosen et al. 2004 [3], questa volta in doppio cieco vs placebo, su un campione di 773 pazienti con neoplasia polmonare non a piccole cellule o altri tumori solidi (compresi tumori testa-collo, tiroide, rene) ed almeno una lesione ossea, è stata valutata l'efficacia dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi scheletrici, espressa come percentuale di pazienti che sviluppa almeno 1 evento scheletrico nei 21 mesi di trattamento. Sono state escluse neoplasie della mammella e della prostata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 4 mg o 8 mg di zoledronato o placebo ev ogni 3 settimane per 9 mesi. Lo studio ha evidenziato un minor numero di eventi scheletrici nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al placebo (riduzione del rischio del 30%); ritardo nell'insorgenza del primo evento scheletrico rispetto al placebo; buona tolleranza nell'uso prolungato dell'acido zoledronico, cioè a 21 mesi di trattamento (principali effetti avversi registrati: dolore osseo, reazione di fase acuta con febbre, nausea e vomito). Anche qui era consentito eventuale *decalage* di ZA 8/4 mg. Il maggior rischio di peggioramento della funzionalità renale è stato osservato nei pazienti in trattamento con 8/4 mg di acido zoledronico (12,7%) vs 4 mg (10,9%) vs placebo (6,7%), con un incremento del rischio moderato nel gruppo 4 mg rispetto al placebo, anche se non significativo; maggior incremento della creatinina è stato rilevato nel

gruppo 8/4 mg. Tuttavia, le forme severe di eventi avversi renali (grado 3 e 4) erano simili tra i 3 gruppi (1,1% 8/4 mg vs 1,8% 4 mg vs 1,8% placebo).

Nello stesso anno, lo studio pubblicato da Saad et al. 2002 [4], con disegno di trial clinico randomizzato in doppio cieco vs placebo, è stato condotto su un campione di 643 pazienti con metastasi ossee da neoplasia della prostata in fase di refrattarietà ormonale; i pazienti sono stati randomizzati a ricevere zoledronato 8 mg, 4 mg o placebo ogni 3 settimane per 15 mesi. Lo studio aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia dell'acido zoledronico nella prevenzione di eventi scheletrici, espressa come percentuale di pazienti che sviluppano almeno un evento scheletrico nei 24 mesi di trattamento, completati solo da 122 pazienti (elevato *drop-out*). Lo studio ha confermato una minor incidenza di eventi scheletrici nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al placebo. Inoltre, il profilo di *safety renale* all'analisi a 15 e a 24 mesi era sovrapponibile tra zoledronato 4 mg e placebo. Tuttavia, anche in questo studio, è stato rilevato un maggior deterioramento della funzionalità renale, intesa come incremento della creatinemia, nel gruppo di pazienti trattati con zoledronato 8 mg vs zoledronato 4 mg. Dosaggi superiori a 4 mg di acido zoledronico non sono pertanto raccomandabili.

Uno studio retrospettivo più recente di Body et al. 2015 [5] è stato condotto su dati di pazienti coinvolti in 3 trial in doppio cieco di confronto tra denosumab vs acido zoledronico. Su un campione di 2841 pazienti trattati con denosumab 120 mg e 2836 pazienti trattati con acido zoledronico a dosaggio corretto per la funzionalità renale ogni 4 settimane, è stata valutata l'incidenza di eventi avversi. Lo studio ha evidenziato maggiore incidenza di ipocalcemia nei pazienti trattati con denosumab rispetto a quelli trattati con acido zoledronico. Tra i fattori di rischio per lo sviluppo di ipocalcemia vi era una funzionalità renale compromessa: nel gruppo trattato con denosumab il 15,5% dei pazienti con clearance della creatinina al baseline 30-60 ml/min aveva sviluppato ipocalcemia contro il 12,9% dei pazienti con clearance 60-90 ml/min e l'11% dei pazienti con clearance >90 ml/min. Le percentuali di incidenza di ipocalcemia nel gruppo in

trattamento con zoledronato erano 5,8% (30-60 ml/min), 4,4% (60-90 ml/min) e 5,8% (>90 ml/min).

Una metanalisi del 2016 [6], condotta su 6 trial clinici pubblicati tra il 2011 e il 2014, ha incluso 13.733 pazienti affetti da vari tipi di tumore solido con metastasi ossee trattati con denosumab o acido zoledronico. È stato osservato come denosumab sia più efficace di zoledronato nel prevenire gli SRE e sia associato a un minor rischio di anemia, anoressia e tossicità renale rispetto all'acido zoledronico, che è invece caratterizzato da un minor rischio di ipocalcemia e di insorgenza di nuove neoplasie. L'incidenza di altri effetti collaterali come lombalgia, nausea e vomito, fatigue, stipsi, dolore osseo, astenia, artralgie e MRONJ è risultata simile nei due trattamenti.

Nello studio di Lipton et al. 2012 [7], un'analisi combinata di 3 studi clinici randomizzati in doppio cieco che hanno valutato su più di 5700 pazienti l'efficacia di denosumab 120 mg vs acido zoledronico, è stato osservato che nel 18% dei pazienti in trattamento con acido zoledronico è stata necessaria una riduzione della dose mentre il 10% dei pazienti ha dovuto interrompere il trattamento per innalzamento della creatinina.

Nello studio di Stopeck et al. del 2016 [8] sono stati analizzati nel *long term* i risultati di 2 studi clinici su pazienti con metastasi ossee da tumore della prostata ormono-resistente (Fizazi et al. 2011) e da tumore della mammella (Lipton et al. 2012). Ai pazienti che avevano superato la fase in cieco è stato proposto il trattamento con denosumab per altri 2 anni. Il profilo di sicurezza di denosumab nella fase *open* è risultato sovrapponibile a quello della fase *blinded*, in particolare la frequenza di ipocalcemia era simile. Il rischio di ipocalcemia non è risultato maggiore nei pazienti che avevano insufficienza renale. Il rischio di MRONJ aumentava con la durata dell'esposizione al farmaco.

Una metanalisi più recente di Menshawy et al. [9] su 6 RCT, con un totale di 7722 pazienti affetti da tumori solidi o mieloma multiplo trattati con denosumab o con bifosfonati ev, ha confermato una maggior efficacia di denosumab nel prevenire gli eventi scheletrici, in termini di tempo all'evento

scheletrico e tempo alla terapia radiante; ha inoltre confermato come denosumab sia associato ad un maggior rischio di ipocalcemia severa, ma tuttavia ad un minor rischio di tossicità renale rispetto al gruppo trattato con bifosfonati ev. In 5 dei lavori selezionati, denosumab è stato somministrato al dosaggio di 120 mg sc; in un unico studio (Fizazi et al. 2011) è stato somministrato al dosaggio di 180 mg ogni 4 settimane oppure 180 mg ogni 12 settimane per 25 settimane.

Uno studio di fase III su 1718 pazienti, Raje et al. 2018 [10], ha valutato l'efficacia e la sicurezza di denosumab 120 mg vs zoledronato ogni 4 settimane (*dose-adjusted* per la funzionalità renale) nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo con almeno una lesione osteolitica documentata. Denosumab si è dimostrato non inferiore a zoledronato nel prevenire l'insorgenza di SRE. Inoltre, l'incidenza di effetti collaterali è risultata sovrapponibile, compresa la tossicità renale (10% nei pazienti in trattamento con denosumab vs 17% dei pazienti in trattamento con zoledronato). L'ipocalcemia è stata riportata nel 17% vs 12%, rispettivamente.

**Limiti:** Performance e detection bias, indirectness e inconsistency.

**Bilancio beneficio/danno:** Considerato il differente dosaggio a cui zoledronato è stato somministrato nei vari studi, in relazione alla funzionalità renale, e anche i diversi schemi di trattamento (ogni 3 o ogni 4 settimane), è difficile giungere a conclusioni univoche. Gli studi più recenti hanno osservato come i bifosfonati siano gravati da una maggiore incidenza di insufficienza renale rispetto a denosumab, anche se in forma lieve-moderata, a cui consegue un'alterata produzione di calcitriolo. Tuttavia il rischio di ipocalcemia è maggiore con denosumab ed in presenza di funzionalità renale compromessa. Ciò accade probabilmente per un effetto di classe: l'inibizione degli osteoclasti mediata dal denosumab via RANK-L determina un'aumentata secrezione di PTH che, in presenza di una ridotta funzionalità renale, non riesce a svolgere il suo ruolo di induttore della produzione di calcitriolo, con conseguente ipocalcemia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa il trattamento con bifosfonati/denosumab può essere preso in considerazione [1-10]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale durante il trattamento con bifosfonati per via endovenosa	
√	Nei pazienti con funzionalità renale compromessa si consiglia di iniziare il trattamento con acido zoledronico con adeguate riduzioni della dose (mai con una creatinina clearance sotto i 30 ml/min)	
√	Nel caso sia necessario interrompere la terapia con acido zoledronico a causa di insufficienza renale severa, il trattamento può essere ripreso quando i livelli di creatininemia rientrano entro una variazione di non più del 10% dei valori normali oppure si può considerare switch a denosumab	
√	In corso di terapia con denosumab vanno monitorati i livelli di calcemia basale e sempre prima di ogni somministrazione	
√	In corso di terapia con bifosfonati e soprattutto con denosumab i pazienti dovrebbero ricevere una supplementazione giornaliera di vitamina D e di calcio. Mediamente la dose di mantenimento di vitamina D in corso di terapia con inibitori del riassorbimento osseo è tra 1000 e 4000 UI/die	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Gli studi considerati dimostrano efficacia e sicurezza di zoledronato per dosaggi pari a 4 mg. Zoledronato a dosaggi superiori a 4 mg non è raccomandato. Dosaggi inferiori non sono efficaci nel prevenire gli SRE, per cui negli studi di confronto denosumab è risultato superiore. Denosumab potrebbe inoltre essere più efficace per un effetto antitumorale diretto o indiretto, mediante inibizione dell'angiogenesi e della produzione di fattori di crescita, quindi bloccando la progressione della malattia ossea, come ipotizzato da alcuni autori [11-12]. Zoledronato è associato a un maggior rischio di insufficienza renale, pertanto in presenza di valori alterati di creatinina clearance al basale o durante il trattamento è opportuno considerare il trattamento con denosumab,

monitorando strettamente i valori di calcemia. Dosaggi di denosumab superiori a 120 mg al mese non sono attualmente raccomandati.

## Bibliografia

1. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer*. 2003; 98:1735-44.
2. Sabry NA, Habib EE. Zoledronic acid and clodronate in the treatment of malignant bone metastases with hypercalcaemia; efficacy and safety comparative study. *Med Oncol*. 2011; 28:584-90.
3. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004; 100:2613-21.
4. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94:1458-68.
5. Body J-J, Bone HG, de Boer RH, et al. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*. 2015; 51:1812-21.
6. Chen F, Pu F. Safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat*. 2016; 39:453-9.
7. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012; 48:3082-92.
8. Stopeck AT, Fizazi K, Body JJ, et al. Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016; 24:447-55.
9. Menshawy A, Mattar O, Abdulkarim A, et al. Denosumab versus bisphosphonates in patients with advanced cancers-related bone metastasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2018; 26:1029-38.
10. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:370-81.
11. De Castro J, García R, Garrido P, et al. Therapeutic potential of denosumab in patients with lung cancer: Beyond prevention of skeletal complications. *Clin Lung Cancer*. 2015; 16:431-46.
12. Croucher P, Jagdev S, Coleman R. The anti-tumor potential of zoledronic acid. *Breast*. 2003; 12(Suppl 2):S30-36.

## 5. Riduzione del dolore da metastasi ossee

Vi è un'evidenza limitata di efficacia dei farmaci antiriassorbitivi in termini di riduzione del dolore osseo.

### **Quesito 10. I bifosfonati e il denosumab possono essere considerati farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Lo studio randomizzato condotto da Vadhan-Raj et al. 2012 [1] ha confrontato l'efficacia analgesica di denosumab (n=886) vs acido zoledronico (n=890) in un gruppo di pazienti affetti da tumore solido in fase avanzata (non prostata e non mammella) e mieloma multiplo. Denosumab ha dimostrato di ridurre il rischio di radioterapia all'osso del 22%, di prevenire il peggioramento del dolore (incremento di 2 punti sul *Brief Pain Inventory score - BPI*;  $p < 0,05$ ) e di ridurre la frequenza di passaggio agli oppioidi forti. La capacità di denosumab di ritardare la comparsa di dolore moderato-severo è risultata maggiore nei pazienti che al basale presentavano dolore lieve o nessun dolore. La *health related quality of life (hrQoL)*, misurata mediante *Functional Assessment of Cancer Therapy-General instrument (FACT-G)* è risultata tuttavia sovrapponibile in entrambi i gruppi.

La review sistematica di Porta-Sales et al. 2017 [2] rappresenta un update della Cochrane review di Wong et al. 2012 [3]. È stata condotta su un campione di 1585 studi di cui 43 (che hanno arruolato 8595 e 7590 pazienti, rispettivamente in trial di bifosfonati e denosumab), con i seguenti criteri di selezione:

- studi randomizzati controllati o metanalisi in lingua inglese;
- studi riportanti efficacia dei bifosfonati o di denosumab sul dolore e/o effetti collaterali vs placebo o altri bifosfonati.

Gli obiettivi erano:

- valutare l'effetto analgesico e la tollerabilità dei bifosfonati e di denosumab nel controllo del dolore osseo negli adulti;
- valutare la schedula più appropriata di somministrazione di bifosfonati e denosumab per il controllo del dolore con outcome;
- efficacia antalgica;
- tollerabilità.

La review ha evidenziato come in 22 (79%) dei 28 trial controllati con placebo considerati non sia evidente un beneficio analgesico dei bifosfonati (zoledronato, pamidronato, clodronato, ibandronato, etidronato). Nessuno degli studi con denosumab ha valutato direttamente il sollievo dal dolore rispetto al placebo.

Due studi inclusi nella review hanno confrontato denosumab vs zoledronato.

Lo studio di Cleeland et al. 2013 [4] è uno studio randomizzato su 2046 pazienti. I pazienti trattati con denosumab avevano dolore meglio controllato. Denosumab ha dimostrato una tendenza a ritardare il peggioramento del dolore vs zoledronato, in particolare nei pazienti che al basale presentavano dolore lieve o nessun dolore ( $p=0,002$ ). Denosumab ritardava inoltre il peggioramento della *pain interference* e riduceva il passaggio all'uso di oppioidi forti, sebbene in maniera non significativa.

Lo studio di von Moos et al. 2013 [5] è una *pooled analysis* su 3 studi randomizzati di fase III in doppio cieco [6-8] su tumore della mammella, tumore della prostata ormono-resistente e altri tumori solidi. I pazienti con mieloma multiplo dello studio di Henry et al. 2011 [8] sono stati esclusi. Denosumab ha dimostrato di ritardare la comparsa di dolore moderato/severo di 1,8 mesi ( $p < 0,001$ ) e di migliorare l'*overall pain interference* di 2,6 mesi ( $p < 0,001$ ) rispetto ad acido zoledronico. Anche in questo studio è stato riscontrato un trend con denosumab al ridotto uso di oppioidi forti e a rallentare il peggioramento della hrQoL.

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Bifosfonati e denosumab non presenterebbero un vero e proprio effetto analgesico, ma piuttosto sono efficaci nel prevenire l'insorgenza di dolore osseo ritardando la comparsa di SRE, pertanto la riduzione/sospensione di analgesici in corso di terapia con bifosfonati/denosumab non appare giustificata.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	I bifosfonati ed il denosumab possono essere presi in considerazione come farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo [1-2, 4-5]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Bifosfonati e denosumab ritardano l'insorgenza del dolore in termini di prevenzione degli SRE	
√	Denosumab potrebbe essere superiore a zoledronato nel ritardare la comparsa di dolore moderato-severo	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Non è possibile ad oggi trarre delle conclusioni definitive su un possibile effetto analgesico dei farmaci antiriassorbitivi data l'elevata eterogeneità degli studi pubblicati. La maggior parte delle evidenze deriva dai *secondary outcomes* di studi clinici randomizzati, sulla base di questionari non specifici per la valutazione del dolore da metastasi ossee o di questionari sulla qualità della vita. È interessante tuttavia notare come, mentre entrambi i trattamenti siano in grado di migliorare la QoL, denosumab si è dimostrato superiore a zoledronato nel ritardare il peggioramento del dolore.

L'effetto analgesico diretto di denosumab via RANK ligando mediante riduzione dell'attività osteoclastica è ancora oggetto di dibattito. Mancano ad oggi studi randomizzati vs placebo che possano sostenere questa tesi.

## Bibliografia

1. Vadhan-Raj S, von Moos R, Fallowfield LJ, et al. Clinical benefit in patients with metastatic bone disease: results of a phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2012; 23:3045-51.
2. Porta-Sales J, Garzon-Rodriguez C, Llorens-Torromé S, et al. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: a systematic review within the European Association for Palliative Care Guidelines project. *Palliat Med.* 2017; 31:5-25.
3. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 15:CD003474.
4. Cleeland CS, Body J-J, Stopeck A, et al. Pain outcomes in patients with advanced breast cancer and bone metastases: results from a randomized, double-blind study of denosumab and zoledronic acid. *Cancer.* 2013; 119:832-8.
5. von Moos R, Body J-J, Egerdie B, et al. Pain and health related quality of life in patients with advanced solid tumours and bone metastases: integrated results from three randomized, double-blind studies of denosumab and zoledronic acid. *Support Care Cancer.* 2013; 21:3497-507.
6. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28:5132-9.
7. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011; 377:813-22.
8. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1125-32.

## 6. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): definizione e diagnosi

### 6.1. Premessa

L'osteonecrosi dei mascellari da farmaci (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ), più frequentemente ora conosciuta come MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw), è una patologia di riconoscimento relativamente recente (dal 2003) con una letteratura ampia ma povera di studi controllati, in cui non esiste consenso unanime su molti aspetti cruciali.

Dal 2007 si è affermata internazionalmente una definizione puramente clinica, basata su osso esposto ed eventualmente fistola, sostenuta da una task force dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) e riaffermata nel 2022 [1-2]. Tale definizione è stata ampiamente messa in discussione da autori europei, giapponesi ma anche nordamericani [3-18]. In Italia è stata da tempo proposta una definizione che comprenda anche segni e sintomi radiologici, riportata nelle Raccomandazioni italiane edite nel luglio 2020 dalle Società SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) e SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale) in collaborazione con altre società scientifiche, che hanno ricevuto l'endorsement del Consiglio Direttivo AIOM [19]. Tali Raccomandazioni sono la naturale evoluzione delle precedenti pubblicate nel 2013 relative alla sola osteonecrosi da bifosfonati (BRONJ) [20], già integrate in un documento del Ministero della Salute nel 2014 [21]. Tale definizione è stata confermata da due documenti di consenso italiani che hanno coinvolto più società scientifiche [22-23].

Secondo l'AAOMS [1-2], i pazienti possono essere considerati essere affetti da MRONJ se sono presenti le seguenti caratteristiche:

- attuale o precedente trattamento con agenti antiriassorbitivi o antiangiogenetici;
- osso esposto nel cavo orale, o osso che può essere sondato (*probed*) attraverso una o più fistole intraorali o extraorali nella regione maxillo-facciale, che persistono per più di 8 settimane;
- nessuna storia di radioterapia o malattia metastatica nelle ossa mascellari.

La definizione AAOMS del 2014 [2] non è stata recepita nel 2015 da un gruppo internazionale di esperti [24] (in parte coincidenti con una commissione dell'ASBMR del 2007) [25], che non ha approvato questo seppur minimo allargamento di definizione (presenza di fistola) ed ha confermato la definizione precedente, ancora più restrittiva (solo osso esposto) [26].

Viceversa la definizione dell'AAOMS del 2014 è stata recepita in recenti guidelines di un gruppo congiunto di ASCO (American Society of Clinical Oncology), MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) e ISOO (International Society of Oral Oncology) [27].

Tali definizioni dell'AAOMS (del 2007, 2009, 2014) e dell'ASBMR (del 2005), basate puramente sull'osservazione clinica di un fenomeno di lunga durata (osso esposto per almeno 8 settimane), sono ormai largamente messe in discussione da molti esperti [4-20]. Infatti in una larga parte dei pazienti la necrosi ossea dei mascellari può presentarsi sotto forma di una variante senza osso esposto (e quindi non rientrante in senso stretto nella definizione di AAOMS e ASBMR), ma con tutta una serie di sintomi e segni (dolore mascellare o mandibolare non spiegato; parestesia mentoniera o in altre zone del viso; mobilità dentaria o avulsioni spontanee; infezioni ricorrenti; ispessimenti intra o extraorali; ritardata guarigione post-estrattiva; ecc.).

**Quesito 11.** Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) per una più precoce e corretta diagnosi di malattia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati PubMed ed Embase. (vedi *Appendice*). La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 164 voci bibliografiche. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 2 studi.

In uno studio danese del 2014 [11], gli autori riportano: “Nonexposed osteonecrosis of the jaws (NE-ONJ) does not fit into the current definition of osteonecrosis, which requires exposed bone. A

modification of the classification of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (ONJ) is proposed. This study aimed to test proposed criteria for NE-ONJ and compare NE-ONJ with exposed ONJ (E-ONJ) in a retrospective analysis. Study design: In 102 patients with E-ONJ diagnosed according to Ruggiero et al. (2006, 2009), criteria for NE-ONJ were developed. Subgroups of NE-ONJ and E-ONJ were tested against each other using nonparametric and parametric statistics. Results: Among 102 patients with ONJ, 14 had NE-ONJ and 88 had E-ONJ. NE-ONJ and E-ONJ were similar in all important data ( $P > .05$ ) except bone exposure. Conclusions: NE-ONJ belongs to the same disease condition as E-ONJ. NE-ONJ may be otherwise classified as ONJ stage 1, 2, or 3 and is different from ONJ stage 0. We propose to include the criteria for NE-ONJ into the classification". In sintesi, 14 pazienti su 102 non sarebbero diagnosticati come osteonecrosi sulla base dell'assenza di osso esposto e sarebbero quindi sfuggiti alla diagnosi secondo la definizione puramente clinica dell'AAOMS; peraltro 12 pazienti su 14 definiti come NE (senza osso esposto) furono sottoposti a chirurgia.

In uno studio (MISSION) pubblicato nel 2015 [28] gli autori riportano: "Recent data suggest that the traditional definition of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw (ONJ) may exclude patients who present with the non-exposed variant of the condition. To test the hypothesis that a proportion of patients with ONJ remain undiagnosed because their symptoms do not conform to the traditional case definition, we did a secondary analysis of data from MISSION (Multicentre study on phenotype, definition and classification of osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates), a cross-sectional study of a large population of patients with bisphosphonate-associated ONJ who were recruited in 13 European centres. Patients with exposed and non-exposed ONJ were included. The main aim was to quantify the proportion of those who, according to the traditional case definition, would not be diagnosed with ONJ because they had no exposed necrotic bone. Data analysis included descriptive statistics, median regression, and Fisher's exact test. A total of 886 consecutive patients were recruited and 799 were studied after data cleaning (removal

or correction of inaccurate data). Of these, 607 (76%) were diagnosed according to the traditional definition. Diagnosis in the remaining 192 (24%) could not be adjudicated, as they had several abnormal features relating to the jaws but no visible necrotic bone. The groups were similar for most of the phenotypic variables tested. To our knowledge this is the first study in a large population that shows that use of the traditional definition may result in one quarter of patients remaining undiagnosed. Those not considered to have ONJ had the non-exposed variant. These findings show the importance of adding this description to the traditional case definition". Nello studio, che coinvolgeva 13 centri europei, tra 799 casi di ONJ estesamente studiati con tomografia computerizzata, 192 (24%) pazienti non presentavano osso esposto e sarebbero sfuggiti alla diagnosi secondo la "tradizionale" definizione clinica dell'AAOMS.

**Limiti:** Indirectness, performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** L'adozione di una definizione di MRONJ che integri alla diagnosi clinica lo studio con imaging adeguato (tomografia computerizzata) permette di riconoscere fino al 24% di casi che sfuggirebbero alla definizione tradizionale. Il rischio di sovradiagnosi (attribuzione di diagnosi non corretta sulla base delle immagini TC) non è al momento quantificabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) può essere presa in considerazione, per una più precoce e corretta diagnosi di malattia [11, 28]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: V. Fusco è co-autore di uno dei due lavori selezionati</b>		

## Bibliografia

1. Ruggiero SL, Dodson T, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5):920-43.
2. Ruggiero SL, Dodson T, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10):1938-56.
3. Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(7):1516-7.
4. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(12):2698-9.
5. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol.* 2009; 45(7):551-4.
6. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010; 123(11):1060-4.
7. Fusco V, Galassi C, Berruti A, et al. Osteonecrosis of jaw after zoledronic acid and denosumab treatment. *J Clin Oncol.* 2011; 29(17):e521-2.
8. Patel S, Choyee S, Uyanne J, et al. Non-exposed bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis.* 2012; 18(7):625-32.
9. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, et al. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012; 18(6):621-3.
10. Campisi L, Lo Russo A, Agrillo P, et al. BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management. *Int J Maxillofac Surg.* 2011; 22:103-24.
11. Schiodt M, Reibel J, Oturai P, et al. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(2):204-13.
12. Rugani P, Luschin G, Jakse N, et al. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clin Oral Investig.* 2014; 18(2):401-7.
13. Otto S, Marx RE, Tröltzsch M, et al. Comments on "Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus". *J Bone Miner Res.* 2015; 30:1113-5.
14. Fusco V, Bedogni A, Addeo A, et al. Definition and estimation of osteonecrosis of the jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? *Support Care Cancer.* 2017; 25(2):345-9.
15. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, et al. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017; 73(5):517-23.
16. Campisi G, Fedele F, Fusco V, et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014; 10:257-75.
17. Schiodt M, Otto S, Fedele S, et al. Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. *Oral Dis.* 2019; 25(7):1815-21.
18. Fusco V, Santini D, Campisi G, et al. Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. *JCO Oncol Pract.* 2020; 16(3):142-5.
19. Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. *Unipapress 2020* (open access da luglio 2020 su sito SIPMO: [www.sipmo.it](http://www.sipmo.it)).
20. Bedogni A, Campisi G, Agrillo A, et al. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: Cleup Editore, 2013. <http://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>
21. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Roma, gennaio 2014. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2139\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf)
22. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication- Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ): Italian Consensus Update 2020. *Intern J Envir Res Public Health.* 2020; 17(16):5998.
23. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022; 30(8):6429-40.

24. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(1):3-23.
25. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1479.
26. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65:369-76.
27. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 22:JCO1901186.
28. Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53:13-7.

## 7. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): stadiazione dei casi

### 7.1. Premessa

La ONJ (MRONJ) è una patologia necrotica dell'osso, che colpisce elettivamente le due ossa mascellari e la mandibola (sono stati descritti rari casi di interessamento del canale uditivo e della teca cranica); tale specificità di sede è imputabile a diversi possibili e concomitanti fattori predisponenti, in parte legati ai farmaci (ridotto turnover osseo da BP e denosumab; azione antiangiogenetica dei farmaci; loro tossicità sui tessuti molli; ecc.) e in parte alla sede (facilità di infezioni; vascolarizzazione terminale della mandibola; ecc.) [1-2].

Essendo la MRONJ una patologia dell'osso, appare evidente l'inadeguatezza di una definizione (e di un sistema stadiativo), quali quelle di AAOMS [1, 3], ASBMR [4-5] e ASCO-MASCC [6], puramente cliniche e basate sull'osservazione di osso esposto nel cavo orale (o di una fistola). Diventa quindi fondamentale la necessità di imaging delle ossa mascellari, con gli intenti di raggiungere una corretta diagnosi clinico-radiologica, di evitare un ritardo della diagnosi e di permettere un pronto e tempestivo trattamento, adeguato alla severità ed estensione della malattia, dopo una più precisa stadiazione della malattia stessa [7].

Le diverse modalità di imaging sono state revisionate criticamente [8]. È da sottolineare con forza che non esiste alcun quadro patognomonico di ONJ e che gli aspetti rilevati all'imaging devono essere valutati nell'ambito della storia anamnestica e del quadro clinico generale.

Volendo riassumere il ruolo delle diverse metodiche:

- la radiografia semplice (Rx ortopantopanoramica, radiografie endorali) è ineludibile ma è inadeguata a riconoscere gli stadi iniziali di ONJ (per numerosi limiti intrinseci) [8-9];
- la tomografia computerizzata (TC) è in grado di rilevare diversi aspetti e soprattutto è in grado di identificare i segni più iniziali (sclerosi ossea perialveolare). Sebbene tutti questi segni non siano specifici per la MRONJ, la TC è la metodica più comunemente diffusa e da adottare in

tutti i casi di sospetto di MRONJ (specie senza osso esposto) per raggiungere o escludere la diagnosi di MRONJ, nonché per la valutazione di estensione della MRONJ già riconosciuta e per la ricerca di eventuale multifocalità [8-14];

- la tomografia computerizzata a fascio conico (Cone Beam, CBCT) può essere di grande aiuto per lo studio settoriale di segmenti mascellari e mandibolari, ed ha il vantaggio di una esposizione a radiazioni nettamente inferiore [8, 15];
- la risonanza magnetica (RM) è da limitare a casi selezionati [8] e per lo studio preoperatorio;
- la scintigrafia ossea con tecnezio 99 (Bone Scan) si è dimostrata molto sensibile (seppure con bassa specificità), essendo in grado perfino di “predire” (se rivalutata post-hoc) una MRONJ non ancora sospettata [16-18];
- altre indagini di medicina nucleare (scintigrafia a tre tempi; SPECT; PET con vari emittenti) possono essere utili in casi singoli, ma non devono essere richieste di routine per accertare questa patologia [8, 19-20].

In Italia è stata da tempo proposta una definizione che comprenda anche segni e sintomi radiologici, riportata nelle Raccomandazioni italiane edite nel luglio 2020 dalle Società SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) e SICMF (Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale) in collaborazione con altre società scientifiche, che hanno ricevuto l'endorsement del Consiglio Direttivo AIOM [21]. Tali raccomandazioni sono la naturale evoluzione delle precedenti Raccomandazioni del 2013 relative alla sola Osteonecrosi da bifosfonati (BRONJ) [22], già integrate in un documento del Ministero della Salute nel 2015 [23]. Sono state recentemente pubblicate due consensus italiane che confermano l'indicazione all'utilizzo di una definizione clinica e radiologica [24-25].

**Quesito 12.** Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (tomografia computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati PubMed ed Embase (vedi *Appendice*). La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 13 voci bibliografiche. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio. Lo studio di Bedogni et al. del 2014 "Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease" [11] riporta i risultati dello studio MISSION, che coinvolgeva 13 centri europei, con 799 casi di ONJ estesamente studiati con tomografia computerizzata. Gli autori riportano: "Abbiamo organizzato un grande studio retrospettivo multicentrico (MISSION) per indagare la corrispondenza tra lo stadio AAOMS e l'estensione della osteonecrosi (focale versus diffusa) rilevata alla tomografia computerizzata (TC). Abbiamo studiato 799 pazienti con valutazione dettagliata delle immagini TC. Caratteristiche della malattia ossea diffusa sono state identificate alla TC in tutti gli stadi AAOMS (20%, 8%, 48%, e 24% dei pazienti in stadio 0, 1, 2, e 3, rispettivamente). Dei pazienti classificati in stadio 0, 110/192 (57%) avevano malattia diffusa alla TC, e all'incirca un paziente su 3 con malattia diffusa alla TC fu erroneamente classificato come stadio 0 o 1 dal sistema AAOMS. Inoltre, più di un terzo dei pazienti con stadio 2 AAOMS (142/405, 35%) aveva malattia focale alla TC. Concludiamo che il Sistema di stadiazione AAOMS non identifica correttamente l'estensione della malattia ossea nei pazienti con osteonecrosi delle ossa mascellari". In sostanza, 192 pazienti con "stadio 0" clinico (senza osseo esposto) presentavano osteosclerosi focale o diffusa all'esame TC, e sarebbero sfuggiti alla diagnosi (in base alla definizione AAOMS) - o sarebbero stati diagnosticati più tardivamente - se non avessero effettuato l'indagine TC.

**Limiti:** Non esistono al momento altri studi formali di confronto di popolazioni studiate con e senza valutazione TC, di dimensioni analoghe o maggiori (indirectness), performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** L'integrazione alla diagnosi clinica dello studio con imaging adeguato (tomografia computerizzata) permette di riconoscere il 24% di casi che sfuggirebbero alla definizione tradizionale. Il rischio di *overdiagnosis* (attribuzione di diagnosi non corretta sulla base delle immagini TC) non è al momento quantificabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (tomografia computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, può essere presa in considerazione, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ [11]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: V. Fusco è co-autore di uno dei due lavori selezionati</b>		

## Bibliografia

- Ruggiero SL, Dodson T, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 72(10):1938-56.
- Campisi G, Fedele F, Fusco V, et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol.* 2014; 10:257-75.
- Ruggiero SL, Dodson T, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5):920-43.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(1):3-23.
- Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1479.
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(25):2270-90.
- Bedogni A, Fusco A, Agrillo V, et al. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012; 18(6):621-3.
- Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol.* 2016; 45(7):20160049.
- Klingelhoffer C, Klingelhoffer M, Muller S, et al. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol.* 2016; 45(5):20160065.
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 53:13-7.
- Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of jaw osteonecrosis requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Maxillofac Surg.* 2014; 52:603-8.

12. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, et al. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42(6):924-9.
13. Fleisher KE, Pham S, Raad RA, et al. Does fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography facilitate treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74(5):945-58.
14. Taniguchi T, Ariji Y, Nozawa M, et al. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 122(3):362-72.
15. Kämmerer PW, Thiem D, Eisenbeiß C, et al. Surgical evaluation of panoramic radiography and cone beam computed tomography for therapy planning of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016; 121(4):419-24.
16. Fusco V, Muni A, Rouhanifar H, et al. Is bone scan (Tc99 scintigraphy) uptake predictive of clinical onset of osteonecrosis of jaw (ONJ)? *Ann Stomatol.* 2014; 5(2 Suppl):11 (Published online 2014 May 9).
17. Thomas C, Spanidis M, Engel C, et al. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Investig.* 2016; 20(4):753-8.
18. Watanabe S, Nakajima K, Mizokami A, et al. Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. *Ann Nucl Med.* 2017; 31(3):201-10.
19. Assaf AT, Zmc TA, Remus CC, et al. Intraindividual comparison of preoperative (99m) Tc-MDP SPECT/CT and intraoperative and histopathological findings in patients with bisphosphonate- or denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015; 43(8):1461-9.
20. Miyashita H, Shiba H, Kawana H, et al. Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 44(9):1106-9.
21. Campisi G, Bedogni A, Fusco V. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. Unipapress, 2020 (open access da luglio 2020 sul sito SIPMO: [www.sipmo.it](http://www.sipmo.it)).
22. Bedogni A, Campisi G, Agrillo A, et al. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Padova: Cleup Editore, (2013). <http://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>
23. Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Roma, gennaio 2014. [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2139\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf)
24. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ): Italian Consensus Update 2020. *Intern J Envir Res and Public Health* 2020; 17(16):5998.
25. Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists. *Support Care Cancer.* 2022; 30(8):6429-40.

## 8. Il management della Cancer Treatment Induced Bone Loss (CTIBL)

### 8.1. Premessa

Il marcato ipoestrogenismo tessutale indotto dalla terapia ormonale adiuvante (con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene + analoghi del LHRH in donne con carcinoma della mammella e dalla deprivazione androgenica indotta da agonisti del GnRH e/o antiandrogeni in maschi con carcinoma della prostata) induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea e, in buona parte in maniera indipendente della BMD, aumenta rapidamente il rischio fratturativo [1-5].

Il rischio fratturativo, analogamente a quanto avviene nell'osteoporosi cortisonica, è molto precoce, fin dal primo anno di trattamento ormonale adiuvante, e sostanzialmente indipendente dalla perdita di massa ossea (BMD) [5].

Premessa: La terapia ormonale adiuvante determina sia nelle donne con tumore della mammella che nei maschi con carcinoma della prostata una BMD molto più rapida che in menopausa e un precoce rischio di frattura. Una perdita di BMD molto accelerata è stata osservata anche nella donne con tumore della mammella in premenopausa con menopausa post-chemioterapia.

#### **Quesito 13. I pazienti con carcinoma della mammella o tumore della prostata che iniziano una terapia ormonale adiuvante quando devono iniziare la terapia con antiassorbitivi?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*) con identificazione di 7 studi randomizzati controllati.

In uno studio [1-2] è stata condotta un'analisi integrata di due studi gemelli (Z-FAST e ZO-FAST, che prevedevano un braccio “upfront” (ac. zoledronico 4 mg/6 mesi e supplementi di calcio e

vitamina D) all'inizio della terapia con letrozolo e un braccio di controllo "delayed" in cui ac. zoledronico 4 mg/6 mesi veniva iniziato in caso di BMD T-score < -2, di calo della BMD >3% o di frattura non traumatica (a 24 e 60 mesi). Lo studio ha evidenziato un vantaggio in termini di BMD nel gruppo "upfront" alla colonna lombare +5,2% e al femore totale +3,5% rispetto al gruppo delayed. Una maggior percentuale di pazienti del gruppo "delayed" con valori normali di massa ossea ha sviluppato osteopenia rispetto al gruppo "up-front" a 12 mesi (17% versus 1,8%; p <0,0001). Il 17% dei soggetti del gruppo "delayed" con osteopenia è divenuto osteoporotico contro l'1% del gruppo "up-front"(p <0,0001). Non veniva valutato l'impatto sulle fratture da fragilità.

In un RCT in donne postmenopausali con neoplasia della mammella [3] in terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi (IA), queste venivano randomizzate a ricevere denosumab 60 mg/6 mesi vs placebo (calcio + vitamina D). Il 47% delle pazienti era in terapia con IA da meno di 6 mesi. Il denosumab determinava un incremento della BMD alla colonna del 5,5% a 12 mesi e del 7,6% a 24 mesi rispetto al placebo (p <0,0001 ad entrambi i time points). L'incremento della BMD era indipendente dall'inizio della terapia ormonale. Un significativo incremento della BMD si osservava nel gruppo denosumab anche al femore e al radio.

In un RCT con disegno simile [4] donne postmenopausali con neoplasia della mammella in terapia ormonale adiuvante con inibitori dell'aromatasi (IA) venivano randomizzate a ricevere denosumab 60 mg/6 mesi vs placebo (calcio + vitamina D) con endpoint la riduzione del rischio di frattura. Il 14% iniziava denosumab con l'inizio della terapia con AI. Vi erano una riduzione del 50% del rischio di ogni tipo di frattura ed un aumento della BMD alla colonna e al femore indipendentemente dall'inizio della terapia ormonale adiuvante.

In donne in premenopausa con menopausa indotta da chemioterapia, ac. zoledronico 4 mg/3 mesi dato in up-front vs dopo 12 mesi permetteva di prevenire la perdita di BMD alla colonna e al femore rispetto alla dose somministrata dopo 12 mesi [5]. Se la medesima schedula di ac. zoledronico veniva somministrata in premenopausa vs placebo la BMD alla colonna aumentava del

3,14% rispetto al basale, contro una riduzione del 6,43% nel braccio placebo ( $p < 0,0001$ ). È stata dimostrata anche la prevenzione di BMD al femore rispetto al placebo (0,7% vs -2,3%) [6].

In un altro studio maschi con carcinoma della prostata non metastatico in terapia con blocco androgenico sono stati randomizzati a ricevere alendronato 70 mg/settimana per 24 mesi o placebo per 12 mesi e poi alendronato. L'incremento di massa ossea era significativamente maggiore per i pazienti che iniziavano subito la terapia con alendronato rispetto a chi la iniziava dopo un anno ( $p < 0,05$ ) (gruppo placebo-alendronato). Dopo 12 mesi di trattamento con alendronato i pazienti con un blocco ormonale più breve ( $< 36$  mesi) prima della randomizzazione avevano un incremento di BMD di  $0,101 \text{ g/cm}^2$  ( $p=0,008$ ) maggiore rispetto ai soggetti con un blocco ormonale superiore a 36 mesi prima della randomizzazione a tutti i livelli scheletrici (7).

In una network-metanalisi con l'obiettivo di comparare l'effetto di denosumab vs ac. zoledronico nella prevenzione delle fratture in corso di inibitori dell'aromatasi in caso di utilizzo in upfront e delayed, il rischio di fratture si è ridotto per denosumab upfront rispetto al trattamento delayed mentre non si è ridotto per l'acido zoledronico upfront rispetto al trattamento delayed (0,50 [95% CrI 0,33-0,75] e 0,91 [95% CrI 0,56-1,44] rispettivamente). Per il denosumab upfront rispetto all'acido zoledronico, c'è stata una differenza significativa (OR: 0,55 [95% CrI 0,33-0,89]) [8].

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio rischio/beneficio:** Il bilancio rischio/beneficio è probabilmente alto sia perché anche il rischio di frattura è precoce e prescinde dalla BMD, per cui un inizio precoce in prevenzione garantisce una protezione maggiore, sia perché il profilo di sicurezza dei bifosfonati e denosumab è noto e alto.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	Per le pazienti con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante o in menopausa indotta da chemioterapia e per i maschi in blocco androgenico gli inibitori del riassorbimento osseo dovrebbero essere presi in considerazione dall'inizio della terapia ormonale stessa (prevenzione primaria della CTIBL) [1-8]	<b>Forte a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Premessa: I maschi affetti da carcinoma della prostata per effetto della terapia antiandrogenica subiscono un'importante e rapida perdita di massa ossea e un aumento delle fratture. Diversi bifosfonati con diverse posologie e denosumab a 60 mg/6 mesi sono stati studiati per prevenire il danno osseo del blocco androgenico.

**Quesito 14. Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (1 RCT, 1 review e 3 network-metanalisi) (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Per la prevenzione della CTIBL nel carcinoma della prostata sono stati usati in RCT (in genere eseguiti su pazienti non metastatici in fase ormonosensibile) alendronato 70 mg/settimana e risedronato 35 mg/settimana, ac. zoledronico 6 mg/ogni 6 mesi e 5 mg/anno, con un effetto di prevenzione della perdita della BMD e un modesto incremento del 2% circa a livello vertebrale e dell'1% circa a livello femorale [9].

Nessuno di questi studi ha come endpoint la riduzione del rischio di frattura. Solo il denosumab 60 mg/ogni 6 mesi ha come endpoint secondario la riduzione delle fratture vertebrali. Nello studio

1486 pazienti affetti da carcinoma della prostata non metastatico in terapia antiandrogenica adiuvante sono stati randomizzati a denosumab 60 mg/6 mesi o placebo. La terapia con denosumab ha determinato un incremento della BMD della colonna lombare del 5,6% rispetto a una perdita dell'1,0% nel gruppo placebo ( $p < 0,001$ ). Vi è stata nel braccio denosumab una riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali a 36 mesi (1,5%, rispetto al 3,9% con placebo) (RR 0,38; IC95% 0,19-0,78;  $p=0,006$ ). Il dato era già significativo al primo anno di follow-up (RR 0,15 al primo anno, 0,31 al secondo e 0,38 al terzo) [10].

In una revisione sistematica e network-metanalisi su 11 RCT è stata valutata l'efficacia di diversi trattamenti (bifosfonati, denosumab, toremifene e raloxifene) sulla BMD in pazienti con carcinoma prostatico non metastatico in terapia antiandrogenica adiuvante.

I risultati della network-metanalisi hanno mostrato che i due maggiori miglioramenti della BMD rispetto al placebo per il sito femorale sono stati raggiunti con toremifene al 3,70% (95% CrI 1,48-5,92%), seguito da ac. zoledronico al 3,33% (95% CrI 2,49-4,26%). Per il sito colonna lombare: ac. zoledronico 6,96% (95% CrI 5,34-8,52%), seguito da denosumab al 6,60% (95% CrI 3,04-10,15%). Per quanto riguarda il rischio di fratture vertebrali, la network-metanalisi è stata eseguita con solo 2 studi su denosumab (679 pazienti) e toremifene (477 pazienti). Il denosumab è risultato superiore al toremifene (non disponibile in Italia). Altri studi in cui i dati non sono stati raccolti sistematicamente hanno riportato fratture come eventi avversi. Il numero di eventi era piccolo e non è stato possibile determinare la significatività statistica [11]. I risultati relativi all'effetto sulla BMD dei bifosfonati e denosumab sono stati confermati in altre 2 network-metanalisi su 15 studi. Ancora in queste network-metanalisi solo il denosumab ha ridotto il rischio di frattura vertebrale (RR 0,40 (IC95% 0,20-0,81) [12-13].

In pazienti metastatici in fase ormonosensibile non è indicato l'utilizzo di ac. zoledronico o denosumab alla schedula per la prevenzione degli SRE. Questo espone i pazienti ad un non utilizzo

di antiriassorbitivi in questa fase anche se a rischio di fratture da fragilità. Andranno prese in considerazione le medesime attenzioni alla bone health come nella fase non metastatica [14].

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione dell'elevata perdita di BMD e del rischio fratturativo superiore a quello delle donne con carcinoma della mammella in trattamento ormonale adiuvante, il basso costo e buon profilo di sicurezza dei farmaci antiriassorbitivi, il rapporto rischio/beneficio del trattamento con bifosfonati e con denosumab è favorevole.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Bassa</b>	Nei maschi con carcinoma della prostata non metastatici in fase ormonosensibile in corso di terapia antiandrogenica per la prevenzione del rischio di frattura secondaria alla CTIBL può essere presa in considerazione la somministrazione di denosumab 60 mg/ogni 6 mesi [10-14]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Premessa: Le donne affette da carcinoma della mammella per effetto della terapia ormonale adiuvante subiscono un'importante e rapida perdita di massa ossea e un aumento delle fratture. Diversi bifosfonati e denosumab 60 mg/6 mesi sono stati studiati per prevenire il danno osseo della terapia ormonale adiuvante.

**Quesito 15. Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (3 network-metanalisi e 1 metanalisi) (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Molti studi hanno analizzato l'efficacia di alendronato, ibandronato, risedronato e denosumab sulla prevenzione della perdita di BMD in donne in postmenopausa con carcinoma della mammella.

In una recente revisione sistematica sono stati inclusi 15 RCT che avevano come outcome la variazione della BMD ed in un solo studio la prevenzione di qualunque frattura da fragilità. È stato analizzato l'esito della terapia con alendronato, risedronato, ac. zoledronico (4 mg/6 mesi) e denosumab 60 mg/6 mesi. La posologia di alendronato, risedronato, ibandronato e denosumab è quella utilizzata per l'osteoporosi postmenopausale. Per l'ac. zoledronico la posologia utilizzata è quasi doppia di quella utilizzata nell'osteoporosi postmenopausale. Tutti i bifosfonati e denosumab hanno aumentato la BMD a livello della colonna, mentre alendronato, ibandronato e risedronato hanno mantenuto la BMD al femore. Ac. zoledronico e denosumab hanno incrementato la BMD femorale. Solo denosumab ha ridotto il rischio di tutte le fratture cliniche maggiori da fragilità [15]. Il dato è confermato in un'altra revisione sistematica in donne in terapia con inibitori dell'aromatasi [16]. In una metanalisi finalizzata ad analizzare l'effetto dell'ac. zoledronico sulle fratture da terapia ormonale adiuvante nel carcinoma della mammella è stato riportato un tasso di frattura complessivo significativamente più basso (OR 0,78; IC95% 0,63-0,96) rispetto a non uso, placebo o uso "delayed" [17].

In una network-metanalisi su un campione di 5545 pazienti compresi in 5 RCT fase III (2 con denosumab e 3 con ac. zoledronico) in cui erano inclusi solo gli studi che avessero riportato dati sull'incidenza di fratture da fragilità, si è evidenziato che a 12 mesi il rischio di fratture non è diverso tra il trattamento immediato (denosumab o acido zoledronico) rispetto al trattamento ritardato (OR 0,78 [95% CrI 0,48-1,38] e 0,88 [95% CrI 0,46-1,58] rispettivamente). D'altra parte, al cut-off di 36 mesi, il rischio di fratture è ridotto per denosumab upfront rispetto al trattamento delayed mentre non si è ridotto per l'acido zoledronico upfront rispetto al trattamento delayed (0,50 [95% CrI 0,33-0,75] e 0,91 [95% CrI 0,56-1,44] rispettivamente). Per il denosumab upfront rispetto all'acido zoledronico, c'è stata una differenza significativa (OR 0,55 [95% CrI 0,33-0,89]) [8].

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Il rischio fratturativo a breve e lungo termine nelle donne in terapia ormonale adiuvante è elevato e la riduzione del 50% del rischio di qualunque frattura ottenibile con denosumab è rilevante, anche considerando il profilo di sicurezza. Il rapporto rischio/beneficio con i bifosfonati, non avendo dati sicuri sul rischio fratturativo, è meno chiaro.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante denosumab 60 mg/ogni 6 mesi dovrebbe essere preso in considerazione per la prevenzione delle fratture da CTIBL [8, 15-17]	Forte a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 16. La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattata/o con farmaci antiriassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

La durata ottimale del trattamento con bifosfonati o denosumab nelle donne con carcinoma della mammella o nei maschi con carcinoma della prostata non è definita. Si può ragionevolmente consigliare che vada proseguita almeno per il periodo di trattamento con GnRH e/o AI e blocco androgenico. I dati a supporto di tale raccomandazione sono indiretti, dimostrando negli studi registrativi degli inibitori dell'aromatasi che alla loro sospensione il numero delle fratture apparentemente si riduce e che la massa ossea almeno in parte sembra possa essere recuperata, per effetto della riduzione del turnover osseo [18-19]. Va anche segnalato che mentre il trattamento con bifosfonati ha una relativa "persistenza di effetto" sia antifratturativo che sulla BMD (soprattutto per alendronato e ac. zoledronico) [20], per il denosumab questo non avviene e, per un rebound del turnover, la perdita di BMD è piuttosto rapida. Nel setting clinico dell'osteoporosi postmenopausale

è stato dimostrato che alla sospensione del denosumab, a seguito dell'elevazione del turnover, si verificavano nuove fratture in genere solo vertebrali soprattutto nei soggetti già con fratture multiple all'inizio della terapia o in corso di terapia con denosumab [21]. Nel setting delle pazienti trattate con inibitori dell'aromatasi, l'osservazione delle pazienti che terminavano il trattamento nello studio ABCSG-18 evidenziava che le donne in cui la sospensione dell'inibitore dell'aromatasi si verificava entro i 6 mesi dall'ultima dose di denosumab avevano un rebound fratturativo mentre se la sospensione degli inibitori dell'aromatasi era effettuata prima dei 6 mesi dall'ultima dose di denosumab non vi era il rebound fratturativo [21].

