



Società Italiana di Psico-Oncologia



SIMG SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE

Gli interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro correlata (CRF)



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 23 febbraio 2023

LG multisocietaria:

AIIAO-Associazione italiana infermieri di Area Oncologica;
AIOM-Associazione Italiana di Oncologia Medica;
SIPO-Società Italiana di Psico-Oncologia;
SIMG-Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie

Indice

1. Titolo Linee Guida.....	pag. 4
2. Composizione del gruppo di sviluppo della linea guida	pag. 5
3. Elenco delle raccomandazioni	pag. 9
4. Scope	pag. 10
4.1 Definizione	pag. 10
4.2 Le ragioni alla base della Linea Guida	pag. 11
4.2.1 Rilevanza Clinica	pag. 11
4.2.2 Variabilità della pratica clinica	pag. 11
4.2.3 Obiettivo generale della Linea Guida	pag. 12
4.2.4 Potenziali implicazioni	pag. 12
4.3 Popolazione	pag. 13
4.3.1 Interventi non farmacologici	pag. 13
4.3.2 Policy per la gestione del conflitto di interesse (CdI)	pag. 13
4.3.3 Organizzazione e svolgimento dei meeting	pag. 13
4.3.4 Procedura di aggiornamento della Linea Guida	pag. 14
4.3.5 Utilizzatori Target della Linea Guida	pag. 14
4.4 Indipendenza editoriale e finanziamenti	pag. 15
4.5 Risultati revisione esterna	pag. 15
4.6 Bibliografia	pag. 16
5. Metodologia	pag. 17
5.1 Sviluppo dei quesiti clinici	pag. 20
5.2 Ricerca, valutazione e sintesi delle evidenze	pag. 28
5.3 Dall'evidenza alle raccomandazioni: GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework	
5.3.1 EtD Framework 1° quesito clinico	pag. 54
5.3.1.1 Conclusioni	pag. 68
5.3.2 EtD Framework 2° quesito clinico	pag. 73
5.3.2.1 Conclusioni.....	pag. 83
5.3.3 EtD Framework 3° quesito clinico.....	pag. 86
5.3.3.1 Conclusioni.....	pag. 96
5.3.4 EtD Framework 4° quesito clinico	pag. 99
5.3.4.1 Conclusioni.....	pag. 111
5.3.5 EtD Framework 5° quesito clinico.....	pag. 115

5.3.5.1 Conclusioni.....	pag. 126
5.3.6 EtD Framework 6° quesito clinico.....	pag. 128
5.3.6.1 Conclusioni.....	pag. 140
5.3.7 EtD Framework 7° quesito clinico.....	pag. 143
5.3.7.1 Conclusioni.....	pag. 154
5.3.8 EtD Framework 8° quesito clinico.....	pag. 157
5.3.8.1 Conclusioni.....	pag. 166

6. Allegati

- 6.1 Verbali delle riunioni
- 6.2 CV e conflitto dei membri del gruppo di lavoro
- 6.3 1° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.4 2° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.5 3° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.6 4° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.7 5° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.8 6° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.9 7° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.10 8° Quesito clinico: forest plot e funnel plot
- 6.11 Valutazione revisore esterno_AGREE II – Checklist
- 6.12 Valutazione revisore esterno_AGREE II- Checklist

1. TITOLO LG

Gli interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro correlata (CRF)

Elenco degli acronimi presenti nella linea guida:

- EtD Framework = Evidence-to-Decision Framework
- CRF = cancer-related fatigue (fatigue cancro-correlata)
- LG = linea guida
- NCCN = National Comprehensive Cancer Network Guidelines
- ESMO = European Society for Medical Oncology
- CdI = Conflitto di Interesse
- CBT = cognitive-behavioural therapy (intervento cognitivo-comportamentale)
- PET = psycho-educational intervention (interventi psicoeducativi)
- CIM = complementary integrative medicine (interventi di medicina complementare)
- SMD = standardized mean difference
- IC= intervallo di confidenza
- FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale
- FACT-F = Funcional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue
- TCQ = Tai chi/Chigong

2. COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

<i>Comitato Tecnico- Scientifico</i>	
Cognome/Nome	Ruolo/Affiliazione
CARUSO Rosario	Chair Metodologico del Panel Presidente AIIAO Ricercatore MED/45, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano e Direttore Servizio di Ricerca Clinica, IRCCS Policlinico San Donato, Milano. PhD in Science Infermieristiche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma, Italia. Postgraduate Certificate (PgCert) in “Principles and Practice of Clinical Research”, TH Chang School of Public Health, Harvard University, Boston (USA)
PIREDDA Alessio	Coordinatore CTS Past-president AIIAO Infermiere specialista clinico e coordinatore infermieristico, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italia.
BELLANI Marco	Presidente SIPO Professore associato (M-PSI/08), Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi dell’Insubria
DE BENEDETTA Gabriella	Vice-presidente SIPO Dirigente Psicologo nell’UOC di Ematologia dell’Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale di Napoli
PIATTELLI Angela	Vice-presidente SIPO Dirigente Psicologo, Azienda Ospedaliera Cosenza per l’espletamento delle attività cliniche e psiconcologiche presso l’ Oncologia Medica - P.O. Annunziata
DAL MOLIN Alberto	Professore Associato MED/45 - Università del Piemonte Orientale
LAGOLIO Erik	Medico di Medicina Generale, Segretario SIMG sezione di Varazze – Levante Savonese

<i>Panel di Esperti</i>	
Cognome/Nome	Ruolo/Affiliazione
DIAMANTI Orejeta	Chair del Panel Infermiera di ricerca, Istituto Oncologico Veneto, Padova
ARCIDIACONO Marco Alfredo	Co-Chair del Panel Infermiere, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma
DE MARZO Daniela	Dipartimento di Oncologia Medica - Radioterapia Oncologica, IRCCS Istituto Oncologico, Bari
SPADA Pierangelo	Direttore del Servizio Infermieristico Tecnico e Riabilitativo Aziendale (SITRA), Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
MAGON Giorgio	Direttore del Servizio Infermieristico Tecnico e Riabilitativo Aziendale (SITRA), Istituto Europeo di Oncologia, Milano
BERNARDI Matteo	Responsabile area organizzativo-gestionale della direzione professioni sanitarie, Istituto Oncologico Veneto, Padova
REGGIANI Rita	Infermiera CPS, Centro Accoglienza e Servizi (Oncologia) AO Ordine Mauriziano di Torino
PORZIO Giampiero	Coordinatore del WG “Continuità di Cura” di AIOM Professore presso Dipartimento di Scienze cliniche applicate e biotecnologiche (Personale tecnico), Università degli Studi dell’Aquila
MAURI Silvia	Coordinatore di unità oncologia medica e sviluppo nuovi farmaci, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
CASTALDO Anna	Esperto etico Direttore didattico del Corso di Laurea in Infermieristica dell'IRCCS Santa Maria Nascente - Fondazione don Gnocchi, Università di Milano
SERPENTINI Samantha	Esperto etico Dirigente psicologo presso l'U.O.S. Psiconcologia, Istituto Oncologico Veneto (IOV), Padova
ADAMO Mirella	Caregiver di paziente oncologico con malattia in fase avanzata. Residente in Regione Sicilia

<i>Developer Team</i>	
Cognome/Nome	Ruolo/Affiliazione
MAGON Arianna	Ricercatrice, IRCCS Policlinico San Donato- Area di Ricerca e Sviluppo delle Professioni Sanitarie PhD in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
CONTE Gianluca	IRCCS Policlinico San Donato- Area di Ricerca e Sviluppo delle Professioni Sanitarie Dottorando di ricerca in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
<i>Evidence Review Team</i>	
Cognome/Nome	Ruolo/Affiliazione
DELLAFIORE Federica	Research fellow MED/45, Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Pavia, Pavia PhD in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
BARONI Irene	Infermiere di ricerca clinica, IRCCS Policlinico San Donato-Area di Ricerca e Sviluppo delle Professioni Sanitarie, San Donato Milanese PhD in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
BELLONI Silvia	Infermiere esperto in ricerca clinica, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano PhD in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
GHIZZARDI Greta	Infermiere tutor, ASST di Lodi, Lodi Dottorando di ricerca in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
VILLA Giulia	Ricercatore Med/45, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano PhD in Scienze infermieristiche e sanità pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
<i>Revisori esterni</i>	
Cognome/Nome	Ruolo/Affiliazione