Va comunque consigliato, dopo la fine della terapia ormonale adiuvante, di rivalutare il rischio fratturativo del paziente e di eseguire un follow-up (ogni 18 mesi circa), soprattutto se si è utilizzato denosumab, di BMD e fratture cliniche e morfometriche.

**Limiti:** Imprecisione delle stime.

**Bilancio beneficio/danno:** La sospensione della terapia antiassorbitiva non deve essere considerata un automatismo e la scarsità dei dati rende difficile pronunciarsi sul rapporto rischio/beneficio per questo quesito.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per i pazienti in terapia ormonale adiuvante la terapia con farmaci antiassorbitivi può essere presa in considerazione per tutta la durata della terapia ormonale adiuvante stessa [18-21]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Z-FAST and ZO-FAST Study Groups Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*. 2008; 13(5):503-14.
2. Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. *Ann Oncol*. 2013; 24:398-405.
3. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(30):4875-82.

4. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 386(9992):433-43.
5. Shapiro C, Halabi C, Hars S, et al. Zoledronic acid preserves bone mineral density in premenopausal women who develop ovarian failure due to adjuvant chemotherapy: final results from CALGB trial 79809. *Eur J Cancer*. 2011; 47(5):683-9.
6. Hadji P, Kauka A, Ziller M, et al. Effect of adjuvant endocrine therapy on hormonal levels in premenopausal women with breast cancer: the ProBONE II study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 144(2):343-51.
7. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26(27):4426-34.
8. Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016; 16(8):885-91.
9. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the International Osteoporosis Foundation. *Oncotarget*. 2017; 8(43):75646-63.
10. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009; 361(8):745-55.
11. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int*. 2018; 121(1):17-28.
12. Miyashita H, Satoi S, Cruz C, et al. Bone-modifying agents for bone loss in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy; insights from a network meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022; 30(1):855-63.
13. Nicolopoulos K, Moshi MR, Stringer D, et al. The clinical effectiveness of denosumab (Prolia®) in patients with hormone-sensitive cancer receiving endocrine therapy, compared to bisphosphonates, selective estrogen receptor modulators (SERM), and placebo: a systematic review and network meta-analysis. *Arch Osteoporos*. 2023; 18(1):18.
14. Santini D, Berruti A, Di Maio M, et al. Bone health management in the continuum of prostate cancer disease: a review of the evidence with an expert panel opinion. *ESMO Open*. 2020; 5:e000652.
15. de Sire A, Lippi L, Venetis K, et al. Efficacy of antiresorptive drugs on bone mineral density in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant aromatase inhibitors: a systematic review of randomized controlled trials. *Front Oncol*. 2022; 11:829875.
16. Dhabhar B. Cancer treatment-induced bone loss: role of denosumab in non-metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2022; 14:163-73.
17. Valachis A, Polyzos N, Coleman R, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013; 18(4):353-61.
18. Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol*. 2008; 9(9):840-9.
19. Kyvernitakisa I, Kannic P, Thomasiusd F, et al. Prevention of breast cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women treated with zoledronic acid: final 5-year results from the randomized, double-blind, placebo-controlled ProBONE II trial. *Bone*. 2018; 114:109-15.
20. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017; 105:11-17.
21. Pfeiler G, Steger GG, Egle D, et al. Fracture risk after stopping adjuvant denosumab in hormone receptor positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy – an analysis of 3,425 postmenopausal patients in the Phase III ABCSCG-18 trial. *Abst. 363. ASBMR 28 sept-1 oct 2018*.

## 9. Paziente con metastasi ossee: il trattamento radiante

### 9.1. Premessa

Il dolore da metastasi ossee è responsabile di circa il 50% dei casi di dolore neoplastico [1]. Clinicamente si manifesta nell'area interessata dalla lesione, aumenta con la digitopressione e può essere aggravato dal carico.

Può essere nocicettivo quando le terminazioni nervose sensitive del dolore (nocicettori) sono direttamente stimulate dal tessuto tumorale in espansione, e neuropatico quando deriva dalla compressione di una radice nervosa (nel caso di un crollo vertebrale) o da spasmi della muscolatura in prossimità della lesione.

A ciò si aggiunge la stimolazione di pressocettori e meccanocettori indotta dalla distensione dei tessuti, e dall'aumento della pressione vascolare intraossea dovuta anche alla produzione di citochine e mediatori edemigeni da parte del tessuto infiammatorio peri-tumorale e del tumore stesso. L'endotelina I, per esempio, è in grado di interagire con i recettori localizzati sulle terminazioni nervose del tessuto osseo.

I meccanismi che mediano l'effetto antalgico della radioterapia non sono del tutto noti. L'effetto citocida sulle cellule neoplastiche presenti nel focolaio metastatico rappresenta un fattore sicuramente importante; la morte delle cellule neoplastiche riduce infatti gli effetti meccanici di compressione ed infiltrazione del tessuto osseo, e la relativa produzione di citochine che agiscono sui recettori responsabili del dolore.

Tuttavia l'assenza di una correlazione tra radiosensibilità del tumore ed effetto antalgico, e la precocità della palliazione che si osserva clinicamente (24-48 ore dopo l'inizio del trattamento radiante) in circa il 25% dei pazienti (risposta precoce) rispetto all'effettiva riduzione della massa tumorale, implicano necessariamente l'esistenza di altri meccanismi, quale l'azione bersaglio delle radiazioni ionizzanti sugli osteoclasti e sul sistema regolatore RANK-RANKL. L'effetto inibitorio da parte delle radiazioni ionizzanti sull'attività osteoclastica è di primaria importanza, ed è stato

dimostrato da uno studio condotto da Hoskin et al. 2000 [2] dove i pazienti che ottenevano maggior beneficio dopo la radioterapia presentavano una concentrazione urinaria di marker di riassorbimento osseo più bassa rispetto ai “non responder”.

La radioterapia induce un effetto antalgico nel 75-85% dei casi, con una risposta completa, totale abbandono degli analgesici e recupero della funzionalità del 30-50%. In alcuni casi all’inizio del trattamento può comparire un iniziale aumento del dolore, causato dall’edema radioindotto e dalla conseguente compressione dei tessuti sani vicini. Questo evento è più frequente per lesioni estese e/o per dosi per frazione più elevate. Il tempo di risposta del dolore alla radioterapia è variabile: nel 25% dei casi entro 2 giorni dall’inizio della radioterapia (risposta precoce), nel 50% entro le 4 settimane dal termine del trattamento, e nella restante percentuale dei pazienti più tardivamente. La durata mediana della risposta varia da 11 a 29 settimane [3]. La radioterapia nella maggior parte dei casi è stata erogata in più frazioni pensando che la tollerabilità fosse maggiore. Il frazionamento convenzionale prevede frazioni giornaliere di 1,8-2 Gy, dal lunedì al venerdì, e la dose totale è determinata dalla radiosensibilità del tumore e dalla tolleranza dei tessuti sani coinvolti nel fascio radiante. Si parla di iperfrazionamento quando la dose per singola frazione è inferiore a 1,8-2 Gy, e di norma prevede 2 applicazioni al giorno; si parla invece di ipofrazionamento quando viene erogata una dose elevata per ogni frazione in poche sedute radioterapiche [4]. Molteplici sono stati gli schemi di ipofrazionamento utilizzati: 30 Gy in 10 sedute di trattamento, 20 Gy in 5 sedute o 8 Gy in 1 o 2 sedute (in caso di breve aspettativa di vita del paziente). Dagli anni '80 agli anni '90 sono stati condotti 4 studi randomizzati che hanno valutato diversi regimi di trattamento ipofrazionati ed hanno dimostrato che il frazionamento in 3-5 sedute è in grado di ottenere lo stesso risultato antalgico degli schemi più prolungati in 10 sedute [4-5].

Un aspetto importante sul quale più recentemente la letteratura scientifica ha cominciato a porre l’accento è quello dell’analisi della qualità della vita dei pazienti sottoposti a trattamenti antalgici per metastasi ossee utilizzando specifiche scale di valutazione. Lo studio prospettico randomizzato

condotto da Westhoff et al. 2015 [6], su 956 pazienti del Dutch Bone Metastasis Study sottoposti a RT ipofrazionata (8 Gy vs 24 Gy in 6 frazioni) per metastasi ossee, ha evidenziato come i pazienti responder (nel suo studio il 76% dei pazienti totali) presentassero un significativo miglioramento della QoL nei 3 mesi successivi al trattamento radiante.

Alla randomizzazione e durante il follow-up, i pazienti hanno compilato questionari settimanali per 12 settimane e mensilmente successivamente fino a 2 anni di follow-up, morte o chiusura dello studio. I questionari consistevano, tra gli altri, in una scala del dolore, nell'assunzione di farmaci, nella Rotterdam Symptom Checklist (RSCL) e in una scala di salute generale analogica visiva (VAS-gh). Il dolore è stato misurato utilizzando una scala di valutazione numerica a 11 punti, da 0 (nessun dolore) a 10 (peggior dolore immaginabile). Un punteggio del dolore di almeno 2 era obbligatorio per entrare nello studio.

La RSCL è costituita da tre sottoscale QoL (angoscia psicologica, angoscia da sintomi fisici e compromissione del livello di attività) e una scala per la valutazione complessiva della vita (su una scala di tipo Likert a 7 punti) (VRS-vl). Tutti i punteggi QoL sono stati standardizzati nell'intervallo da 0 a 100, dove 0 rappresenta il miglior punteggio possibile e 100 la peggiore condizione possibile. In generale, una differenza di 10 punti su 100 punti scala è considerata clinicamente rilevante.

Gli autori concludono pertanto che un trattamento radiante antalgico andrebbe offerto a tutti i pazienti con metastasi ossee al fine di alleviare il dolore e conseguentemente migliorare la qualità della vita.

A conferma di quanto riportato sopra, una review di McDonald et al. [7] volta a valutare la QoL (mediante Brief Pain Inventory, QLC-C30, Edmonton Symptom Assessment Scale o altre scale specifiche) di pazienti sottoposti a RT antalgica per metastasi ossee ha riportato, dall'analisi di 18 studi, un miglioramento della QoL nei pazienti con una risposta antalgica al trattamento. Un recente studio prospettico su 204 pazienti arruolati nel trial randomizzato NCIC CTG SC 23 [8] ha ulteriormente validato l'uso della QLQ-BM22 come un robusto strumento per la valutazione della

QoL di pazienti con metastasi ossee sottoposti a radioterapia palliativa. Il QLQ-BM22 contiene 22 voci relative al sintomo dolore: 5 sulla sede, 3 sulle sue caratteristiche e scale funzionali di cui 8 relative alle interferenze funzionali del dolore e 6 che ne valutano la ricaduta psicosociale. Esso va somministrato insieme al questionario QLQ-C15-PAL, una versione abbreviata del QLQ-C30. Data la sua validità scientifica è stato tradotto in 23 lingue e andrebbe pertanto sempre utilizzato nei pazienti con metastasi ossee sottoposti a trattamenti radioterapici.

**Quesito 17. Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di radiochirurgia e radioterapia stereotassica?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 4 studi (vedi *Appendice 2*).

Il miglioramento delle tecniche di imaging e i più attenti programmi di follow-up stanno consentendo la diagnosi sempre più precoce di metastasi singole o di numero limitato (oligometastasi), identificando una nuova categoria di pazienti con buona prognosi e lunga aspettativa di vita che potrebbero giovare di tecniche radioterapiche più sofisticate e complesse che possano prevenire le complicanze a lungo termine del trattamento stesso e consentire un controllo prolungato e della malattia e del sintomo. La radiochirurgia, la radioterapia stereotassica, l'intensità modulata ed altre tecniche moderne possono rappresentare opzioni terapeutiche valide per il trattamento di metastasi ossee in condizioni cliniche ben selezionate. La radioterapia stereotassica è una tecnica che consente di somministrare dosi elevate di radiazioni al tumore in una singola frazione (radiochirurgia) o in poche frazioni (radioterapia stereotassica frazionata), con un alto gradiente di dose in modo da ottenere un miglior controllo di malattia e contemporaneamente un notevole risparmio dei tessuti circostanti. Il suo impiego è sempre più diffuso nell'ambito delle metastasi ossee in particolare per il trattamento di metastasi del rachide, situazione clinica in cui la recidiva locale può avere conseguenze irrimediabili e dov'è minima la distanza da organi critici come il midollo o l'esofago.

Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato l'efficacia della radioterapia stereotassica nel trattamento delle metastasi vertebrali con un controllo locale prolungato di malattia e un tasso di risposte variabile dal 70 al 90%, quindi superiore a quanto riportato in precedenza [9-10].

Lo studio randomizzato di fase II pubblicato recentemente da Sprave et al. 2018 [11] di confronto tra SBRT (24 Gy in singola seduta) ed EBRT (30 Gy in 10 frazioni) su metastasi del rachide situate a più di 3 mm dal canale spinale e non radiotrattate in precedenza, in buone condizioni cliniche generali (Karnofsky performance score 70), ha mostrato che, pur non essendoci una differenza statisticamente rilevante nel VAS registrato dai pazienti a 3 mesi dal trattamento radiante ( $p=0,13$ ), il dolore si riduceva in maniera più rapida ( $p=0,01$ ) nel braccio dei pazienti sottoposti a trattamento stereotassico e che il dolore a 6 mesi dal termine del trattamento era significativamente più basso nei pazienti sottoposti a SBRT ( $p=0,002$ ). Nessuna tossicità  $\geq 3$  (CTC v4.03) nel gruppo sottoposto a SBRT.

Erano stati esclusi pazienti con mieloma e linfoma e interessamento delle vertebre cervicali, pregressa RT, e senza risonanza magnetica. L'incidenza di nuove fratture patologiche a 3 e 6 mesi è stata dell'8,7% e del 27,8%, rispettivamente, per pazienti sottoposti a SBRT.

**Limiti:** Imprecisione delle stime, performance bias.

Un documento pubblicato da una Task Force ASTRO sul trattamento delle metastasi ossee raccomanda l'utilizzo della SBRT all'interno di trial clinici e comunque non come trattamento primario di lesioni vertebrali determinanti una compressione midollare [12]. Uno scenario particolare sono invece i ritrattamenti in cui questa tecnica può certamente fornire dei riscontri vantaggiosi.

Pielkenrood et al. (2021) in uno studio di fase II su 110 pazienti con non più di 2 siti dolenti randomizzati a ricevere SBRT (prevalentemente 30 Gy in 3 frazioni sebbene prevedesse altri regimi, quali 18 Gy in singola frazione e 7 Gy per 5 fr.) o radioterapia convenzionale (prevalentemente 8 Gy in singola frazione ma anche 4 Gy per 5 fr. e 300 cGy per 10) non hanno

riscontrato differenze nella risposta al dolore a 3 mesi (32% nei pazienti sottoposti a radioterapia convenzionale vs il 40% in quelli sottoposti a RT stereotassica;  $p=0,42$ ). Non sono state riportate differenze significative in termini di tossicità. Sono stati esclusi pazienti sottoposti a precedente radioterapia e con metastasi ossee complicate, aspettativa di vita inferiore a 3 mesi, lesioni da patologie ematologiche (ad es. linfoma) [13].

**Limiti:** Imprecisione delle stime, performance bias.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati dello studio randomizzato di fase III NRG Oncology/RTOG 0631, su pazienti con un numero limitato di metastasi ossee del rachide, randomizzati a ricevere 8 Gy in singola frazione o SRS/SBRT per una dose totale di 16 o 18 Gy in singola frazione. L'endpoint primario era il controllo del dolore definito come un miglioramento di 3 punti sulla scala NRPS (Numerical Rating Pain Scale) a 3 mesi dal termine del trattamento. Anche in questo studio, non è stata riscontrata differenza significativa fra le due metodiche di trattamento (40,3% vs 57,9%;  $p=0,99$ ) [14].

Lo studio di fase II/III recentemente pubblicato su *Lancet Oncology* da Sahgal et al. 2021 [15], condotto su 229 pazienti ECOG 0-2, ha dimostrato un beneficio della radioterapia stereotassica (24 Gy in 2 frazioni) nel trattamento delle lesioni del rachide dolenti rispetto alla tecnica convenzionale (20 Gy in 5 fr.) con un tasso di risposte complete a 3 mesi del 35% vs 14% rispettivamente ( $p=0,0002$ ), suggerendo che la SBRT dovrebbe essere considerata il trattamento standard per la palliazione delle lesioni secondarie ossee del rachide. Non sono state riportate differenze in termini di tossicità tra i due bracci. Sono stati esclusi pazienti sottoposti a precedente radioterapia, con sintomatologia neurologica e/o compressione midollare.

**Limiti:** Indirectness.

Alla luce di quanto riportato negli studi precedentemente citati, la SBRT rappresenta un'importante opzione terapeutica per pazienti con metastasi ossee dolenti, soprattutto per il prossimo futuro. Considerando anche i risultati contrastanti degli studi randomizzati attualmente pubblicati, la

relativa disomogeneità delle popolazioni analizzata, l'uso di frazionamenti diversi, rimangono da chiarire alcuni punti cruciali quali l'ottimale selezione dei pazienti da applicare e il frazionamento ottimale da scegliere, così come dettagli tecnici quali la definizione dei volumi bersaglio e il planning, prima di considerarla come nuovo standard terapeutico in questo setting e preferirla su ampia scala ai tradizionali approcci e frazionamenti con finalità palliativa.

La SBRT dovrebbe attualmente essere limitata all'interno di studi clinici prospettici e non essere considerata come il trattamento da prediligere per la palliazione. Potrebbe cionondimeno essere considerata per casi selezionati, ad esempio per pazienti con ottima prognosi, buon performance status, numero limitato di metastasi, discreto controllo del dolore (per limitare i rischi di spostamento intrafrazione), ed applicata secondo i criteri di inclusione, le valutazioni preliminari (ad es. studio di RMN della sede da trattare) e le specifiche tecniche indicate da Sahgal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume ed esperienza di erogazione per trattamenti stereotassici guidati dalle immagini (SBRT IGRT). Attualmente non c'è consenso sulla dose di prescrizione, pertanto la Task Force ASTRO sul trattamento delle metastasi ossee raccomanda l'utilizzo della SBRT all'interno di trial clinici e comunque non come trattamento primario di lesioni vertebrali determinanti una compressione midollare. Uno scenario particolare sono invece i ritrattamenti in cui questa tecnica può certamente fornire dei riscontri vantaggiosi.

**Bilancio beneficio/danno:** L'analisi degli studi in letteratura conferma che in casi selezionati la SBRT/SRT potrebbe migliorare l'outcome clinico dei pazienti con metastasi ossee dolenti senza incrementare in maniera significativa l'incidenza delle complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Per pazienti, sintomatici, a buona prognosi con coinvolgimento del rachide, l'impiego di moderne tecnologie radioterapiche può essere preso in considerazione preferibilmente all'interno di studi clinici, oppure per casi selezionati, applicando l'approccio riportato da Sahgal et al., preferibilmente in Centri ad alto volume per SBRT IGRT [11, 13-15]	<b>Condizionata a favore</b>
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 18. Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati PubMed. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio (vedi *Appendice 2*).

La possibilità di effettuare un *retreatment* va valutata in base alle modalità tecniche del precedente trattamento e del segmento osseo (in funzione degli organi a rischio esposti). Alcuni autori hanno documentato la possibilità di reintervenire con dosi di 20 Gy con frazionamento classico dopo un trattamento iniziale di 30 cGy in 10 frazioni [16-17]. I pazienti che hanno avuto una risposta completa e più duratura al primo trattamento in buone condizioni generali, rispondono meglio al *retreatment* rispetto a coloro che hanno avuto una risposta parziale o ai non responsivi. In una recente review [18] sono stati valutati i risultati su 527 pazienti sottoposti a ritrattamento. L'efficacia della reirradiazione è risultata simile a quella del primo trattamento con un tasso di risposte complete, parziali e globali del 20%, 50% e 68% rispettivamente, con un beneficio che sembra essere maggiore e più duraturo in caso di buona risposta alla precedente radioterapia. Nei casi di seduta unica è maggiore la possibilità di dover reintervenire a causa della maggiore incidenza di ricomparsa del dolore almeno un mese dopo la fine del primo trattamento [1]. La dose raccomandata per il ritrattamento del dolore è la frazione singola, come emerso da uno studio randomizzato di fase III [19] che ha confrontato pazienti sottoposti a radioterapia in singola frazione

o trattati con frazioni multiple (20 Gy in 5 frazioni) su un campione di 850 pazienti in discrete/buone condizioni cliniche generali (Karnofsky performance score  $\geq 50$ ), con recrudescenza di dolore in aree precedentemente irradiate. Endpoint primario: dimostrare la non inferiorità del regime monofrazionato rispetto ai 20 Gy erogati in 5 frazioni (risposta al dolore [parziale e completa] a 2 mesi dall'inizio della radioterapia).

Non è stata evidenziata nessuna differenza significativa tra la singola e le multiple frazioni né in termini di risposta al dolore (45% vs 51%;  $p=0,17$ ), né in termini di riduzione degli SRE. Il monofrazionamento si associava a un minor tasso di inappetenza (201/358 [56%] per pazienti sottoposti a 8 Gy vs 229/349 [66%] di chi ha ricevuto 20 Gy;  $p=0,011$ ) e diarrea (81/357 [23%] vs 108/349;  $p=0,018$ ).

I risultati dello studio hanno evidenziato come non vi sia alcuna differenza significativa tra la singola e le multiple frazioni né in termini di risposta al dolore (45% vs 51%;  $p=0,17$ ), né in termini di riduzione degli SRE. La tolleranza è stata buona in entrambi i casi anche se il trattamento in singola frazione è stato gravato da minori effetti collaterali in particolare in termini di inappetenza e diarrea.

Risultati incoraggianti sono stati pubblicati relativamente a pazienti già trattati in precedenza con radioterapia e sottoposti a ritrattamento con tecnica stereotassica. In uno studio prospettico condotto su circa 500 casi, il controllo del dolore e locale ottenuto con SBRT è stato dell'88-90%, con un follow-up mediano di 21 mesi. Il 64% di questi pazienti era stato già sottoposto a radioterapia standard [18]. Choi et al. 2014 [21] hanno riportato controllo antalgico a 6 e 12 mesi rispettivamente dell'87% e dell'81% in 42 pazienti precedentemente irradiati a livello della colonna.

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso per i pazienti con metastasi ossee dolenti, in particolare per coloro che hanno risposto al precedente ciclo di radioterapia, un ritrattamento può contribuire al controllo del dolore con basso rischio di effetti collaterali e mielopatia sintomatica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La reirradiazione delle metastasi ossee può essere presa in considerazione in special modo per pazienti in buone condizioni generali (ECOG 0-1) che hanno avuto una buona risposta al primo trattamento di radioterapia. Per questi pazienti è indicato un trattamento in singola frazione da 8 Gy [18]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

- Portenoy RK, Kauner R. Pain syndrome with cancer. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; 191-215.
- Hoskin PJ, et al. Effect of local radiotherapy for bone pain on urinary markers of osteoclast activity. *Lancet*. 2000; 355(9213):1428-9.
- Tong D, Gillik L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the RTOG. *Cancer*. 1982; 50:893-9.
- Chao KSC, Perez CA, Wang TJC. Radiation oncology. Management decisions. Lippincott Williams and Wilkins, 2018.
- Fletcher GH. Textbook of radiotherapy. Philadelphia: Lea & Febiger, 1980; 943-6.
- Westhoff PG, de Graeff A, Monnikhof EM, et al. Quality of life in relation to pain response to radiation therapy for painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 93(3):694-701.
- McDonald R, Chow E, Rowbottom L, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: a literature review. *J Bone Oncol*. 2014; 4(1):24-31.
- Raman S, Ding K, Chow E, et al. A prospective study validating the EORTC QLQ-BM22 bone metastases module in patients with painful bone metastases undergoing palliative radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2016; 119(2):208-12.
- Garg AK, Shiu AS, Yang J. Phase 1/2 Trial of Single-Session Stereotactic Body Radiotherapy for Previously Unirradiated Spinal Metastases. *Cancer*. 2012; 118(20):5069-77.
- Degen JW, Gagnon GJ, Voyadzis JM, et al. CyberKnife stereotactic radiosurgical treatment of spinal tumors for pain control and quality of life. *J Neurosurg Spine*. 2005; 2(5):540-9.
- Sprave T, Verma V, Forster R, et al. Randomized phase II trial evaluating pain response in patients with spinal metastases following stereotactic body radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2018; 128(2):274-82.
- Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017; 7(1):4-12.
- Pielkenrood B, van der Velden J, van der Linden Y, et al. Pain response after stereotactic body radiation therapy versus conventional radiation therapy in patients with bone metastases—a phase 2 randomized controlled trial within a prospective cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021; 110(2):358-67.
- Ryu S, Deshmukh S, Timmerman RD, et al. Stereotactic radiosurgery vs conventional radiotherapy for localized vertebral metastases of the spine: phase 3 results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023; 9(6):800-7.
- Sahgal A, Myrehaug SD, Siva S, et al. Stereotactic body radiotherapy versus conventional external beam radiotherapy in patients with painful spinal metastases: an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22:1023-33.

16. The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998; 40:1117-24.
17. Hayashi S, Hiroaki H, Takayoshi L. Reirradiation with local-field radiotherapy for painful bone metastases. *Radiation Med.* 2002; 20(5):231-6.
18. Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, et al. Radiosurgery for spinal metastases: clinical experience in 500 cases from a single institution. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32:193-9.
19. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2):164-71.
20. Choi CY, Adler JR, Gibbs IC, et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of spinal metastases recurring in close proximity to previously irradiated spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78:499-506.
21. Rades D, Segedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3 Gy x 10 for metastatic epidural spinal cord compression: final results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol.* 2016; 34(6):597-602.
22. Maranzano E, Bellavita R, Floridi P, et al. Radiation-induced myelopathy in long-term metastatic spinal cord compression patients after hypofractionated radiotherapy: a clinical and magnetic resonance imaging analysis. *Radiother Oncol.* 2001; 60:281-8.
23. Kaminski HJ, Diwan VG, Ruff RL. Second occurrence of spinal epidural metastases. *Neurology* 1991; 41:744-6.
24. Helweg-Larsen S, Hansen SW, Sorensen PS. Second occurrence of symptomatic metastatic spinal cord compression and findings of multiple spinal epidural metastases. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 33:595-8.
25. Rades D, Evers JN, Bajrovic A, et al. Re-irradiation of spinal cord compression due to metastasis in elderly patients. *Anticancer Res.* 2014; 34(5):2555-8.
26. Chang EL, Shiu AS, Mendel E, et al. Phase I/II study of stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis and its pattern of failure. *J Neurosurg Spine.* 2007; 7:151-60.
27. Rades D, Segedin B, Conde-Moreno AJ, et al. Radiotherapy with 4 Gy x 5 versus 3 Gy x 10 for metastatic epidural spinal cord compression: final results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol.* 2016; 34(6):597-602.

## 10. La chirurgia ortopedica delle metastasi scheletriche

**Quesito 19.** La caratterizzazione NOMOS dovrebbe essere considerata nella scelta terapeutica del paziente con lesioni metastatiche al rachide?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati Medline. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati identificati 2 studi.

Una review non sistematica [1] ha evidenziato come siano 4 i parametri principali da considerare per il trattamento dei pazienti con lesioni metastatiche al rachide: stato neurologico, condizione oncologica, instabilità meccanica, patologia sistemica e comorbidità. Tale valutazione si riassume con l'acronimo NOMOS:

- quadro neurologico (N): comprende non solo il quadro di mielopatia o radicolopatia funzionale, ma anche il grado radiologico della compressione midollare;
- considerazioni oncologiche (O): riguardano principalmente la radiosensibilità del tumore;
- instabilità meccanica (M): si definisce come comparsa di dolore al movimento;
- la patologia sistemica (S) include sia l'estensione della malattia oncologica che la presenza di comorbidità.

Una revisione sistematica della letteratura condotta secondo le PRISMA ha analizzato mediante PubMed la letteratura in lingua inglese pubblicata fra il 2000 ed il 2017 riguardo alle metastasi spinali da carcinoma polmonare analizzando 39 studi che comprendono 1925 pazienti trattati per metastasi spinali da carcinoma polmonare ed ha evidenziato che [2]:

- Quando possibile dovrebbero essere utilizzati approcci meno aggressivi, che includono chemioterapia, radioterapia ed ablazione a radiofrequenze per il trattamento di metastasi spinali sintomatiche.
- I trattamenti chirurgici dovrebbero essere riservati per i pazienti con aspettativa di vita maggiore di 6 mesi, con fratture patologiche o con compressione midollare con deficit neurologici.

**Limiti:** Performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso, in pazienti con metastasi spinali sintomatiche, la caratterizzazione del paziente risulta cruciale, indipendentemente dall'istotipo del tumore. La conoscenza della risposta del paziente ai trattamenti conservativi e la stima della sopravvivenza determinano la scelta di trattamento del paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	La caratterizzazione NOMOS del paziente dovrebbe essere presa in considerazione per la determinazione del trattamento appropriato	<b>Forte a favore</b>
√	I trattamenti chirurgici dovrebbero essere riservati ai pazienti con aspettativa di vita maggiore di 6 mesi, con fratture patologiche o con compressione midollare con deficit neurologici [1-2]	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

La chirurgia delle metastasi vertebrali può essere classificata come terapia palliativa, adiuvante o escissionale e può essere eseguita con accesso anteriore, posteriore o combinato. Gli obiettivi vanno posti in relazione all'aspettativa di vita, alla morbilità del trattamento proposto e della lesione vertebrale, ed allo stato generale del paziente [3].

Il trattamento delle lesioni metastastiche al rachide è finalizzato a migliorare la qualità della vita, a prevenire o migliorare le funzioni neurologiche ed a stabilizzare la colonna vertebrale. L'obiettivo dell'intervento chirurgico è di stabilizzare una colonna vertebrale meccanicamente instabile, decomprimere il midollo spinale e rimuovere la malattia a livello epidurale per consentire il trattamento di radioterapia al rachide, stabilire una diagnosi istologica e fornire controllo locale quando la radioterapia non può essere somministrata in sicurezza.

Dato che la radioterapia viene spesso utilizzata per tentare di eradicare il tumore, l'attenzione chirurgica dovrebbe essere rivolta all'ottimizzazione della capacità di somministrare una radioterapia postoperatoria efficace. Infatti, il trattamento chirurgico della malattia metastatica al

rachide è in gran parte oncologico, nel senso che la chirurgia da sola non eliminerà la malattia. È importante notare come, diversamente dal passato, gli interventi chirurgici invasivi sono stati ridotti in gran parte a causa degli alti tassi di complicanze; pertanto, le resezioni in blocco non vengono più eseguite nella palliazione dei pazienti con metastasi spinali.

La stabilizzazione senza decompressione può essere ottenuta con tutori esterni o approcci minimamente invasivi, come la cementazione percutanea o la fissazione percutanea con viti peduncolari. Queste procedure limitano l'interruzione della terapia sistemica e consentono la somministrazione precoce della radioterapia. La stabilizzazione si associa alla decompressione in pazienti con deficit neurologici in atto o potenziali.

Recentemente è stata proposta la “separation surgery”, una procedura in cui la resezione del tumore è limitata alla decompressione del midollo spinale per creare un varco verso il tumore e fornire un bersaglio sicuro per la SRS della colonna vertebrale. Tale tecnica aiuta a facilitare la somministrazione di una dose ablativa al tumore residuo risparmiando il midollo spinale o la cauda equina [4].

**Quesito 20.** In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia), con quale dosaggio ed a rischio di quali complicanze?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati Medline. Sono stati inclusi 2 studi.

È stata isolata una metanalisi di 6 studi [5]. Sono stati inclusi nell'analisi RCT che esaminano il ruolo di steroidi vs altri regimi terapeutici, RCT che valutano protocolli ad alto o basso dosaggio di corticosteroidi (CCS), studi di coorte e case series che analizzano regimi terapeutici, effetti collaterali e complicanze.

Obiettivo principale della metanalisi è stato di valutare l'effetto degli steroidi prima del trattamento definitivo (chirurgia o RT) su stato deambulatorio, funzione sfinterica e vescicale, e sulla

sopravvivenza. Inoltre è stato valutato il dosaggio associato ai migliori risultati in termini di sintomi neurologici e prevenzione delle complicanze.

Dall'analisi degli studi inclusi nella metanalisi, è stato osservato come la terapia steroidea sia più efficace se somministrata entro le 12 ore dalla diagnosi di compressione spinale metastatica, vale a dire dall'inizio dei sintomi. In generale il dosaggio più sicuro consiste in un bolo iniziale di 10 mg ev di desametasone seguito da 16 mg al giorno divisi in 4 dosi da 4 mg (per os o iv).

Recentemente è stato pubblicato un lavoro su di una parte di casistica di pazienti all'interno dell'EPOSO STUDY [6]. Trenta pazienti di una coorte di 101 pazienti con metastasi al rachide sono stati trattati chirurgicamente per metastasi vertebrale sintomatica, per prevenire o trattare un deterioramento neurologico. Prima del trattamento chirurgico sono stati somministrati CCS al dosaggio sopra indicato [7]. La durata del trattamento con CCS è stata da 1 a 7 giorni nel 56,7% dei pazienti, mentre il 30% è stato trattato per 8-14 giorni. Nella metà dei pazienti, la funzione neurologica ha continuato a deteriorarsi, mentre nel 30% si è stabilizzata e nel 20% è migliorata prima del trattamento chirurgico. La durata del trattamento corticosteroidico non si correla con l'efficacia sul recupero neurologico.

**Limiti:** Selection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** La terapia steroidea prima del trattamento definitivo (radioterapia o chirurgia), appare opportuna, se compatibile con il quadro generale del paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, la somministrazione neoadiuvante di desametasone a basso dosaggio prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia) può essere presa in considerazione, con rischio noto di complicanze gastrointestinali [5-6]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Il trattamento definitivo (RT o chirurgia) dovrebbe essere quanto più precoce possibile	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 21. In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati Medline. È stata isolata una Cochrane review [8].

Una systematic review sui trattamenti non farmacologici in pazienti con compressioni spinali metastatiche ha analizzato al proprio interno uno studio di coorte che suggerisce come l'utilizzo di un'ortesi TLSO precoce migliori il controllo del dolore e della funzionalità in pazienti affetti da mieloma; tuttavia, il miglioramento del dolore è inferiore rispetto a pazienti trattati con cifoplastica [9].

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel rapporto rischi/benefici, l'uso di ortesi potrebbe essere utile sortendo un effetto nel trattamento palliativo del paziente con lesioni metastatiche al rachide.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Per i pazienti con metastasi al rachide l'uso delle ortesi può essere raccomandato allo scopo di ridurre il dolore e migliorare la funzionalità della colonna vertebrale [8]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Quesito 22. In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulla banca dati Medline. Sono stati inclusi 2 studi.

È stata isolata una systematic review con metanalisi su 87 pubblicazioni che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con vertebroplastica o cifoplastica nelle fratture patologiche in compressione [10]. Analizzando una popolazione globale di 3426 pazienti, si è osservato un

miglioramento clinico significativo in termini di dolore e miglioramento della funzionalità del rachide.

Una systematic review ha posto a confronto [11] vertebroplastica e cifoplastica rispetto al trattamento conservativo. Gli autori hanno dimostrato che sia la vertebroplastica che la cifoplastica sono efficaci nel ridurre il dolore nei pazienti con fratture in compressione da patologia neoplastica del rachide, come testimoniato da una diminuzione nell'assunzione di oppioidi ed analgesici maggiore che nei pazienti con trattamento conservativo (riposo a letto e farmaci).

**Limiti:** Indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel rapporto rischi/benefici, vertebroplastica e cifoplastica possono ridurre il dolore e la funzionalità del paziente con lesioni metastatiche al rachide, con uno scarso rischio di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Moderata</b>	In pazienti operabili con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica può essere preso in considerazione rispetto al trattamento conservativo nel controllo del dolore [10]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Non noto l'effetto positivo delle procedure di cementoplastica associate all'uso di ortesi spinali nel paziente con lesioni spinali metastatiche sintomatiche	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nel paziente con metastasi al rachide, il trattamento ortesico può essere preso in considerazione al fine del controllo del dolore e di miglioramento della funzionalità [11]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Opportuno considerare se possibile un concomitante trattamento con vertebroplastica/cifoplastica, o un trattamento definitivo con RT o chirurgia	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Bilsky M, Smith M. Surgical approach to epidural spinal cord compression. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2006; 20(6):1307-17.
2. Armstrong V, Schoen N, Madhavan K, et al. A systematic review of interventions and outcomes in lung cancer metastases to the spine. *J Clin Neurosci.* 2019; 62:66-71.
3. Gasbarrini A, Boriani S, Capanna R, et al. Management of patients with metastasis to the vertebrae: recommendations from the Italian Orthopaedic Society (SIOT) Bone Metastasis Study Group. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014; 14(2):143-50.
4. Spratt DE, Beeler WH, de Moraes FY, et al. An integrated multidisciplinary algorithm for the management of spinal metastases: an International Spine Oncology Consortium report. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12):e720-e730.
5. Kumar A, Weber M, Gokaslan Z, et al. Metastatic spinal cord compression and steroid treatment: a systematic review. 2017; 30(4):156-63.
6. NCT01825161. The epidemiology, process and outcomes of spine oncology. Study start August 2013.
7. Versteeg A, Elkaim L, Sahgal A, et al. Steroids in the management of preoperative neurological deficits in metastatic spine disease: results from the EPOSO Study. *Neurospine.* 2022; 19(1):43-50.
8. Lee S, Grant R, Kennedy C, et al. Positioning and spinal bracing for pain relief in metastatic spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(9):CD007609.
9. Paniagua-Collado M, Cauli O. Non-pharmacological interventions in patients with spinal cord compression: a systematic review. *J Neurooncol.* 2018; 136(3):423-4.
10. Thorbjørn Sørensen S, Kirkegaard A, Carreon L, et al. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Spine J.* 2019; 19(6):1067-75.
11. Health Quality Ontario. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2016; 16(11):1-202.

## 11. Lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare

**Quesito 23.** Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

I pazienti con metastasi ossee da carcinoma degli arti possono essere suddivisi in quattro classi sulla base delle caratteristiche biologiche e biomeccaniche della lesione [1].

Classi di pazienti con metastasi ossee degli arti e dei cingoli	
Classe I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasi ossee solitarie</li> <li>• Tumore primitivo a buona prognosi: mammella (casi selezionati), prostata (casi selezionati), rene, tiroide diff.</li> <li>• Intervallo libero da malattia &gt;3 anni</li> </ul>
Classe II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frattura patologica nelle ossa lunghe principali (omero, radio, ulna, femore e tibia)</li> </ul>
Classe III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio imminente di frattura patologica in ossa principali sotto carico. Le regioni più a rischio in tale segmento sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica e sovracondiloidea. Il rischio imminente di frattura è valutato in base ai parametri proposti in letteratura: a) lesione litica della corticale <math>\geq 2,5</math> cm; b) distruzione della corticale <math>\geq 50\%</math> del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia. Le dimensioni critiche per una lesione a rischio di frattura sono &gt;30 mm di coinvolgimento corticale assiale e &gt;50% di estensione corticale circonferenziale.</li> </ul>
Classe IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesioni metastatiche osteoblastiche</li> <li>• Lesioni osteolitiche o miste in ossa non sottoposti a carico (perone, coste, clavicola)</li> <li>• Lesioni osteolitiche nelle ossa lunghe non a rischio imminente di frattura</li> <li>• Lesioni dell'ala iliaca, dell'arco pelvico anteriore o della scapola (eccetto Classe 1)</li> <li>• Pazienti in cui l'estensione della lesione richiederebbe l'amputazione dell'arto</li> </ul>

Nei pazienti di Classe 1 si dovrebbe considerare l'asportazione della lesione metastatica con radicalità chirurgica (margini adeguati) come per i tumori primitivi dell'osso ed eseguire una

ricostruzione stabile e duratura nel tempo del segmento operato. In questi casi si preferiscono protesi cementate modulari. Ad eccezione del carcinoma renale tale tipo di trattamento negli altri istotipi non ha portato ad un reale beneficio sulla sopravvivenza.

Nei pazienti di Classe 2 il trattamento della frattura patologica può essere eseguito in modi differenti in base alla sede della frattura, allo stato clinico del paziente e quindi della sua prognosi e alla sensibilità delle terapie adiuvanti.

La definizione dei pazienti di Classe 3 con lesione a rischio di frattura è ancora difficile e non pienamente codificata. Le regioni più a rischio sono il collo del femore, la regione sottotrocanterica, il collo e la diafisi dell'omero. Numerosi sono stati i parametri radiografici che sono stati proposti per definire una lesione a rischio di frattura. Harrington [2] aveva proposto: a) lesione litica della corticale  $\geq 2,5$  cm; b) distruzione della corticale  $\geq 50\%$  del diametro; c) dolore persistente o progressione della lesione dopo radioterapia e/o chemioterapia. Nel 1989 è stato proposto da Mirels [3] uno score per definire le lesioni a rischio che devono essere trattate chirurgicamente. Da allora lo score di Mirels si è notevolmente diffuso nella pratica clinica. Esso tiene conto della sede anatomica, del dolore, dell'aspetto radiografico e della dimensione della lesione rispetto al diametro del segmento osseo preso in esame. In caso di uno score superiore ad 8 vi è indicazione ad una fissazione profilattica. Lo score di Mirels [3] è una pietra miliare della classificazione delle lesioni metastatiche dello scheletro appendicolare.

Lo score di Mirels si è dimostrato essere uno strumento ripetibile sia a livello inter che intra-operatore [4]. Purtroppo, diversi lavori hanno successivamente messo in dubbio la validità dello score per la scarsa oggettività dei suoi parametri. In particolar modo nelle lesioni secondarie dell'arto superiore [5] sono state proposte revisioni con cut-off di chirurgia più bassi, con punteggio pari o superiore a 7. Similmente ulteriori lavori [6] hanno messo in dubbio la validità dello score nei diversi distretti anatomici, proponendo di volta in volta variazioni dello score per ottenere una sensibilità ed una specificità maggiori. Recenti lavori hanno identificato come dimensioni critiche

per una lesione a rischio di frattura, un'erosione della corticale in senso longitudinale di 3 cm e un'erosione circonferenziale della corticale >50% [7]. In un recente lavoro della società di chirurgia ortopedica francese [8], su un campione di 245 pazienti, gli autori sottolineano come, oltre all'utilizzo dei criteri originali di Mirels, si dovrebbe prestare particolarmente attenzione per l'elevato rischio di frattura alle localizzazioni agli arti superiori, al dolore severo, all'età avanzata e alla perdita dello stato funzionale. Nuovi modelli [9] basati sull'utilizzo di TC e sull'analisi degli elementi finiti sembrano dimostrare un livello di accuratezza e classificazione prognostica migliore, ma restano al momento limitati a pochi casi e saranno necessari ulteriori studi a riguardo.

Nei casi di frattura patologica o di lesione a rischio di frattura localizzata alla metaepifisi prossimale di omero e femore (aree considerate ad elevato rischio di fallimento meccanico) si dovrebbe considerare la resezione e ricostruzione con protesi modulari cementate senza l'ausilio di eventuali terapie adiuvanti se la prognosi del paziente è buona. Viceversa in casi di scarsa prognosi del paziente si possono valutare interventi meno invasivi, quali ad esempio l'osteosintesi (placca o chiodo) con o senza rinforzo del cemento.

In pazienti con frattura patologica o impending fracture con interessamento della metaepifisi distale dell'omero, del ginocchio e della tibiotarsica si dovrebbero considerare:

- l'asportazione intralesionale del tumore (curettage) + riempimento con cemento acrilico ed osteosintesi con placca ± adiuvanti locali (ad es. crioterapia o fenolo) + radioterapia postoperatoria quando è coinvolta meno della metà della metaepifisi;
- la resezione intra-articolare del segmento interessato + ricostruzione con protesi modulari cementate e non dell'omero distale, del femore distale o della tibia prossimale o l'esecuzione di un'artrodesi alla tibiotarsica quando sono coinvolti più della metà della metaepifisi o il margine articolare.

In pazienti con frattura patologica o impending fracture con interessamento della diafisi delle ossa lunghe, possono essere di volta in volta presi in considerazione:

- una osteosintesi semplice (con chiodo endomidollare bloccato o placca) + radioterapia nei pazienti a cattiva prognosi o in condizioni generali scadute;
- una osteosintesi rinforzata con chiodo endomidollare bloccato e cemento + radioterapia nei pazienti a prognosi discreta;
- la resezione della lesione e ricostruzione con sistemi protesici modulari cementati nei pazienti con lesioni a maggiore aggressività locale, scarsamente radio-chemiosensibili, con buone condizioni generali e buona prognosi;
- sistemi di cementazione endomidollare come terapia di tipo palliativo.

In pazienti con “acrometastasi” andrebbero valutate la sintomatologia, la prognosi e le caratteristiche biologiche del tumore primitivo. Gli approcci in questa categoria di pazienti sono estremamente eterogenei:

- non chirurgico, con valutazione radioterapica e di terapia del dolore;
- chirurgico nel caso di metastasi isolate con primitivo a prognosi favorevole (finalità terapeutica) o in caso di inadeguato controllo del dolore (finalità palliativo-antalgica);
- curettage e borrhaggio con cemento  $\pm$  adjuvanti locali (ad es. crioterapia o fenolo)  $\pm$  radioterapia postoperatoria;
- artrodesi;
- amputazione.

Nei pazienti di Classe 4 andrebbero valutate la sintomatologia, la prognosi e le caratteristiche biologiche del tumore primitivo. Il primo approccio a questi pazienti è di tipo non chirurgico, in collaborazione con l'oncologo e il radioterapista. In caso di dolore scarsamente controllato in pazienti a prognosi superiore ai 3 mesi si può procedere a un trattamento chirurgico di tipo palliativo.

**Limiti:** Imprecisione e indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso i pazienti con lesione metastatica allo scheletro appendicolare possono essere classificati in base alle caratteristiche locali della patologia, sebbene tale classificazione abbia una sensibilità e specificità parziali nel predire eventi fratturativi.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
<b>Molto bassa</b>	Nei pazienti con localizzazione secondaria allo scheletro delle ossa lunghe, lo score di Mirels può essere preso in considerazione [4-8]	<b>Condizionata a favore</b>
√	Per l'indicazione chirurgica si dovrebbe prestare attenzione per l'elevato rischio di frattura alle localizzazioni agli arti superiori, al dolore severo, all'età avanzata e alla perdita dello stato funzionale	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

1. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone J Surg Br.* 2001; 83(4):471-81.
2. Harrington KD. Impending pathologic fracture from metastatic malignancy: evaluation and management. *Instr. Course Lect.* 35. 1976; 357-81.
3. Mirels H. Metastatic disease in long bones. A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 1989; 249:256-64.
4. Howard EL, Shepherd KL, Cribb G, Cool P. The validity of the Mirels score for predicting impending pathological fractures of the lower limb. *Bone Joint J.* 2018; 100-B(8):1100-5.
5. Hoban KA, Downie S, Adamson DJA, et al. Mirels' score for upper limb metastatic lesions: do we need a different cutoff for recommending prophylactic fixation? *JSES Int.* 2022; 6(4):675-81.
6. Amendola RL, Miller MA, Kaupp SM, et al. Modification to Mirels scoring system location component improves fracture prediction for metastatic disease of the proximal femur. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023; 24(1):65.
7. Van der Linden YM, Dijkstra PD, Kroon EM, et al. Comparative analysis of risk factors for pathological fracture with femoral metastases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004, 86 (4).
8. Crenn V, Carlier C, Gouin F, et al. High rate of fracture in long-bone metastasis: proposal for an improved Mirels predictive score. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020; 106(6):1005-11.
9. Kaupp SM, Mann KA, Miller MA, et al. Predicting fracture risk in patients with metastatic bone disease of the femur: a pictorial review using three different techniques. *Adv Orthop.* 2021; 2021:5591715.

## 12. Lesioni metastatiche del bacino

### **Quesito 24.** Il paziente con lesione metastatica del bacino può essere trattato chirurgicamente?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase.

Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Il registro francese ha dimostrato che le metastasi della regione acetabolare possono essere presenti in una percentuale dal 12 al 17% dei pazienti affetti da malattia metastatica, dimostrando un forte impatto negativo sulla qualità di vita [1].

Nel lavoro di Charles e colleghi [2] 35 pazienti con metastasi acetabolari sono stati sottoposti a curettage locale e ricostruzione con impianto di protesi, similmente alla casistica riportata su 70 pazienti da Tsagozis e colleghi [3]. L'indicazione chirurgica è stata posta in caso di dolore non controllato da altri trattamenti, ed oltre la metà dei pazienti era stata già sottoposta a radioterapia locale.

L'intervento chirurgico nei due lavori ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo circa il controllo del dolore (da disabilitante a moderato/nessuno;  $p < 0,001$ ) [2] ed un miglioramento dello stato funzionale. In particolare, oltre il 60% dei pazienti si muoveva utilizzando una sedia a rotelle prima dell'intervento, mentre solo il 6% dopo [2].

Nella casistica di Charles e colleghi [2] il 23% dei pazienti ha sviluppato complicanze severe nel postoperatorio (eventi cardiopolmonari, infettivi e fallimenti meccanici dell'impianto protesico); invece il 29% dei pazienti ha sviluppato complicanze moderate nel postoperatorio, per un tasso di complicanze del 52%. Percentuali simili sono state riportate anche da Tsagozis et al. [3] con un'incidenza di 27 complicanze in 70 pazienti, divise equamente tra complicanze biologiche e meccaniche, queste ultime per lo più lussazioni.

**Limiti:** Performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** Nel complesso i pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi acetabolari mostrano un netto miglioramento in senso di controllo del dolore e recupero dello stato funzionale. A fronte di ciò sono però gravati da un elevato numero di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con localizzazione secondaria all'acetabolo il trattamento chirurgico può essere preso in considerazione in caso di inadeguato controllo della sintomatologia o sviluppo di una frattura patologica [1-3]	Condizionata a favore
√	La chirurgia è in grado di controllare efficacemente la sintomatologia dolorosa e garantisce un recupero funzionale a fronte di un elevato tasso di complicanze	
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

Il paziente con lesione metastatica alla regione acetabolare può essere trattato chirurgicamente. La chirurgia andrebbe riservata a quei pazienti che non riescono a gestire la sintomatologia attraverso altre metodiche, come la radioterapia, o nei casi di frattura patologica. La chirurgia garantisce la gestione del dolore e permette il miglioramento della funzione clinica e della deambulazione. A fronte di questo fino ad un paziente su due sviluppa complicanze postoperatorie anche gravi. Per questo diventano essenziali la giusta stratificazione del rischio e la selezione dei pazienti candidati a chirurgia.

### Bibliografia

1. Bonneville P, Baron-Trocellier T, Niglis L, et al. Functional results and survival after surgery for peripheral skeletal metastasis: a 434-case multicenter retrospective series. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020; 106(6):997-1003.
2. Charles T, Ameye L, Gebhart M. Surgical treatment for periacetabular metastatic lesions. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43(9):1727-32.
3. Tsgozis P, Wedin R, Brosjö O, et al. Reconstruction of metastatic acetabular defects using a modified Harrington procedure. *Acta Orthop.* 2015; 86(6):690-4.

## 13. Radiologia interventistica

R.L. Cazzato

### 13.1. Premessa

Negli ultimi due decenni, il rapido avvento della radiologia interventistica ha ampliato le opzioni di trattamento delle metastasi ossee, tradizionalmente basato sul paradigma chirurgia/radioterapia/terapie oncologiche sistemiche. Le attuali tecniche interventistiche quali la termoablazione e il consolidamento osseo eseguiti per via percutanea hanno integrato l'armamentario terapeutico a disposizione dell'équipe multidisciplinare incaricata della gestione di queste neoplasie [1], permettendo l'accesso ad ulteriori possibilità terapeutiche per i pazienti non più candidabili a trattamenti chirurgici o radianti [1-2] e il miglioramento dei risultati oncologici dei trattamenti tradizionali grazie a nuovi schemi terapeutici combinati (ad es. radioterapia + termoablazione) [3].

La scelta delle terapie interventistiche viene effettuata in maniera multidisciplinare in base allo schema terapeutico "trattamento curativo vs trattamento palliativo" [1]. Nel primo caso, lo scopo è quello di ottenere una distruzione tumorale completa della metastasi ossea attraverso terapie termoablative. Nel secondo caso, lo scopo del trattamento è la gestione di uno o più eventi scheletrici, ed in particolare del dolore (attraverso termoablazione o consolidazione ossea percutanea), o frattura (attraverso tecniche di consolidazione ossea percutanea).

La termoablazione permette la distruzione dei tumori attraverso l'applicazione diretta di energie basate sul calore o sul freddo [4-8], erogate attraverso uno o più aghi inseriti all'interno dell'area tumorale sotto controllo radiologico. Tutte le tecniche ablative producono una necrosi tumorale/ossea, la cui estensione dipende dalla quantità di energia erogata e dalle caratteristiche locali del tessuto come la vascolarizzazione.

Dall'altro lato, la consolidazione ossea percutanea viene eseguita con cementoplastica (i.e. iniezione percutanea di poli-metil-metacrilato) in ossa sottoposte a stress bio-meccanico preponderante sul

piano assiale (e.g. corpo vertebrale, tetto acetabolare); o con osteosintesi percutanea con viti filettate in ossa sottoposte a stress bio-meccanico non-assiale (e.g. stress torsionale), come ad esempio a livello dell'ala iliaca o del collo femorale [9].

Le controindicazioni assolute a qualsiasi tipo di trattamento interventistico includono le compromissioni irreversibili della coagulazione e gli stati infettivi locali o sistemici.

Come descritto precedentemente, l'ablazione tumorale può avere uno scopo "curativo" o "palliativo" a seconda del contesto clinico in cui è proposta. Tuttavia, in entrambi i casi, la necrosi tumorale che ne risulta contribuisce ad aumentare il rischio di frattura secondaria, in maniera del tutto simile a quanto succede dopo radioterapia [10-11]. Per tale ragione, la termoablazione è spesso eseguita contestualmente alla consolidazione ossea percutanea, specialmente se il trattamento ablativo è eseguito in zone di carico [12].

Alla luce delle ampie possibilità di combinazione delle differenti tecniche interventistiche tra di loro così come con altre terapie non interventistiche (e.g. radioterapia), e del recente avvento della radiologia interventistica in questo ambito oncologico, non stupisce l'assenza di robuste evidenze derivate da studi prospettici randomizzati. Per tale motivo, in queste linee guida, l'analisi delle raccomandazioni sarà limitata alle tecniche (termoablazione; cementoplastica vertebrale) ed allo scenario clinico (metastasi ossea dolorosa) più frequenti, e per i quali attualmente si dispone delle maggiori evidenze cliniche.

**Le tecniche di termoablazione percutanea (crioablazione per metastasi ossee osteolitiche o osteoblastiche, radiofrequenza per metastasi ossee osteolitiche e radiofrequenza bipolare per metastasi vertebrali osteolitiche) permettono un'analgia efficace e sicura.**

**Quesito 25. In pazienti con dolore focale da metastasi ossea è possibile proporre le tecniche di termoablazione percutanea (crioablazione/radiofrequenza) a scopo antalgico?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase.

Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi (vedi

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Nel 2004 Goetz et al. [4] hanno pubblicato un primo studio prospettico multicentrico a braccio unico sul trattamento percutaneo con radiofrequenza (RFA) di metastasi ossee dolorose d'aspetto osteolitico. I criteri d'inclusione erano: dolore  $\geq 4/10$  nelle 24 ore, fallimento di (o impossibilità nel proporre) trattamenti standard (radioterapia, oppioidi). Quarantatré pazienti sono stati trattati con un follow-up mediano di 16 settimane. Prima della RFA, il punteggio medio del dolore era di 7,9 (range 4-10/10). Quattro, 12 e 24 settimane dopo il trattamento, il dolore il più intenso era diminuito rispettivamente a 4,5 ( $p < 0,0001$ ), 3,0 ( $p < 0,0001$ ) e 1,4 ( $p = 0,0005$ ). Il 95% dei pazienti ha registrato una diminuzione del dolore considerata clinicamente significativa (riduzione di almeno 2 punti sulla scala analogica 0-10), e l'uso di oppioidi era diminuito in modo significativo alle settimane 8 e 12 (rispettivamente 40,4 e 45,4 mEq di morfina vs 99,0 mEq prima della RFA). Eventi avversi (ustione cutanea di secondo grado, incontinenza intestinale e vescicale transitoria in seguito al trattamento di una metastasi sacrale, e frattura dell'acetabolo post-RFA) sono stati osservati nel 7% dei pazienti.

In maniera simile, Dupuy et al. [5] hanno valutato l'effetto antalgico della RFA sul dolore focale ( $> 50/100$  punti sulla scala analogica del dolore nonostante l'uso di analgesici) da metastasi ossea in termini di "pain relief", "patients' mood" e "pain intensity", con intervallo a 1 e 3 mesi. Inoltre, l'intensità del dolore è stata valutata agli stessi intervalli di tempo attraverso un'apposita scala da 1-8 punti (1 punto = nessun dolore; 8 punti = dolore lancinante). Lo studio ha arruolato 55 pazienti. Rispetto alla fase pre-ablativa, l'incremento medio del "pain relief" è stato rispettivamente di 26,3 ( $p < 0,0001$ ) e 16,4 ( $p = 0,02$ ) punti a 1 e a 3 mesi. Agli stessi intervalli, l'incremento medio del "patients' mood" è stato rispettivamente di 19,9 ( $p < 0,0001$ ) e 14,9 ( $p = 0,005$ ) punti; e la riduzione media dell'intensità del dolore di 26,9 ( $p < 0,0001$ ) e 14,2 ( $p = 0,02$ ) punti. Tre complicanze maggiori (3/55 pazienti; 5,5%) sono state riportate (dolore da RFA, dolore neuropatico, deficit motorio del piede).

Un recente studio [6] [prospettico monocentrico a braccio unico ha indagato le proprietà analgesiche della RFA bipolare per il trattamento palliativo delle metastasi ossee dolorose e osteolitiche prevalentemente a carico del rachide dorso-lombare (87 pazienti presentavano tumori del rachide e 13 tumori pelvici o sacrali). I pazienti sono stati seguiti fino a 6 mesi. Il dolore e la qualità di vita dei soggetti sono stati misurati prima e dopo l'intervento utilizzando i questionari «Brief Pain Index» e «European Quality of Life». Inoltre, sono stati raccolti i dati circa il consumo di oppioidi. Il 97% delle ablazioni è stato completato con cementoplastica. Il punteggio medio del dolore più intenso è diminuito da  $8,2 \pm 1,7$  al basale a  $3,5 \pm 3,2$  a 6 mesi ( $p < 0,0001$ ). I soggetti hanno registrato miglioramenti significativi in tutte le visite in termini di dolore medio ( $p < 0,0001$ ), interferenza del dolore sulla vita quotidiana ( $p < 0,0001$ ) e qualità della vita ( $p < 0,003$ ). Sono stati segnalati effetti collaterali in 4 pazienti, di cui 2 hanno comportato l'ospedalizzazione per polmonite e insufficienza respiratoria. Tutti e 30 i decessi riportati durante lo studio sono stati attribuiti alla neoplasia di base e non all'intervento.

Callstrom et al. [7] hanno condotto uno studio con disegno simile agli studi precedentemente menzionati, utilizzando la crioablazione piuttosto che la RFA. Questi autori hanno incluso 61 pazienti con 1 o 2 metastasi ossee dolorose (dolore uguale o superiore a 4 punti nelle 24 ore valutato con scala analogica 0-10). La risposta palliativa all'ablazione è stata valutata con il questionario "Brief Pain Inventory (short form)", ed attraverso la valutazione del consumo di analgesici. Complessivamente, sono state trattate 69 metastasi ossee e, rispetto al baseline (7,1/10), il punteggio medio per l'evento "peggior dolore nelle 24 ore" si è ridotto a 5,1/10, 4,0/10, 3,6/10 e 1,4/10, rispettivamente a 1, 4, 8 e 24 settimane. L'83% dei pazienti che utilizzavano oppioidi prima dell'intervento ha potuto ridurre il consumo durante il follow-up. Una sola complicanza maggiore di carattere infettivo è stata segnalata. Un recente studio [8] con simile disegno rispetto al precedente, condotto su 66 soggetti con metastasi ossee dolorose, ha inoltre evidenziato che dopo crioablazione lo stato funzionale dei pazienti migliora ed è mantenuto per almeno 6 mesi.

Infine, Di Staso et al. [3] hanno dimostrato che, rispetto alla radioterapia, il trattamento combinato di termoablazione (RFA) e radioterapia permette una risposta completa in termini di sollievo dal dolore a 12 settimane nel 16,6% pazienti (vs 53,3% per la radioterapia;  $p=0,027$ ). Il tasso di risposta analgesica globale a 12 settimane è stato del 93,3% nel gruppo RFA-radioterapia vs 59,9% nel gruppo radioterapia ( $p=0,048$ ). Sebbene il dolore ricorrente sia stato documentato più frequentemente dopo radioterapia (26,6%) rispetto a RFA-radioterapia (6,7%), la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. La morbilità del trattamento combinato (RFA + radioterapia) non è risultata significativamente diversa rispetto al trattamento radiante proposto in monoterapia.

**Limiti:** Performance e detection bias e indirectness.

**Bilancio beneficio/danno:** In pazienti con dolore focale da metastasi ossea, soprattutto se refrattario a trattamenti quali gli oppiacei o la radioterapia, o in caso di non fattibilità di questi ultimi, il ricorso alla termoablazione percutanea a scopo antalgico rappresenta una valida alternativa in quanto permette una rapida e duratura analgesia, ed una riduzione del ricorso agli analgesici al costo di un rischio operatorio minimo ( $\leq 7\%$ ). L'aggiunta della vertebroplastica dopo ablazione vertebrale previene il rischio di crollo vertebrale e probabilmente contribuisce al miglioramento dell'analgesia. Infine, la combinazione dell'ablazione con la radioterapia sullo stesso sito doloroso metastatico incrementa la risposta analgesica senza incremento significativo di complicanze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Le tecniche di termoablazione percutanea a scopo antalgico in pazienti con dolore focale da metastasi ossea possono essere prese in considerazione [3-7]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Le tecniche di “aumento vertebrale” (vertebroplastica o cifoplastica) basate sull’iniezione di cemento nel corpo vertebrale sede di lesione osteolitica, con o senza frattura da compressione, consentono un’efficace analgesia.**

**Quesito 26. In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica)?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati Medline ed Embase.

Dopo la rimozione dei duplicati e l’acquisizione dei full-text sono stati inclusi 3 studi (vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi*).

Una revisione sistematica della letteratura eseguita dall’“Health Quality Ontario” (ente consultivo predisposto alla valutazione della qualità dell’assistenza sanitaria in Ontario) ha valutato l’efficacia e la sicurezza della vertebroplastica (78 studi; 2545 pazienti) e della cifoplastica (33 studi; 1690 pazienti) in ambito oncologico (neoplasie ossee vertebrali d’origine primitiva o metastatica) [13]. Con la vertebroplastica, i valori medi del dolore valutati sulla scala analogica 0-10 al basale erano  $\geq 7,0$  e, dopo la procedura, tali valori medi erano ridotti a  $< 4,0$  (risultato statisticamente e clinicamente significativo). Il tasso di complicazioni maggiori era del 2,8% (embolie polmonari, ematomi, perdite di cemento nel canale vertebrale con conseguente compressione nervosa e deficit neurologici). La mortalità complessiva da vertebroplastica era dello 0,6%. Con la cifoplastica, i valori medi del dolore valutati sulla scala analogica 0-10 al basale erano  $\geq 7,0$  e, dopo la procedura, tali valori medi erano ridotti a  $< 4,0$  (risultato statisticamente e clinicamente significativo). Il tasso di complicazioni maggiori era del 6,9% (complicazioni cardiache verificatesi durante o al termine della procedura, trombosi venosa profonda, fratture a livello vertebrale adiacente a quello trattato con cifoplastica). Gli sporadici casi di decesso occorsi dopo cifoplastica non sono stati ritenuti correlati alla procedura.

Un’ulteriore recente revisione sistematica della letteratura [14] ha valutato l’efficacia e la sicurezza delle tecniche di cementazione vertebrali (vertebroplastica o cifoplastica) applicate per il

trattamento delle fratture vertebrali maligne su di un campione di 3426 pazienti. Al primo follow-up, sulla scala analgesica 0-10, il dolore è migliorato da 7,48 a 3,00 con la vertebroplastica, e da 7,05 a 2,96 con la cifoplastica. La scala «Oswestry Disability Index» ha oggettivato un miglioramento da 74,68 a 17,73 con la vertebroplastica, e da 66,02 a 34,73 con la cifoplastica. Il «Karnofsky Performance Score» è migliorato da 66,99 a 80,28. Le perdite di cemento extra-ossee sono state osservate nel 37,9% e nel 13,6% dei pazienti trattati rispettivamente con vertebroplastica e cifoplastica. Le complicanze sintomatiche (n=43) sono state rare.

Infine, dati recenti hanno dimostrato la possibilità di combinare le tecniche di cementazione vertebrale con molteplici trattamenti interventistici o non interventistici [15]. Nella gran parte dei casi, le combinazioni più frequenti includono: *a)* tecniche di cementazione vertebrale con tecniche d'ablazione percutanea (radiofrequenza nella gran parte dei casi [12], al fine di migliorare il risultato analgesico [12], e potenzialmente il tasso di controllo tumorale locale [16]; *b)* tecniche di cementazione vertebrale con tecniche di radioterapia al fine di migliorare l'analgesia [3, 17] e gestire/prevenire [18] le fratture secondarie che possono sopraggiungere dopo il trattamento radiante, soprattutto se condotto con tecnica stereotassica [19].

**Limiti:** Performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** I pazienti con lesione metastatica vertebrale d'aspetto osteolitico, con o senza frattura da compressione, possono beneficiare del trattamento di vertebroplastica o cifoplastica a scopo antalgico. Tali gesti di radiologia interventistica non sono gravati da un tasso significativo di complicanze maggiori.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica) può essere presa in considerazione [13-15]	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

**Le tecniche di “aumento vertebrale” (vertebroplastica o cifoplastica) basate sull’iniezione di cemento nel corpo vertebrale in pazienti con fratture patologiche in compressione, in assenza di deficit neurologici, permettono una migliore analgesia rispetto al trattamento conservativo.**

**Quesito 27. In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?**

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

Uno studio multicentrico [20] ha arruolato pazienti affetti da neoplasie e fratture vertebrali dolorose. Tali pazienti sono stati randomizzati a ricevere cifoplastica o trattamento conservativo (analgesici, riposo a letto, ecc.). L’endpoint primario era lo stato funzionale misurato dal punteggio del questionario sulla disabilità Roland-Morris (RDQ) a 1 mese. Ai pazienti del gruppo di controllo è stato consentito il crossover per ricevere la cifoplastica dopo 1 mese. Centotrentaquattro pazienti sono stati arruolati e assegnati in modo casuale al gruppo cifoplastica (n=70) o al gruppo trattamento conservativo (n=64); 65 pazienti nel gruppo cifoplastica e 52 nel gruppo di controllo avevano dati disponibili a 1 mese. Il punteggio medio RDQ nel gruppo cifoplastica è passato da 17,6 al basale a 9,1 a 1 mese (variazione media -8,3 punti; p <0,0001). Il punteggio medio nel gruppo di controllo è passato da 18,2 a 18,0 (variazione media 0,1 punti; p=0,83). A 1 mese, l’effetto del trattamento con cifoplastica, valutato con RDQ, è stato di -8,4 punti (IC95% da -7,6 a

-9,2;  $p < 0,0001$ ). Trentotto pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto la cifoplastica dopo la valutazione di 1 mese (tasso cross-over: 59,4%). Gli eventi avversi più comuni nel primo mese sono stati il dolore (4 pazienti nel gruppo cifoplastica e 5 nel gruppo di controllo) e la frattura vertebrale sintomatica (2 e 3 pazienti, rispettivamente nel gruppo cifoplastica e trattamento conservativo). Un paziente del gruppo cifoplastica ha avuto un infarto miocardico intraoperatorio, attribuito all'anestesia. Un altro paziente di questo gruppo ha avuto una nuova frattura vertebrale, ritenuta correlata al dispositivo.

**Limiti:** Performance e detection bias.

**Bilancio beneficio/danno:** In pazienti oncologici con fratture patologiche in compressione dolorose, senza deficit neurologici, il trattamento con cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica può essere preso in considerazione	Condizionata a favore
<b>COI: nessun conflitto dichiarato</b>		

## Bibliografia

- Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, et al. Quality improvement guidelines for bone tumour management. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33(4):706-13.
- Cazzato R, Buy X, Grasso R, et al. Interventional Radiologist's perspective on the management of bone metastatic disease. *Eur J Surg Oncol*. 2015; 41(8):967-74.
- Di Staso M, Zugaro L, Gravina GL, et al. A feasibility study of percutaneous radiofrequency ablation followed by radiotherapy in the management of painful osteolytic bone metastases. *Eur Radiol*. 2011; 21(9):2004-10.
- Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004; 22(2):300-6.
- Dupuy DE, Liu D, Hartfeil D, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of painful osseous metastases: a multicenter American College of Radiology Imaging Network trial. *Cancer*. 2010;116(4):989-97.
- Levy J, Hopkins T, Morris J, et al. Radiofrequency ablation for the palliative treatment of bone metastases: outcomes from the multicenter OsteoCool Tumor Ablation Post-Market Study (OPuS One Study) in 100 patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2020; 31(11):1745-52.
- Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer*. 2013; 119(5):1033-41.
- Jennings JW, Prologo JD, Garnon J, et al. Cryoablation for palliation of painful bone metastases: The MOTION Multicenter Study. *Radiology: Imaging Cancer*. 2021; 3(2):e200101.

9. Cazzato R, Garnon J, Shaygi B, et al. Percutaneous consolidation of bone metastases: strategies and techniques. *Insights Imaging*. 2019; 10(1):14.
10. Cazzato R, Palussière J, Auloge P, et al. Complications following percutaneous image-guided radiofrequency ablation of bone tumors: a 10-year dual-center experience. *Radiology*. 2020; 296(1):227-35.
11. Auloge P, Cazzato R, Rousseau C, et al. Complications of percutaneous bone tumor cryoablation: a 10-year experience. *Radiology*. 2019; 291(2):521-8.
12. Cazzato R, Garnon J, Caudrelier J, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of knee osteoarthritis: present status and future perspectives. *Int J Hyperthermia*. 2018; 34(8):1270-1.
13. Health Quality Ontario. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016; 16(11):1-202.
14. Sørensen ST, Kirkegaard AO, Carreon L, Rousing R, Andersen MØ. Vertebroplasty or kyphoplasty as palliative treatment for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *The Spine Journal*. 2019; 19(6):1067-75.
15. Sadeghi-Naini M, Aarabi S, Shokraneh F, Janani L, Vaccaro AR, Rahimi-Movaghar V. Vertebroplasty and kyphoplasty for metastatic spinal lesions: a systematic review. *Clinical Spine Surgery*. 2018; 31(5):203-10.
16. Ragheb A, Vanood A, Fahim DK. The addition of radiofrequency tumor ablation to kyphoplasty may reduce the rate of local recurrence in spinal metastases secondary to breast cancer. *World Neurosurgery*. 2022; 161:e500-e507.
17. Huang M, Zhu H, Liu T, Cui D, Huang Y. Comparison of external radiotherapy and percutaneous vertebroplasty for spinal metastasis: ERT and PVP comparison. *Asia-Pac J Clin Oncol*. 2016; 12(2):e201-e208.
18. Kowalchuk RO, Johnson-Tesch BA, Marion JT, et al. Development and assessment of a predictive score for vertebral compression fracture after stereotactic body radiation therapy for spinal metastases. *JAMA Oncol*. 2022; 8(3):412.
19. Husain ZA, Sahgal A, De Salles A, et al. Stereotactic body radiotherapy for de novo spinal metastases: systematic review. *International Stereotactic Radiosurgery Society practice guidelines. J Neurosurg Spine*. 2017; 27(3):295-302.
20. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(3):225-35.



## **Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework**



## QUESITO

**Autore/i:** ACT

**Domanda:** Trattamento con bifosfonati o denosumab rispetto a placebo in in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa

**Setting:** inpatients

**Bibliografia:**

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	trattamento con bifosfonati o denosumab	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>Tempo al primo evento scheletrico</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	147/323 (45.5%)	152/322 (47.2%)	<b>HR 0.90</b> (0.92 a 1.04)	<b>3 meno per 100</b> (da 3 meno a 1 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>Overall survival</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	134/323 (41.5%)	151/322 (46.9%)	<b>HR 0.88</b> (0.70 a 1.12)	<b>4 meno per 100</b> (da 11 meno a 4 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>PFS</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	211/323 (65.3%)	230/322 (71.4%)	<b>HR 0.89</b> (0.74 a 1.07)	<b>4 meno per 100</b> (da 11 meno a 2 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	
<b>Dolore G3-4</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	9/323 (2.8%)	5/322 (1.6%)	<b>RR 1.79</b> (0.60 a 5.29)	<b>1 più per 100</b> (da 1 meno a 7 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Ipocalcemia G3-4</b>												
1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	7/323 (2.2%)	3/322 (0.9%)	<b>RR 2.32</b> (0.60 a 8.91)	<b>1 più per 100</b> (da 0 meno a 7 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	

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

### 1.1.1.1 Spiegazioni

a. La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi.

## DOMANDA

**Dovrebbe trattamento con bifosfonati o denosumab vs placebo essere utilizzato per in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa**

POPULATION:	In pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa
INTERVENTION:	Trattamento con bifosfonati o denosumab
COMPARISON:	Placebo
MAIN OUTCOMES:	Tempo al primo evento scheletrico; Overall survival; PFS; Dolore G3-4; Ipocalcemia G3-4;
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

## VALUTAZIONE

<b>1.1. Problem</b> Is the problem a priority?		
<b>1.2. GIUDIZI</b>	<b>1.3. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>	<b>1.4. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Da compilare spiegando perché avete scelto questo quesito	

1.5. Desirable effects																																									
How substantial are the desirable anticipated effects?																																									
1.6. GIUDIZI	1.7. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				1.8. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2023. Sono stati acquisiti 3 records in full-text, di cui sono stati esclusi 2 per popolazione non aderente al PICO. E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Smith et al. ha arruolato 645 pazienti affetti da neoplasia della prostata castration-sensitive con metastasi ossee e in terapia con deprivazione androgenica, i quali sono stati randomizzati a ricevere trattamento con acido zoledronico o placebo.</p>																																								
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Commenti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con placebo</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Tempo al primo evento scheletrico</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.90</b> (0.92 a 1.04)</td> <td rowspan="2">645 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>47 per 100</td> <td><b>44 per 100</b> (44 a 49)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Overall survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.88</b> (0.70 a 1.12)</td> <td rowspan="2">645 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>47 per 100</td> <td><b>43 per 100</b> (36 a 51)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>HR 0.89</b> (0.74 a 1.07)</td> <td rowspan="2">645 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ Alta</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>71 per 100</td> <td><b>67 per 100</b> (60 a 74)</td> </tr> </tbody> </table>						Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab	Tempo al primo evento scheletrico	Popolazione in studio		<b>HR 0.90</b> (0.92 a 1.04)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		47 per 100	<b>44 per 100</b> (44 a 49)	Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.88</b> (0.70 a 1.12)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		47 per 100	<b>43 per 100</b> (36 a 51)	PFS	Popolazione in studio		<b>HR 0.89</b> (0.74 a 1.07)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta		71 per 100	<b>67 per 100</b> (60 a 74)
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)		Commenti																																		
	Rischio con placebo	Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab																																							
Tempo al primo evento scheletrico	Popolazione in studio		<b>HR 0.90</b> (0.92 a 1.04)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																																				
	47 per 100	<b>44 per 100</b> (44 a 49)																																							
Overall survival	Popolazione in studio		<b>HR 0.88</b> (0.70 a 1.12)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																																				
	47 per 100	<b>43 per 100</b> (36 a 51)																																							
PFS	Popolazione in studio		<b>HR 0.89</b> (0.74 a 1.07)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Alta																																				
	71 per 100	<b>67 per 100</b> (60 a 74)																																							

1.9. Undesirable effects																																
How substantial are the undesirable anticipated effects?																																
1.10. GIUDIZI	1.11. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA				1.12. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																											
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>	<p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a giugno 2023. Sono stati acquisiti 3 records in full-text, di cui sono stati esclusi 2 per popolazione non aderente al PICO.</p> <p>E' stato incluso uno studio.</p> <p>Lo studio di Smith et al. ha arruolato 645 pazienti affetti da neoplasia della prostata castration-sensitive con metastasi ossee e in terapia con deprivazione androgenica, i quali sono stati randomizzati a ricevere trattamento con acido zoledronico o placebo.</p>																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con placebo</th> <th>Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dolore G3-4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 1.79</b> (0.60 a 5.29)</td> <td rowspan="2">645 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>2 per 100</td> <td><b>3 per 100</b> (1 a 8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Ipocalcemia G3-4</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2"><b>RR 2.32</b> (0.60 a 8.91)</td> <td rowspan="2">645 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ Moderata<sup>a</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>1 per 100</td> <td><b>2 per 100</b> (1 a 8)</td> </tr> </tbody> </table>				Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti	Rischio con placebo	Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab	Dolore G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.79</b> (0.60 a 5.29)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		2 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 8)	Ipocalcemia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 2.32</b> (0.60 a 8.91)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>		1 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 8)	
Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)		Certeza delle prove (GRADE)	Commenti																									
	Rischio con placebo	Rischio con trattamento con bifosfonati o denosumab																														
Dolore G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 1.79</b> (0.60 a 5.29)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>																											
	2 per 100	<b>3 per 100</b> (1 a 8)																														
Ipocalcemia G3-4	Popolazione in studio		<b>RR 2.32</b> (0.60 a 8.91)	645 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderata <sup>a</sup>																											
	1 per 100	<b>2 per 100</b> (1 a 8)																														
	<p>a. La certezza nelle prove è stata abbassata per basso numero di eventi.</p>																															

<b>1.13. Certainty of evidence</b> What is the overall certainty of the evidence of effects?		
1.14. GIUDIZI	1.15. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.16. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Very low</li> <li><input type="radio"/> Low</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input checked="" type="radio"/> High</li> <li><input type="radio"/> No included studies</li> </ul>	La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente Moderata per imprecisione.	
<b>1.17. Values</b> Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
1.18. GIUDIZI	1.19. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.20. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability</li> <li><input type="radio"/> No important uncertainty or variability</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>1.21. Balance of effects</b> Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
1.22. GIUDIZI	1.23. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.24. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Il bilancio degli effetti non è a favore né dell'intervento né del confronto.	

<b>1.25. Equity</b> What would be the impact on health equity?		
1.26. GIUDIZI	1.27. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.28. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>1.29. Acceptability</b> Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
1.30. GIUDIZI	1.31. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.32. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	
<b>1.33. Feasibility</b> Is the intervention feasible to implement?		
1.34. GIUDIZI	1.35. RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	1.36. CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>	Nessuna evidenza trovata.	

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

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

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

## CONCLUSIONI

### 1.37. Recommendation

Un trattamento con bifosfonati o denosumab alla dose utilizzata nella malattia metastatica (4 mg/120 mg q28 rispettivamente), rispetto a nessun trattamento, in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa non deve essere preso in considerazione come prima opzione terapeutica.



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

**Q1: I bifosfonati sono indicati nel ridurre gli eventi scheletrici correlati nelle metastasi ossee da carcinoma mammario?**

**Q2: Nelle pazienti affette da carcinoma mammario con metastasi ossee alla prima diagnosi il trattamento con denosumab può essere preso in considerazione in alternativa all'acido zoledronico?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

(((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract])) AND (((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract]))) AND (((("Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] )) OR (Bisphosphonate\*[Title/Abstract]))) AND (((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 335**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'breast tumor'/exp/mj  
#2 (breast NEXT/2 (neoplasm\* OR tumo\* OR cancer\*)):ti,ab  
#3 #1 OR #2  
#4 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab  
#5 #3 AND #4  
#6 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab  
#7 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 210**

**Q3: I bifosfonati sono in grado di ritardare gli eventi scheletrici nei pazienti metastatici con malattia resistente alla castrazione?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

(((((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR ((Prostat\*[Title/Abstract] AND (cancer\*[Title/Abstract] OR neoplasm\*[Title/Abstract] OR tumo\*[Title/Abstract])) AND ("castration-resistant"[Title/Abstract] OR "castration resistant"[Title/Abstract]))) OR "Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND (((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract]))) AND (((("Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] )) OR ("Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract]))) AND (((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 218**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'prostate cancer'/exp/mj OR 'castration resistant prostate cancer'/exp/mj  
#2 'prostate neoplasms' OR 'prostate neoplasm' OR 'prostatic neoplasm' OR 'prostate cancer' OR 'prostate cancers' OR 'cancer of the prostate' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancers'  
#3 #1 OR #2  
#4 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab  
#5 #3 AND #4

#6 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

#7 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 158**

**Q4: Dovrebbe un trattamento con bifosfonati o denosumab rispetto a nessun trattamento essere utilizzato in pazienti con tumore della prostata ormonosensibile e metastatico alle ossa?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((((((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Prostate Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancer\*"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer\*"[Title/Abstract])) AND (Metastatic AND ("Hormone-sensitive" OR "Hormone sensitive")) AND ((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract]))) AND ((( "Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] ) ) OR (Bisphosphonates[Title/Abstract] OR "Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 9**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'prostate cancer'/exp/mj

#2 'prostate neoplasms' OR 'prostate neoplasm' OR 'prostatic neoplasm' OR 'prostate cancer' OR 'prostate cancers' OR 'cancer of the prostate' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancers':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 (metastatic NEAR/4 ('hormone-sensitive' OR 'hormone sensitive')):ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#7 #5 AND #6

#8 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

#9 #7 AND #8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 6**

**Q5: Gli inibitori del riassorbimento osseo ritardano la progressione di malattia?**

**Q6: Gli inibitori del riassorbimento osseo aumentano la sopravvivenza globale?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((("Kidney Neoplasms"[Mesh:NoExp] OR (((("Carcinoma, Renal Cell"[Mesh]) OR (((renal[Title/Abstract] OR kidney[Title/Abstract]) AND (cancer\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR neoplasm\*[Title/Abstract] OR tumo\*[Title/Abstract]))) OR ("renal cell carcinoma"[Title/Abstract])) AND (((((((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract]))) AND ((( "Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] ) ) OR ("Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR

("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 88**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'prostate cancer'/exp/mj OR 'kidney tumor'/exp/m

#2 ((kidney OR rena) NEAR/4 (tumor\* OR 'cell tumo\*' OR neoplasm\* OR cance\*)):ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#5 #3 AND #4

#6 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

#7 #5 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 13**

**Q7: Lo switching da acido zoledronico a denosumab aumenta il rischio di sviluppare eventi avversi?**

**Q8: Il dilazionamento delle somministrazioni di acido zoledronico ogni 12 settimane (q12w) può essere una valida alternativa allo schema standard ogni 4 settimane?**

**Q9: Nei pazienti con funzionalità renale compromessa è consigliabile il trattamento con bifosfonati/denosumab?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

(((((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract]))) OR (skeletal[Title/Abstract] AND (metastas\*[Title/Abstract] OR complication\*[Title/Abstract]))) AND (((("Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] ) OR (Bisphosphonates[Title/Abstract] OR "Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract]))) AND (((((((("Aged"[Mesh]) OR "Aged, 80 and over"[Mesh])) OR (("elderly population"[Title/Abstract] OR elderly[Text Word] OR elders[Text Word] OR "elderly patient"[Text Word] OR "elderly patients"[Text Word] OR "elderly people"[Text Word] OR "aged 70"[Text Word] OR "aged 80"[Title/Abstract] OR "aged >65"[Title/Abstract] OR ">65 years old"[Title/Abstract] OR "70 years old"[Title/Abstract] OR ">70 years old"[Title/Abstract] OR "older person\*"[Text Word] OR "older persons"[Text Word] OR "Older Adult\*"[Text Word] OR "Older Adults"[Text Word] OR "Oldest Old"[Text Word] OR Nonagenarians[Text Word] OR Octogenarians[Text Word] OR Centenarians[Text Word] OR aged over 70[Title] OR aged over 80[Title] OR aged over 90[Title]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title]) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract]) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 343**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#2 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

#3 #1 AND #2 [aged]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 147**

**Q10: I bifosfonati e il denosumab possono essere considerati farmaci analgesici nel trattamento del dolore osseo?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

(((((("Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] )) OR (Bisphosphonates[Title/Abstract] OR "Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract]))) OR ((("Denosumab"[Mesh] OR (Prolia[Title/Abstract] OR Xgeva[Title/Abstract] OR Denosumab[Title/Abstract]))) AND ("Pain/drug therapy"[Mesh:NoExp])) AND ((("Pain/drug therapy"[Mesh:NoExp] OR (pain[Title/Abstract] AND (skeletal[Title/Abstract] OR secondary[Title/Abstract] OR outcomes[Title/Abstract])))

**Records: 380**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

#2 'denosumab'/exp/mj OR 'denosumab' OR prolia OR xgeva:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'pain'/exp/mj OR (pain NEAR/4 (skeletal OR outcome OR secondary)):ti,ab

#5 #3 AND #4

**Records: 191**

**Q11: Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile utilizzare una definizione clinico-radiologica (basata su un workup a step) di osteonecrosi dei mascellari e della mandibola (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) rispetto ad una definizione puramente clinica (basata principalmente sulla esposizione ossea o fistola) per una più precoce e corretta diagnosi di malattia?**

**Q12: Nei pazienti trattati con farmaci antiriassorbitivi (bifosfonati, denosumab) per metastasi ossee da tumori solidi, è raccomandabile una valutazione multidisciplinare e integrata da imaging (tomografia computerizzata) in caso di nuova patologia odontoiatrica o di sintomi sospetti, al fine di evitare un ritardo diagnostico o una mancata diagnosi di MRONJ?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/complications"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/surgery"[Mesh] )) OR ("Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw"[Title/Abstract] AND (((("Diphosphonates/administration and dosage"[Mesh] OR "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR "Diphosphonates/therapeutic use"[Mesh] )) OR (Bisphosphonates[Title/Abstract] OR "Zoledronic Acid"[Title/Abstract] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract]))) ct] OR pamidronate[Title/Abstract] OR Ibandronate[Title/Abstract] OR Clodronate[Title/Abstract])))

**Records: 435**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bisphosphonate associated' AND osteonecrosis AND of AND the AND jaw

#2 'bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw'/exp/mj

#3 #1 OR #2

#4 'bisphosphonic acid derivative'/exp/mj OR bisphosphonates OR 'zoledronic acid' OR pamidronate OR ibandronate OR clodronate:ti,ab

**Records: 321**

**Q13: I pazienti con carcinoma della mammella o tumore della prostata che iniziano una terapia ormonale adiuvante quando devono iniziare la terapia con antiriassorbitivi?**

**Q14: Nei maschi affetti da carcinoma della prostata in terapia androgenodeprivativa quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?**

**Q15: Nelle donne con carcinoma della mammella in terapia ormonale adiuvante quali sono i farmaci da utilizzare per la riduzione del rischio di frattura nella CTIBL?**

**Q16: La/Il paziente in terapia ormonale adiuvante per quanto tempo deve essere trattata/o con farmaci antiassorbitivi per la prevenzione delle fratture da CTIBL?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((((((((((((((("Breast Neoplasms"[Mesh]) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract])) OR (((((((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Prostate Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract])) AND (((("Gonadotropin-Releasing Hormone/analogs and derivatives"[Mesh]) OR (LHRH[Title/Abstract] AND analogue[Title/Abstract])) OR ("Aromatase Inhibitors"[Mesh]) OR ("Androgen Antagonists"[Mesh]) OR (androgen[Title/Abstract] AND deprivation[Title/Abstract]))) AND (((("Bone Density"[Mesh]) OR "Fractures, Spontaneous"[Mesh]) OR ("Cancer Treatment Induced Bone Loss"[Title/Abstract] OR "CTIBL"[Title/Abstract])) AND ("Diphosphonates"[Mesh]))

**Records: 2389**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'breast tumor'/exp/mj OR 'prostate cancer'/exp/mj  
 #2 (breast NEXT/2 (neoplasm\* OR tumo\* OR cance\*)) OR 'prostate neoplasms' OR 'prostate neoplasm' OR 'prostatic neoplasm' OR 'prostate cancer' OR 'prostate cancers' OR 'cancer of the prostate' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancers':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 Cancer Treatment Induced Bone Loss"[Title/Abstract] OR "CTIBL  
 #5 (lhrh NEAR/4 analogue):ti,ab  
 #6 (androgen NEXT/4 deprivation):ti,ab  
 #7 #4 OR #5 OR #6  
 #8 (androgen NEXT/4 deprivation):ti,ab  
 #9 'cancer treatment induced bone loss' OR 'ctibl':ti,ab  
 #10 #8 OR #9  
 #11 #3 AND #7 AND #10

**Records: 68**

**Q17: Il paziente con metastasi ossee può beneficiare anche delle tecniche di radiochirurgia e radioterapia stereotassica?**

**Q18: Il paziente con metastasi ossee già trattato con radioterapia può essere sottoposto a ritrattamento per una recrudescenza della sintomatologia dolorosa?**

**Q19: La caratterizzazione NOMOS dovrebbe essere considerata nella scelta terapeutica del paziente con lesioni metastatiche al rachide?**

**Q20: In pazienti affetti da compressione del midollo spinale da metastasi vertebrali con deficit neurologici, è appropriata la somministrazione precoce di corticosteroidi prima del trattamento definitivo (RT o chirurgia), con quale dosaggio ed a rischio di quali complicanze?**

**Q21: In pazienti con lesioni metastatiche al rachide le ortesi hanno un ruolo in termini di riduzione del dolore e miglioramento della qualità della vita?**

**Q22: In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((((((((((((((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm"[Title/Abstract] OR "bone cancer"[Title/Abstract])) AND ((metastas\*[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap\*[Title/Abstract] OR radiosurger\*[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*[Title] OR "metaanaly\*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication

Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))) ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))

**Records: 632**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#2 (metastas\* NEAR/4 (spine OR 'spinal cord')):ti,ab

#3 'radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy' OR radiosurger\*':ti,ab

#4 #1 AND #2 AND #3

**Records: 4**

**Q23: Il paziente con lesione metastatica dello scheletro appendicolare è classificabile in funzione delle caratteristiche della malattia?**

**Q24: Il paziente con lesione metastatica del bacino, può essere trattato chirurgicamente?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((((((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract])))) OR (skeletal[Title/Abstract] AND (metastas\*[Title/Abstract] OR complication\*[Title/Abstract])))) AND (((("Radioisotopes/therapeutic use"[Mesh:NoExp]) OR "Radium-223" [Supplementary Concept]) OR "Radium"[Mesh]) OR ("Radium-223 Dichloride"[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))))))) a analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title]) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))

**Records: 280**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumo\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#2 ('pathologic fractures' NEAR/4 'bone metastasis'):ti,ab OR (metastasis NEAR/4 ('appendicular skeleton' OR skeletal OR 'spine and limb' OR bon\*)):ti,ab

#3 #1 AND #2 [aged]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

**Records: 79**

**Q25: In pazienti con dolore focale da metastasi ossea è possibile proporre le tecniche di termocoagulazione percutanea (crioablazione/radiofrequenza) a scopo antalgico?**

**Q26: In pazienti oncologici con lesioni osteolitiche dolorose del corpo vertebrale, con o senza frattura da compressione (A1 secondo Magerl) associata, è possibile proporre la cementoplastica percutanea (i.e. vertebroplastica)?**

**Q27: In pazienti con fratture patologiche in compressione in assenza di deficit neurologici, il trattamento con vertebroplastica o cifoplastica è più efficace del trattamento conservativo per il controllo del dolore?**

**MEDLINE (PubMed) (1946 a Ottobre 2022)**

((((((((((("Bone Neoplasms"[Mesh]) OR ("Bone Neoplasm\*"[Title/Abstract] OR "bone cancer\*"[Title/Abstract])))) AND ((metastas\*[Title/Abstract])) AND (((("Radiotherapy"[Mesh]) OR (radiotherap\*[Title/Abstract] OR radiosurger\*[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy\*"[Title] OR "metaanaly\*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature

review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))

**Records: 632**

**Embase (Embase.com) (1974 a Ottobre 2022)**

#1 'bone tumor'/exp/mj OR 'bone tumor\*' OR 'bone cancer\*' OR 'bone neoplasm\*':ti,ab

#2 (metastas\* NEAR/4 (spine OR 'spinal cord')):ti,ab

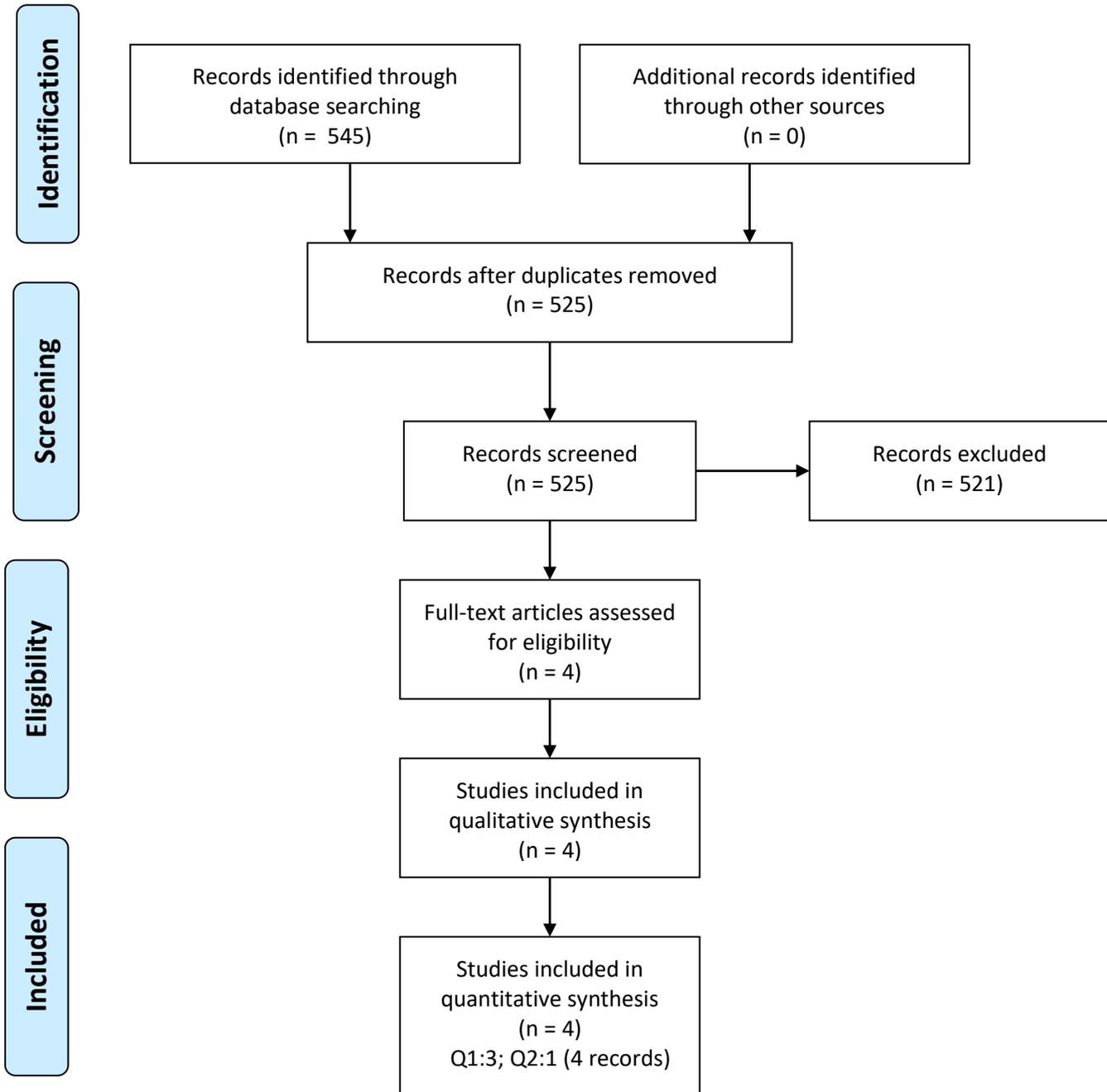
#3 'radiotherapy'/exp/mj OR 'radiotherapy' OR radiosurger\*':ti,ab

#4 #1 AND #2 AND #3

**Records: 40**

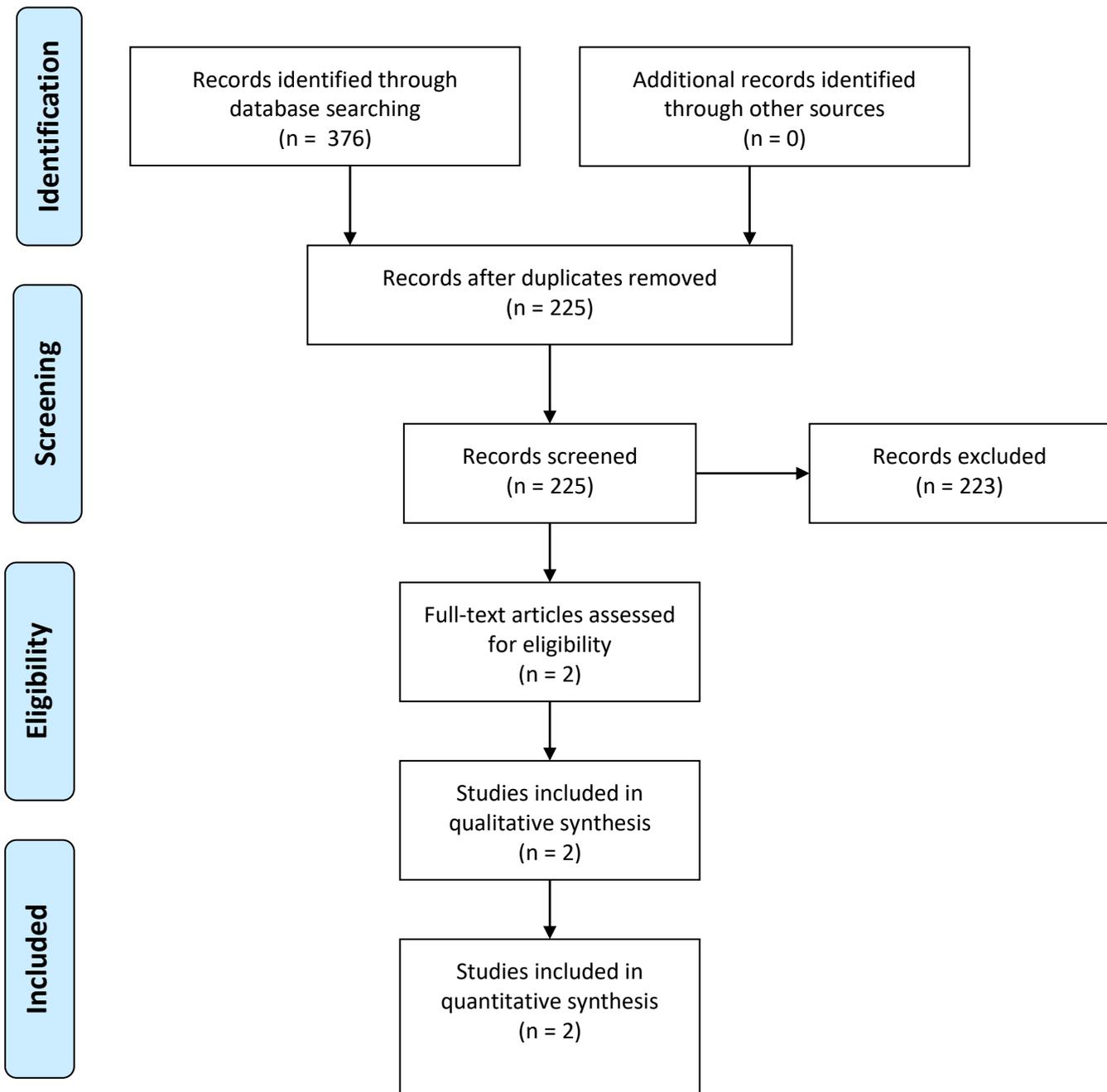


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1&2**



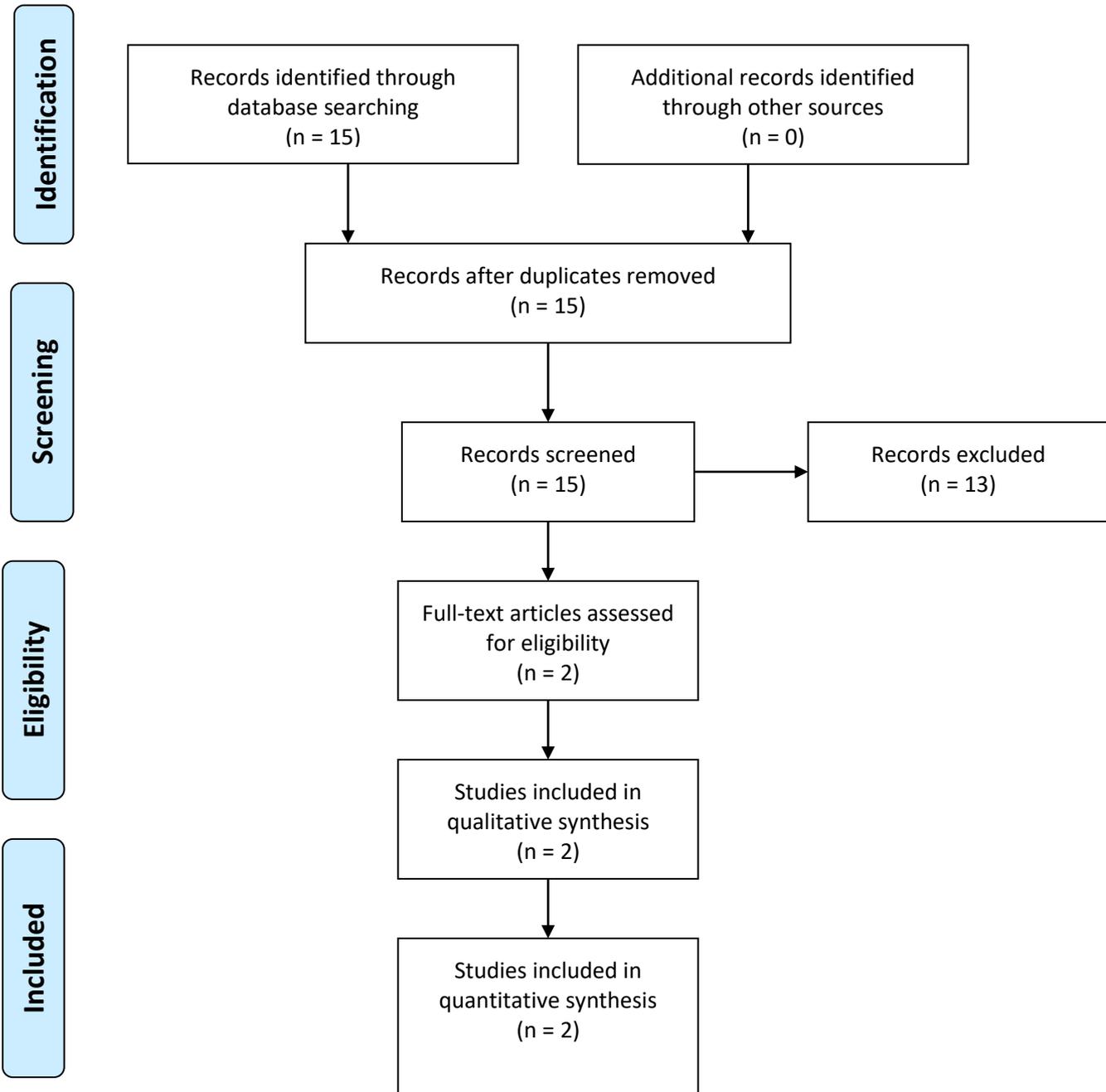


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3



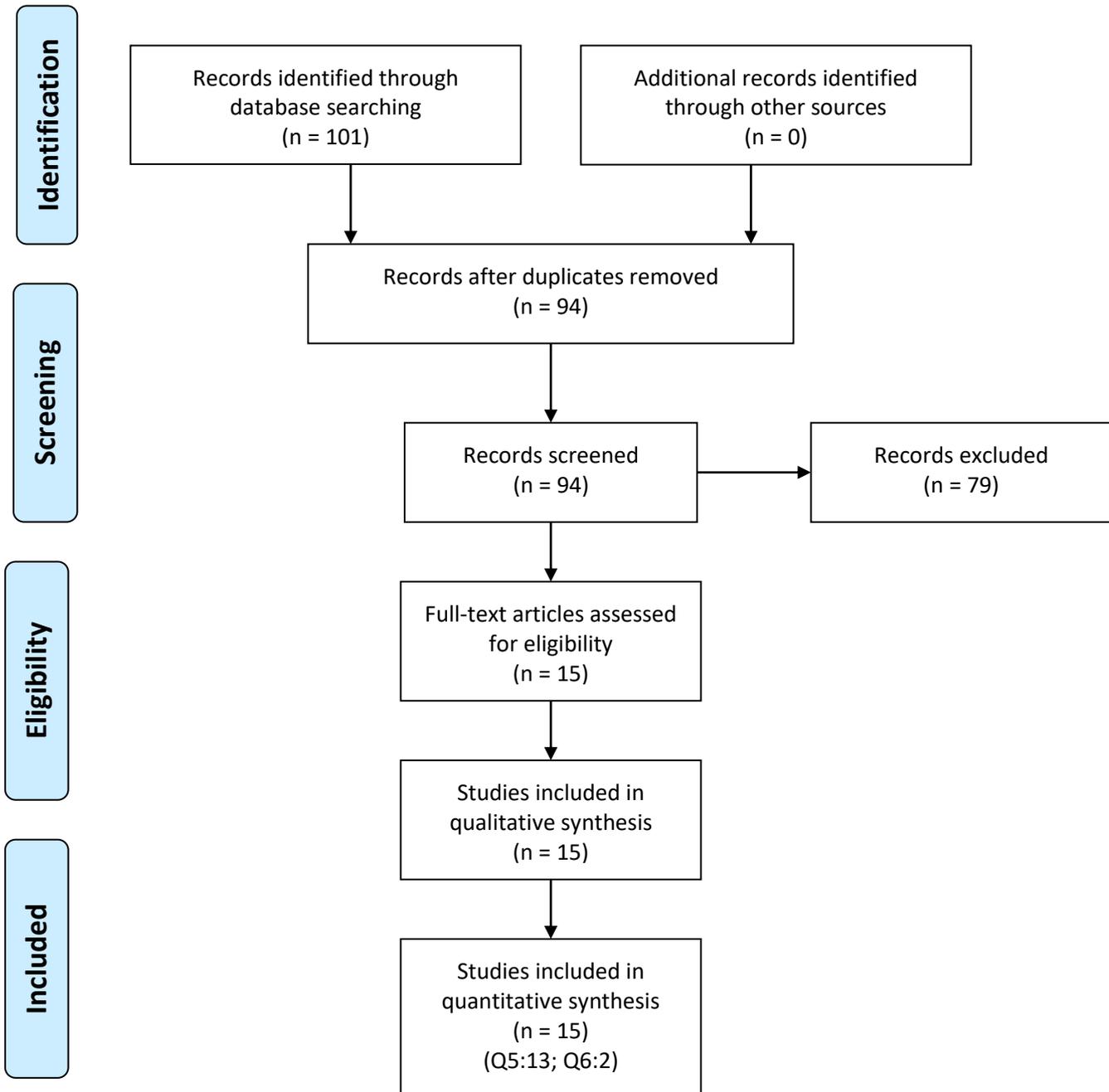


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4**



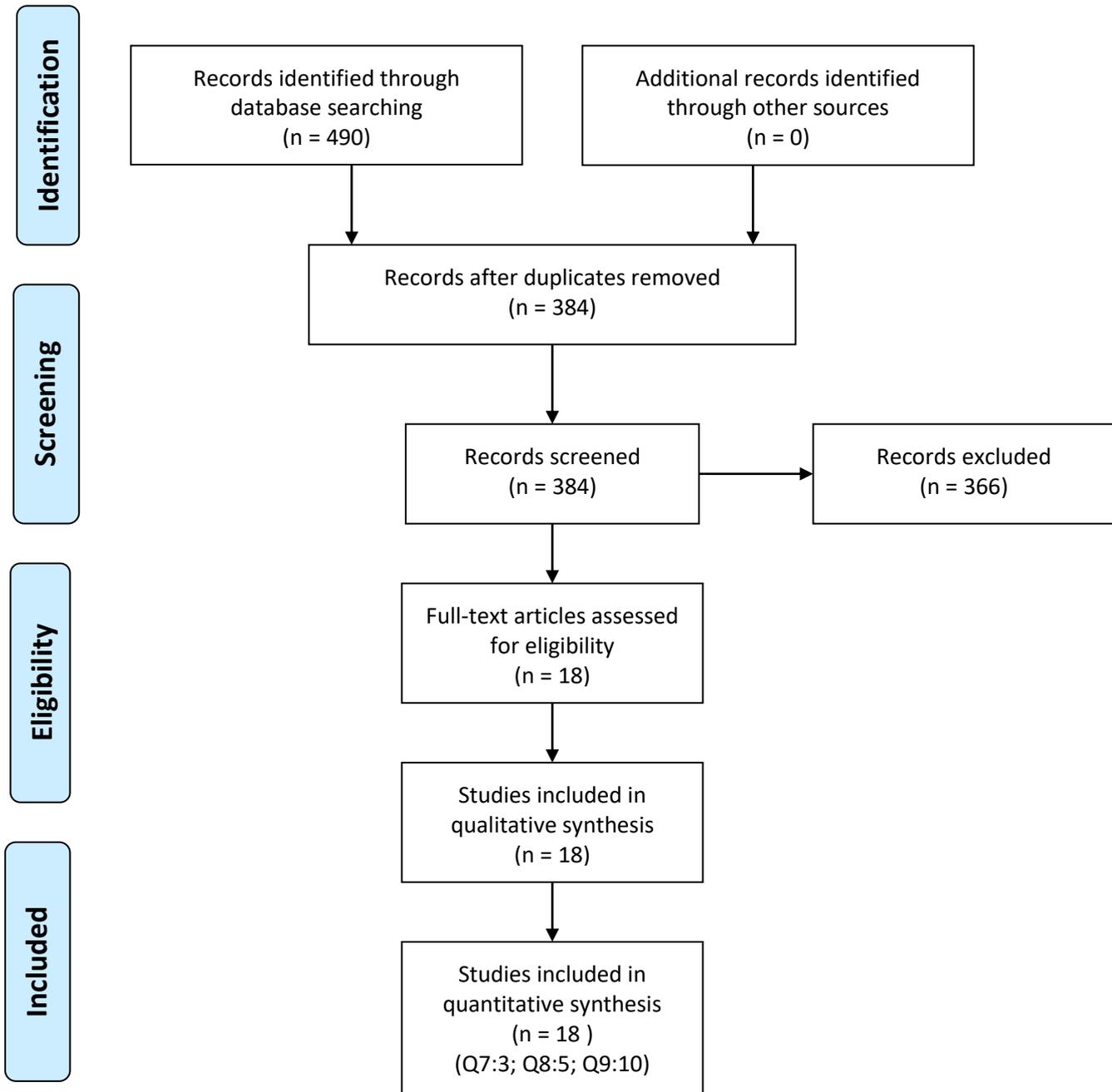


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5&6**



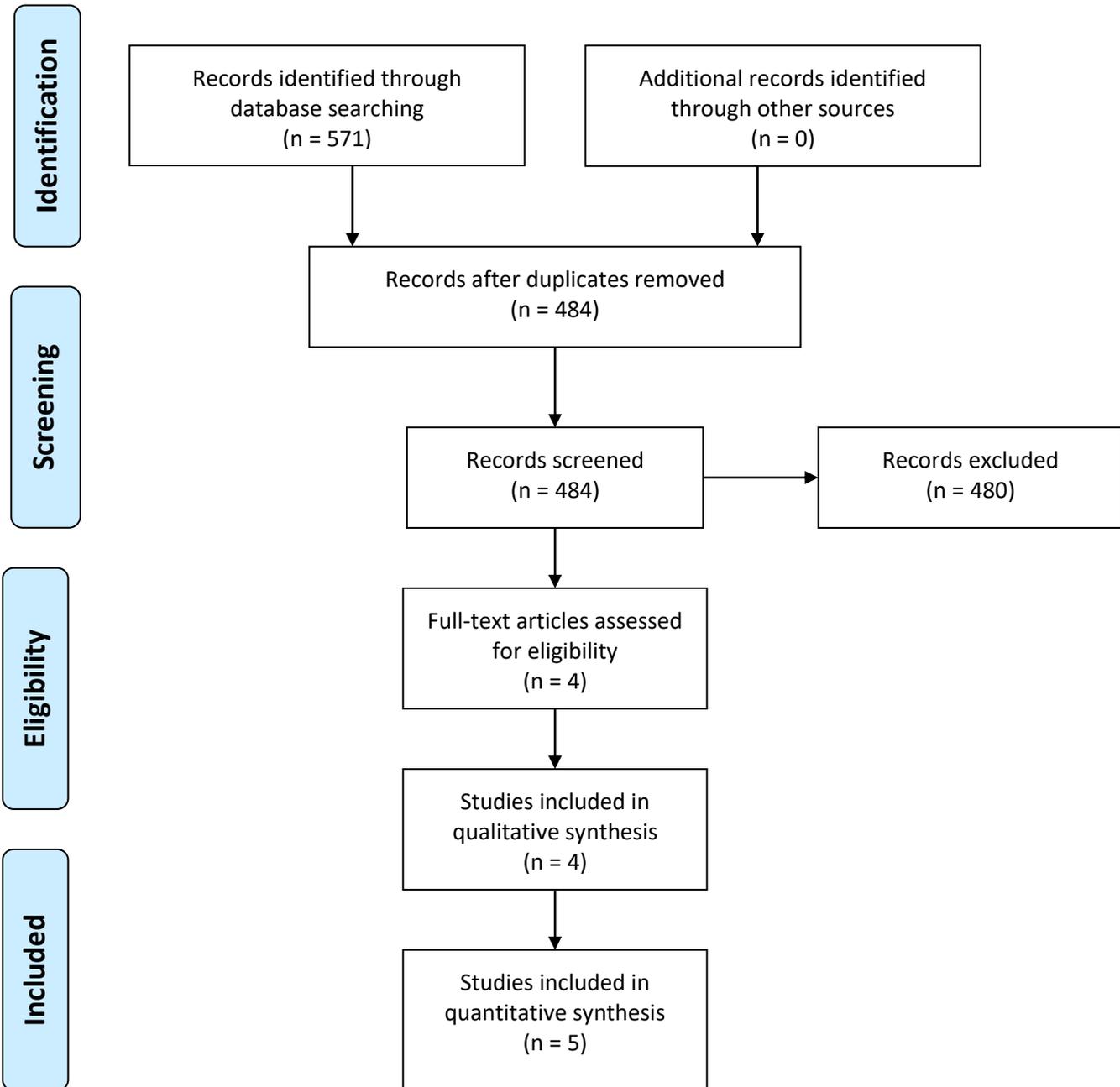


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7-9**



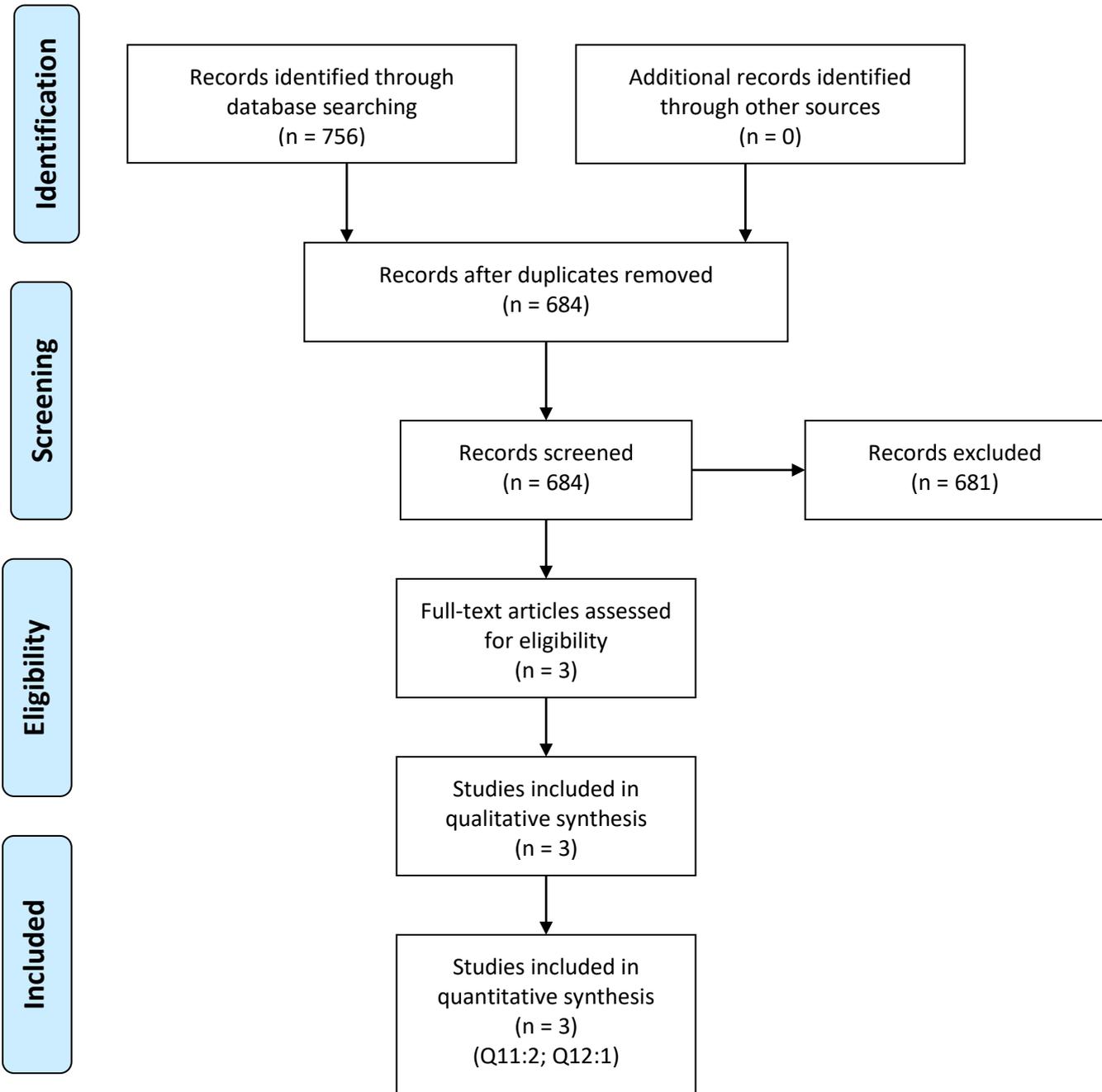


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10**



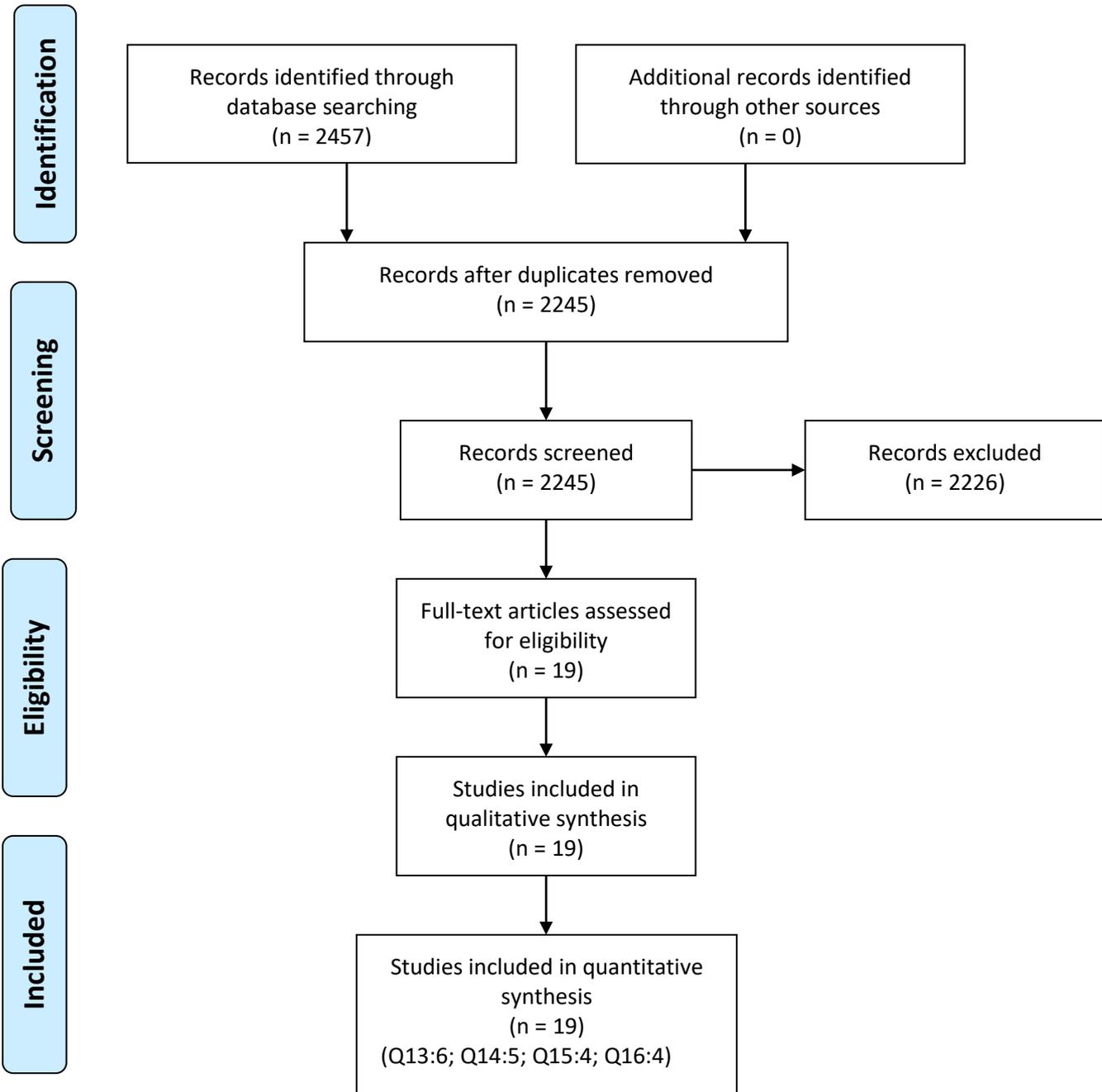


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11&12**



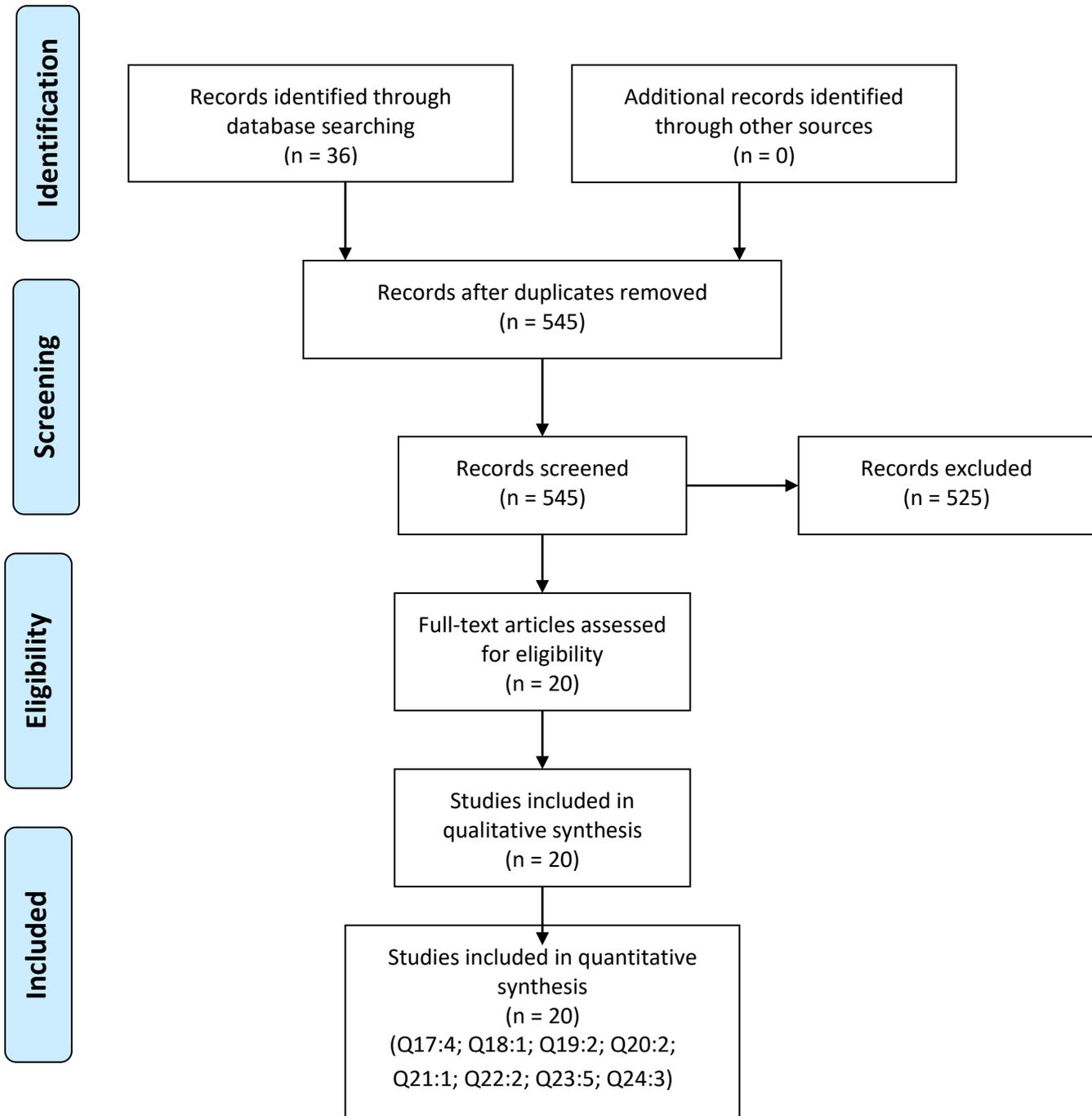


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13-16**



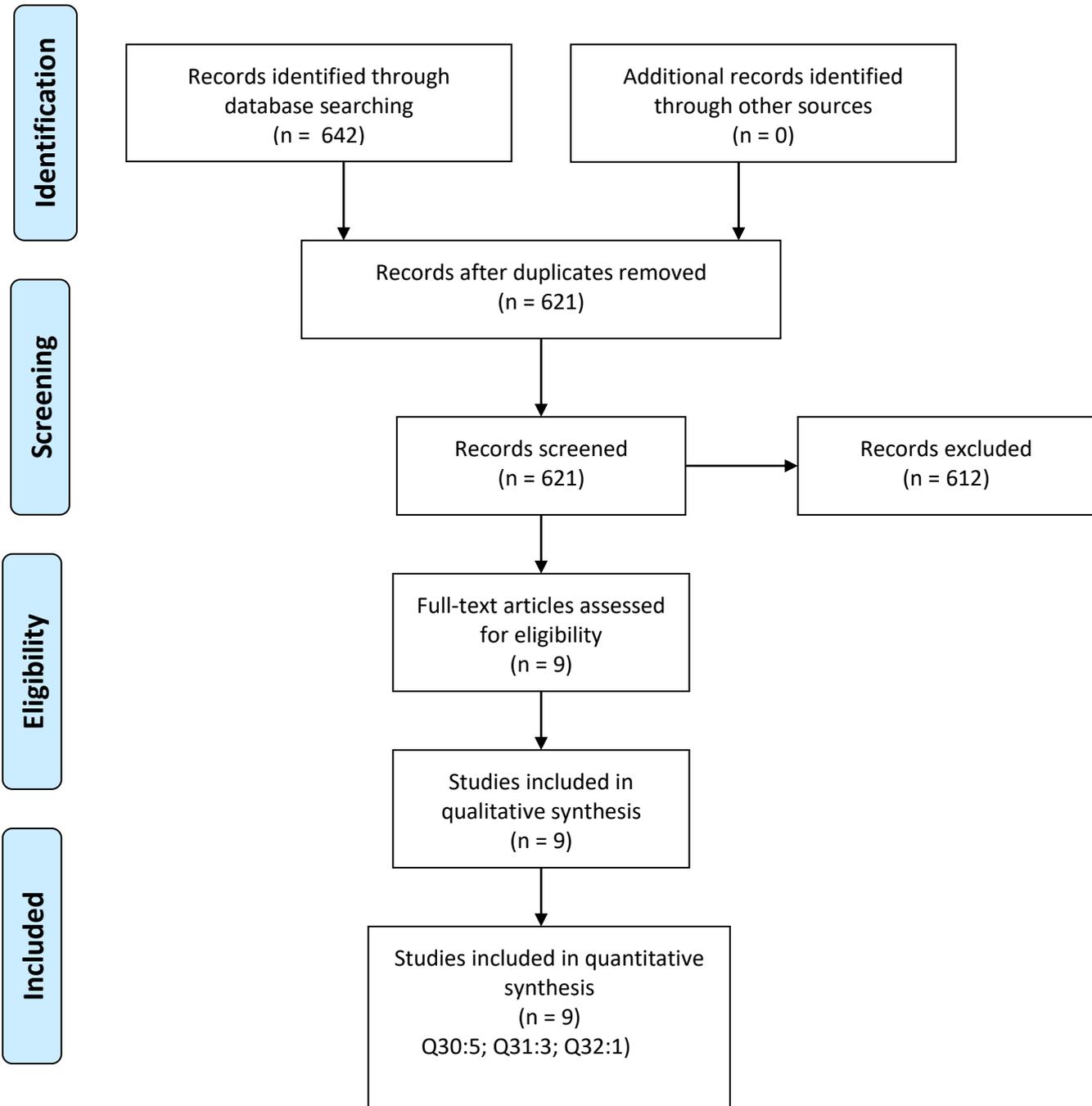


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17-24**





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q25-27**





## Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM





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

**24 giugno 2021**

## Indice

<b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE</b> .....	132
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....	132
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	132
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA.....	132
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG .....	132
C. METODOLOGIA.....	133
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	137
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE .....	137
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO.....	137
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM.....	137
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE .....	137
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....	138
4. BIBLIOGRAFIA.....	140
<b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM</b> .....	141
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....	141
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	141
2.1. Formulazione del Quesito Clinico.....	141
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....	142
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....	142
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso .....	142
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	143
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze” .....	145
Qualità dell'evidenza (GRADE) .....	146
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni .....	148
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD).....	149
3. RACCOMANDAZIONI CLINICHE .....	149
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche .....	150
3.2. GRADE-Adolopment.....	152
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....	152
5. CRITICAL APPRAISAL.....	152
6. Voci bibliografiche.....	155

# **LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE**

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

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

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

## **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

## **2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM**

### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

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

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

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

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

### **B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG**

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

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

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

## C. METODOLOGIA

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

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

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

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

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

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

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

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

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

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

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

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

- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali 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).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

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

- 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 nella tabella 2.

Tabella 2. 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 benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

## D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

## E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

## F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

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

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

## G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

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

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

## H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

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

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



Linee Guida AIOM  
Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. 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](http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√		Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√		
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√		
14	Procedure di aggiornamento continuo	√		
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√		
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√		Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√		Disponibile

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

Tabella 4. 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, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	√	NR	NR	√	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√ <sup>&amp;</sup>	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa	√ <sup>&amp;</sup>	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

<sup>&</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

#### 4. BIBLIOGRAFIA

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

# 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.*)

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

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

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

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

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

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

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti.*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati,

gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **tabella 1**.

Tabella 1: Classificazione degli outcome

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

## 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 ecc., 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, ecc.), 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, ecc. 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, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 (**figura 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 (tabella 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 (tabella 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.

---

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

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.

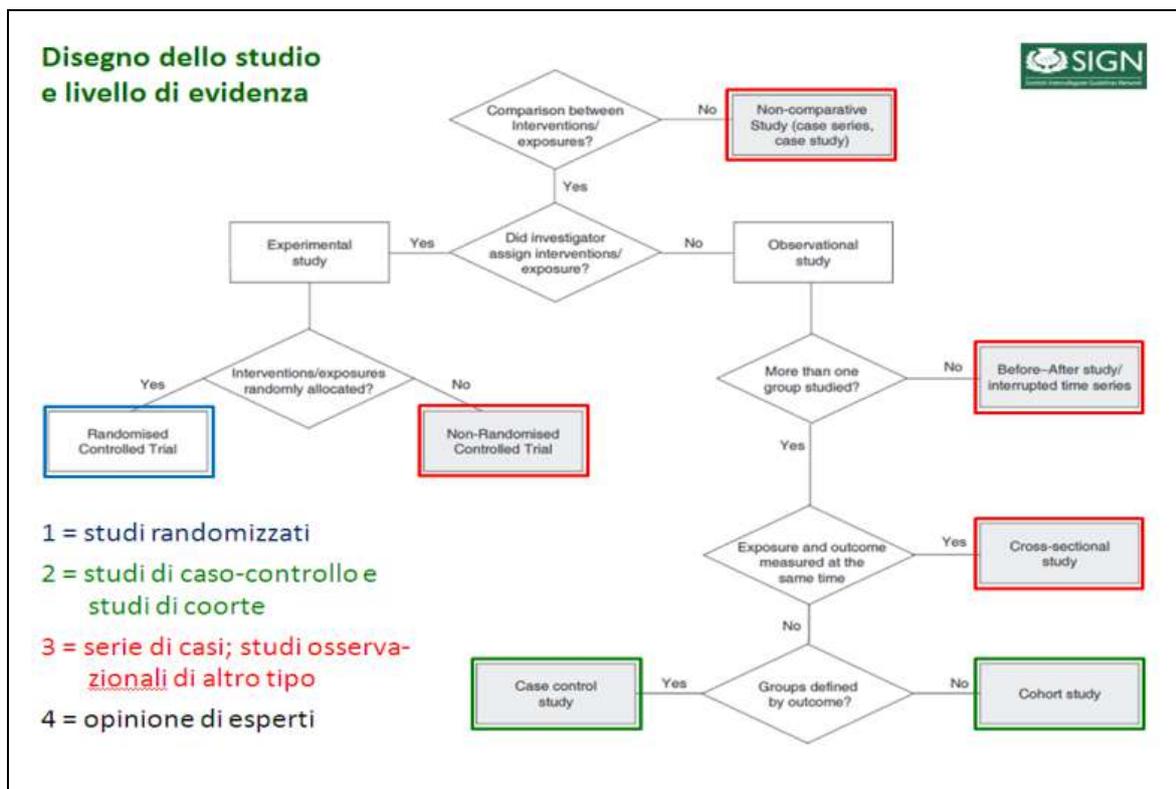


Figura 1

Tabella 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.

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

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

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- a. studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea;
- b. studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione;
- c. popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, ecc.;
- d. differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- e. differenze di etnia;
- f. ecc.

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**<sup>2</sup> a **B**<sup>3</sup>.

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

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

## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si

manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

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

Nella **tabella 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 nella **tabella 5**.

Tabella 4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

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

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

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

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

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

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

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

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

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

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

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

Tabella 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
<b>Forte a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Condizionata a Favore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento
<b>Condizionata a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
<b>Forte a Sfavore</b>	“Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> 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)

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave.

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

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**tabella 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 (**tabella 8**).

Tabella 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tabella 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

Tabella 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione.

### 3.2. GRADE-Adolopment

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

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **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.

Tabella 10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

<b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
<b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	
È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)  Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
<b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
<b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.	
Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
<b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.
<b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>	
<b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?	
Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.
<b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
<b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi 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 <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tabella 11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
<b>RECLUTAMENTO</b>	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
<b>MANTENIMENTO</b>	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
<b>MISURAZIONE</b>	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
<b>FOLLOW-UP</b>	
Contenimento dei drop-out	
<b>CONFONDIMENTO</b>	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento  Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato
<b>ASSOCIAZIONE</b>	
Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati.** Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali.

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica.

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica.

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org> . Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## **6. Voci bibliografiche**

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

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

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

### **Esempio**

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



## **Appendice 4: Commenti dei revisori esterni**



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
ESEMPIO	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Inserimento voci bibliografiche</li> <li>b) Modifiche stilistiche ed editoriali</li> <li>c) Trattazione del ruolo dei peptidi natriuretici all'interno del quesito 4</li> <li>d) Modifica raccomandazione clinica Q4</li> <li>e) Modifica forza della raccomandazione Q4</li> <li>f) Modifica formulazione Q5</li> <li>g) Modifica formulazione Q7</li> <li>h) Modifica testo, qualità delle prove, raccomandazione clinica e forza della raccomandazione Q9</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisione accettata</li> <li>b) Revisione accettata</li> <li>c) Revisione non accettata: poiché la ricerca bibliografica sistematica riguardava esclusivamente il ruolo delle troponine, si valuterà l'inserimento di un ulteriore quesito nella versione successiva delle LG</li> <li>d) Revisione accettata</li> <li>e) Revisione non accettata</li> <li>f) Revisione non accettata</li> <li>g) Revisione accettata</li> <li>h) Revisione accettata</li> </ul>
<b>Roberto Casadei</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) <b>Inserimento voci bibliografiche</b></li> <li>h) <b>modifica testo</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>g. <b>Revisione Accetta</b></li> </ul>



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





## **Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Daniele SANTINI

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' 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);

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

- 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.....

# Rapporto di verifica

## 1. Descrizione

Il file **Santini.doc.p7m** è un documento elettronico di tipo **CAAdES (busta P7M con documento firmato)**.

Questo rapporto di verifica è stato generato in data 14/02/2022 alle 07:52:17 UTC.

## 2. Schema di sintesi

Il documento contiene una firma elettronica e non contiene marche temporali.

Firmatario	Esito Verifica
 <b>SANTINI DANIELE</b> Firma elettronica N°1	 <b>Firma valida</b> Profilo CAAdES-BASIC

## 3. Dettagli

- Nome file: **Santini.doc.p7m**
- Impronta del file: **52e9be1c18eea58f48b21e2758e730db78a0472d20d54061c4ae4a4603dae29e**
- Algoritmo di impronta: **sha256**
- Tipo: **p7m**
- Data della verifica: **14/02/2022 alle 07:52:17 UTC**.

Qui di seguito è riportato l'elenco dettagliato delle firme, contro-firme e marche temporali apposte sul file in oggetto.

### Firma elettronica N°1

Questa firma con profilo CAAdES-BASIC è stata apposta da **SANTINI DANIELE**, C.F./P.IVA **SNTDNL64M28F132O**, nazione **IT**.

La firma è apposta con algoritmo **sha256WithRSAEncryption**

Per i dettagli sul certificato utilizzato dal firmatario fare riferimento al Certificato N°1.

Elenco risultati della verifica alla data **14/02/2022 alle 07:52:17 UTC** :

- ✓ **La firma è integra e valida**
- ✓ **Il certificato del firmatario rispetta la Determinazione 147/2019 di Agid**
- ✓ **Certificato di CA affidabile - Namirial CA Firma Qualificata**

Elenco Certificati

- Certificato N°1 - **SANTINI DANIELE** (Certificato firmatario)

- Nazione: **IT**
  - Cognome: **SANTINI**
  - Nome proprio: **DANIELE**
  - Codice Fiscale / Partita IVA: **TINIT-SNTDNL64M28F132O**
  - Nome e Cognome del soggetto: **SANTINI DANIELE**
  - dnQualifier: **LOSD2022010567969203**
  - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
  - Numero di serie: **693C8ABBBFE88D6E1**
  - Validità: da **05/01/2022 alle 08:31:00 UTC** al **03/01/2025 alle 23:00:00 UTC**
  - Usi del certificato: nonRepudiation,
  - **Certificato Qualificato:**
    - ◆ Certificato dichiarato come qualificato secondo la normativa eIDAS (regolamento UE 910/2014)
    - ◆ Il certificatore dichiara che le informazioni su questo certificato verranno conservate per almeno **20** anni;
    - ◆ Il certificato è dichiarato come qualificato per i seguenti utilizzi: *esign* (0.4.0.1862.1.6.1),
    - ◆ La chiave privata di questo certificato risiede su un dispositivo di firma sicuro (SSCD);
    - ◆ Informazioni sulla PKI per questo certificato: [https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS\\_en.pdf](https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS_en.pdf)  
[https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS\\_it.pdf](https://docs.namirialtsp.com/documents/PDS/PDS_it.pdf)
  - Stato di revoca OCSP:
    - ◆ **Il certificato risulta non revocato nella risposta OCSP aggiornata il 14/02/2022 alle 07:52:17 UTC**
    - ◆ Risposta OCSP emessa da OCSP Server , scaricata all'indirizzo <http://ocsp.namirialtsp.com/ocsp/certstatus>
  - Stato di revoca CRL:
    - ◆ **Il certificato risulta non revocato nella CRL numero 152016 emessa il 14/02/2022 alle 03:52:25 UTC**
    - ◆ CRL emessa da Namirial CA Firma Qualificata , scaricata all'indirizzo <http://crl.namirialtsp.com/FirmaCertaQualificata1.crl>
  - Informazioni sulle politiche applicate dal certificatore: <https://docs.namirialtsp.com/>,
- **Certificato N°2 - Namirial CA Firma Qualificata**
    - Nazione: **IT**
    - Organizzazione: **Namirial S.p.A./02046570426**
    - Organizzazione: **Certification Authority**
    - Nome e Cognome del soggetto: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Numero di serie: **4158C13A49D29819**
    - Validità: da **24/11/2010 alle 15:01:29 UTC** al **24/11/2030 alle 15:01:29 UTC**
    - Usi del certificato: keyCertificateSignature, cRLSignature,
  - **Certificato N°3 - OCSP Server**
    - Nazione: **IT**
    - Organizzazione: **Namirial S.p.A./02046570426**
    - Organizzazione: **Certification Authority**
    - Nome e Cognome del soggetto: **OCSP Server**
    - Rilasciato da: **Namirial CA Firma Qualificata**
    - Numero di serie: **1D71EF52EC918200**
    - Validità: da **19/07/2021 alle 14:29:04 UTC** al **19/07/2026 alle 14:29:04 UTC**
    - Usi del certificato: digitalSignature,
    - Informazioni sulle politiche applicate dal certificatore: <http://www.firmacerta.it/manuali-MO/>,



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GAETANO.....

Cognome.....LANZETTA.....

Qualifica.....DIRETTORE DIPARTIMENTO ONCOLOGIA E CURE PALLIATIVE.....

Ente di appartenenza.....CASA DI CURA 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.....

.....NO.....

.....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.....

.....NO.....

.....NO.....

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

**AMGEN, BAYERN, JANSSEN, MOLTENI, KYOWA KIRIN, NOVARTIS**

**Dott. GAETANO LANZETTA**  
Medico Chirurgo  
Specialista in Oncologia Medica  
Responsabile Oncologia Medica  
CASA DI CURA INI GROTTAFERRATA  
P.L. Grottaferrata (R.M.) - Via S. Agostino, 988  
Tel. 06 94285434 / 104 - Fax 06 94285442  
Email gaetano.lanzetta@gruppoini.it  
Ordine dei Medici di Roma n° 46567

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....NO.....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.....

.....NO.....

.....NO.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....

.....NO.....

.....NO.....

.....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:

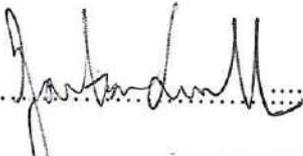
.....NO.....

.....NO.....

.....NO.....

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

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

In fede.......... Data.....15/03/2022.....

**Dott. GAETANO LANZETTA**  
Medico Chirurgo  
Specialista in Oncologia Medica  
Responsabile Oncologia Medica  
I. Grottaferrata (RM) - Via Sant'Anna, 98E  
Tel. 06 94285484 / 304 - Fax 06 94285442  
Email gaetano.lanzetta@gruppoini.it  
Ordine dei Medici di Roma n° 46567



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Alfredo.....

Cognome...Berruti.....

Qualifica...Professore Ordinario Medico oncologo.....

Ente di appartenenza...Università degli studi di Brescia .....

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.  
Novartis AA, Janssen, Ipsen, Astellas, Amgen.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

.....  
.....

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

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

In fede



Data 19/12/2023



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Francesco

Cognome Bertoldo

Qualifica Prof Associato

Ente di appartenenza Università di Verona-AOUI Verona

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

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

**non applicabile**

- 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.

**Non applicabile**

Lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Non applicabile**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **non applicabile**

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

**non applicabile**

fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

**Non applicabile**

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:

non applicabile.

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 Verona 18-07-2022..



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... VINCENZO .....  
Cognome..... DEIARO .....  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO ORTOPEDIA TRAUMATOLOGIA .....  
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO CBM .....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data. 29/07/22





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Alberto Corrado

Di Martino

Professore Associato di Ortopedia e Traumatologia Alma Mater Studiorum Università di Bologna  
I Clinica Ortopedica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli

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 17/01/2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome GIULIO

Cognome MACCAURO

Qualifica PROF. ORDINARIO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE ROMA – POLICLINICO  
UNIVERSITARIO A. GEMELLI

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

.....

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

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

In fede

Data 12/02/22

Fondazione Policlinico Universitario  
A. Gemelli - Roma  
Prof. GIULIO MACCAURO  
Direttore UOE Ortopedia e Traumatologia  
9034200673608989

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome..... VITTORIO  
 Cognome..... FUSCO  
 Qualifica..... Medico EMERITO - SPES IN ONCOLOGIA  
 Ente di appartenenza..... AZ. OSPEDALIERA ALESSANDRIA

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: N.S.S.V.M.

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 surrmenzionati.

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 V. Maiorino Data 15/12/2013



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... TONI .....

Cognome..... IBRAHIM .....

Qualifica..... DIRETTORE DI ONCOLOGIA MEDICA .....

Ente di appartenenza..... IRCCS ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI - BOLOGNA - .....

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.

- partecipazione ad Advisory Board Amgen e Pharmamar .....

- Esposizione ad un congresso da parte di Pharmamar .....

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..... *04/02/2022*

**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

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

Nome..... CARL  
 Cognome..... ONEO  
 Qualifica..... MDICO  
 Ente di appartenenza..... FOAMHONDI POLICLINICO UNIVERSITARIO CARIS BIRMANO

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. *Corlopin* Data *6/12/2023*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... GIULIA .....  
Cognome..... DE FEO .....  
Qualifica..... MEDICO SPECIALISTA .....  
Ente di appartenenza..... FONDAZIONE IRCCS - ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI - MILANO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*[Handwritten signature]*..... *43/01/22*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... STEFANO .....

Cognome..... SECCU .....

Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO DIRETTORE SS .....

Ente di appartenenza..... IRST "DINO AMADORI" 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.....

*Stefano Serice*

*15/6/22*

*[Signature]*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Francesco .....

Cognome.....Cellini.....

Qualifica.....Medico - Radio-oncologo.....

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

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

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

.....X.....  
.....  
.....

- 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.

.....X.....  
.....  
.....

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

.....X.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: X

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

.....X.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....X.....  
.....  
.....

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

.....X.....  
.....  
.....

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

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



In fede..... Data.....15/03/2022.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Roberto Luigi.....

Cognome...CAZZATO.....

Qualifica.....Maître de conférence-Praticien Hospitalier .....

Ente di appartenenza...Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (France).....

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.  
...Consulente Medtronic e Boston Scientific.....

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.....14/06/2022.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Sandro...

Cognome...Barni.....

Qualifica...Medico Oncologo.

Ente di appartenenza...Libero Professionista.....

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

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

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

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

.....nessuna.....  
.....  
.....  
.....

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

Genomic Health, Roche, Italfarmaco, Eisai, Mylan, Leo Pharma, Pharmanutra. Kyowa Kyirin

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....  
.....nessuna.....  
.....  
.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....nessuna.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....nessuna.....  
.....  
.....

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

.....nessuna.....  
.....  
.....

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

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

In fede.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Baru' with a stylized flourish above it.

Data... 10 febbraio 2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....ROSSANA.....

Cognome.....BERARDI.....

Qualifica.....

Ente di appartenenza....Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti di Ancona – Clinica Oncologica

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.

...PARTICIPAZIONE A BOCCA E/O DENAZIONI ALLA  
STRUTTURA OSPEDALIERA O UNIVERSITARIA:  
AZ, BI, Novartis, MSD, Otsuka, Lilly, Roche,  
Amgen, GSK, EISAI.

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..... 21/4/22 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... RODOLFO  
Cognome..... CAPANNA  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO ORTOPEZIA-TRAUMATOLOGIA  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI PISA

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

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

No

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

No

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

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

No

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No

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

No

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

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

In fede.....

Data.....

15-2-2022

Rodolfo Capanna



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Alessandro.....

Cognome...Franchi.....

Qualifica...Professore Ordinario.....

Ente di appartenenza Università di Pisa.....

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

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

Nessuno.....

.....

.....

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

Nessuno.....

.....

.....

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

Nessuno.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
Nessuna.....  
.....  
.....

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

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

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

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

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. Alessandro Franchi.....

Pisa, 17 Marzo 2022



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ERNESTO  
Cognome..... MARANEANO  
Qualifica..... Professore Straordinario / Dir. Propensione Scientifico Assistenziale  
Ente di appartenenza..... Università Perugia / AZ Ospedale Loro Terna

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..... *Emilio Maranzano* ..... Data..... *21-03-2022* .....

*Prof. Emilio Maranzano*  
Professore Straordinario di Radioterapia  
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PERUGIA  
Direttore Programma Scientifico Assistenziale  
di Radiocirurgia & Radioterapia Stereotassica  
AZIENDA OSPEDALIERA "S. MARIA" - TERNI



## 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..... CASADEI  
Qualifica..... DIR. MEDICO - DIR. VOL. ORTO PEDIA - FORN  
Ente di appartenenza..... AUSL ROMAGNA

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.....  
.....

  
Azienda USL della Romagna  
**Dott. ROBERTO CASADEI**  
Direttore - U.O. TRAUMATOLOGIA - ORTOPEDIA  
C.F. COD RRT 60A13 D548H  
DIP. OSTEO-ARTICOLARE  
AMBITO FORLÌ



## 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.....Veronica Andrea.....

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

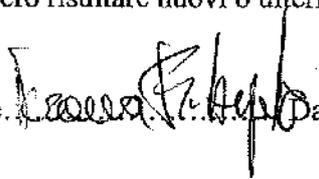
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

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



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ANTONINO CARULLO.....

Cognome... TRAFALINCO.....

Qualifica... DIRUTTA MEDIC.....

Ente di appartenenza... VARESE I..... S.P.A.V.A.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede. S. RAWVA ..... Data 17/6/2011 .....

*S. Rawva*

Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, 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 completamente 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. Francesco Perrone  
Presidente AIOM