D'ANGELO Daniela	Azienda Sanitaria Locale Roma/6 PhD in Scienze Infermieristiche e Sanità Pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma
IACOROSI Laura	National Cancer Institute "Regina Elena" Via Elio Chianesi, 53 - Rome – Italy PhD in Scienze Infermieristiche e Sanità Pubblica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

3. ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

1° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 1: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'esercizio fisico (attività anaerobica, aerobica, esercizi di resistenza) come intervento nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].
2° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 2: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento di mindfulness come intervento psicosociale nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].
3° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 3: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento CBT come intervento psicosociale nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].
4° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psico-educativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 4: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento psicoeducativo* come intervento psicosociale nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa]. * L'intervento psicoeducativo è inteso come un intervento con l'obiettivo primario di promuovere e supportare le abilità e le conoscenze dei pazienti per una gestione ottimale dei sintomi. Nell'implementazione di tale tipologia di intervento possono rientrare diverse tecniche cognitive, psicologiche, comportamentali e di supporto finalizzate al controllo dei fattori causali della CRF. Sebbene alcune componenti dell'intervento educativo possono essere personalizzate per essere adattate a specifici fattori causali della CRF, l'associazione tra intervento psicoeducativo e CRF rimane da intendersi efficace (effetti moderati) considerando le diverse possibili modalità di erogazione dell'intervento.
5° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 5: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento di agopuntura come intervento complementare/integrativo nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].
6° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di Tai Chi/Qigong è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 6: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento di Tai Chi/Qigong come intervento complementare/integrativo nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

7° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 7: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento di yoga come intervento complementare/integrativo nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].
8° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
Raccomandazione 8: Nei pazienti adulti affetti da cancro <i>si suggerisce</i> l'intervento di massaggio terapeutico come intervento complementare/integrativo nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF) [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità molto bassa].

4. SCOPE

Premessa

L'associazione tecnico-scientifica "Associazione Italiana di Infermeria di Area Oncologica" (AIIO) ha proposto la produzione ex-novo di una linea guida (LG) sull'utilizzo degli interventi non-farmacologici per la gestione della fatigue cancro-correlata. Tale LG vuole essere inclusiva degli aspetti clinici ed organizzativi per l'erogazione di interventi non farmacologici nei contesti territoriali, ambulatoriali ed ospedalieri nazionali per la gestione della fatigue cancro-correlata sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili. Pertanto, ad Aprile 2020 la proposta di LG è stata valutata come eleggibile dal Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Al fine di garantire il più alto coinvolgimento e la partecipazione di tutti i soggetti interessati, il gruppo di lavoro definito per lo sviluppo della linea guida è multi-disciplinare e multi-societario. Nello specifico le società scientifiche coinvolte sono: Associazione Italiana Infermieri di Area Oncologica (AIIO), Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO), Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG). Tutti i membri del gruppo di lavoro sono stati selezionati e reclutati dal Comitato Tecnico Scientifico attraverso un atto di nomina.

4.1 Definizione

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici: in Italia, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e

di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea (1). Pertanto, la cronicizzazione del decorso clinico di alcune patologie oncologiche ha determinato la necessità di erogare interventi di cura integrativi e complementari agli standard terapeutici, per la prevenzione e gestione dei sintomi cancro-correlati. Tra questi, la fatigue risulta essere uno dei sintomi che più frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Si definisce fatigue-cancro correlata (CRF) la presenza di una sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo (2). A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici (3,4). Nello specifico, gli interventi non farmacologici possono essere categorizzati nelle seguenti macro-categorie: attività fisica, interventi psicosociali, terapie complementari integrative e terapia fisica, terapia del sonno, terapia della luce, e interventi di promozione dell'autogestione (ossia, self-care management) attraverso l'utilizzo dei sistemi di telemedicina.

4.2 Le ragioni alla base della LG

4.2.1 Rilevanza clinica

La fatigue cancro-correlata (CRF) è uno degli effetti avversi più comuni legati alla malattia oncologica e ai trattamenti disease-oriented, che colpisce circa il 65% dei pazienti con cancro. L'incidenza di tale sintomatologia può variare in relazione alla tipologia di neoplasia e aumenta in modo significativo durante il trattamento antitumorale o radioterapico. Tuttavia, anche le terapie ormonali, immunoterapie e terapia biologica o a bersaglio molecolare, risultano essere responsabili della CRF in un range compreso tra il 12-37%, percentuale che tende ad aumentare in combinazione con altri trattamenti. Infine, la CRF risulta essere un sintomo che nel 25-30% dei casi persiste fino a cinque anni dopo il completamento del trattamento e in alcuni casi anche per periodi più lunghi (5,6).

Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica (7,8).

4.2.2 Variabilità della pratica clinica

Una recente indagine di ricerca condotta da AIIAO ha rilevato come circa il 50% degli infermieri italiani di area oncologica dichiarare un'alta variabilità e disuguaglianza nella gestione dei sintomi oncologici; tra questi, la fatigue risulta essere il sintomo con valori più alti di variabilità (82,7%) e disuguaglianza gestionale (72%) (9). Inoltre, altri studi hanno evidenziato come la CRF sia tendenzialmente un sintomo sotto-riportato e sottovalutato. Alla luce di tali considerazioni, numerosi studi primari, revisioni sistematiche e meta-analisi sono state condotte, a livello nazionale ed internazionale, per testare l'efficacia degli interventi non farmacologici sulla CRF. Tuttavia, non è ad oggi disponibile una LG esclusiva e specifica sugli interventi non farmacologici per la gestione della CRF. Di fatti, anche nel sistema nazionale delle linee guida (SNLG) non è ad oggi registrata una LG in tal senso.

4.2.3 Obiettivo generale della LG

Considerando quindi la rilevanza clinica, l'alta percezione dei professionisti sanitari di variabilità gestionale (ossia, unwarranted clinical variation) e la mancanza di LG adattabili al contesto nazionale rispetto alla specifica tematica oggetto di studio, quali criteri di prioritizzazione per lo sviluppo ex-novo di LG, l'obiettivo generale della presente LG è quello di sviluppare delle raccomandazioni volte a promuovere la standardizzazione e l'uniformità degli interventi non farmacologici per la gestione della CRF da parte dei professionisti clinici nella gestione di tale sintomo nella popolazione adulta affetta da cancro in qualsiasi fase di malattia o trattamento.

4.2.4 Potenziali implicazioni

Lo sviluppo di una LG ex novo specifica sugli interventi non farmacologici per gestire la CRF da parte del personale sanitario potrebbe portare vantaggi su due fronti principali. Il primo è il fronte comune a tutte le LG registrate nel SNLG, ossia la LG sulla tematica specifica potrebbe contribuire a ridurre le variazioni cliniche ed organizzative non giustificate negli approcci di cura, in quanto nella gestione del sintomo CRF gli interventi non farmacologici rappresentano la prima linea di azione. In secondo fronte è dato dalla specificità della LG. In tal senso, lo sviluppo della LG specifica sugli interventi non farmacologici potrebbe superare i limiti delle LG generali dove la gestione non farmacologica della CRF non è affrontata in modo prioritario; di fatti, non

sono ad oggi presenti LG nazionali sulla CRF che includono sintesi delle evidenze e conseguenti raccomandazioni. Il valore delle LG nazionali è dato dal considerare fattori contestuali nel generare le raccomandazioni conseguenti alla valutazione delle sintesi delle evidenze disponibili, come ad esempio possibili modalità di rimborso da parte del servizio sanitario nazionale o possibile integrazione di alcuni interventi non farmacologici nei clinical pathways).

4.3 Popolazione

Popolazione adulta (età ≥ 18 anni) con malattia oncologica e che presenta fatigue cancro-correlata.

4.3.1 Interventi non farmacologici

A seguire verranno elencanti gli interventi non farmacologici oggetto di studio della LG.

- a) Esercizio fisico
- b) Interventi psicosociali (ad esempio, interventi di counselling, interventi psicoeducativi, terapie cognitivo comportamentali, mindfulness, terapie espressive di supporto)
- c) Terapie complementari integrative e terapia fisica (ad esempio, Yoga, Qi-gong, Tai-chi, Massoterapia, Agopuntura, Terapie nutrizionali, Aromaterapia).
- d)

4.3.2 Policy per la gestione del Conflitto di Interesse (CdI)

Tutti i membri dei gruppi di lavoro hanno dichiarato formalmente l'assenza di conflitti di interesse/conflitti non rilevanti. Pertanto, dopo valutazione di ciascun conflitto da parte del CTS in termini di tipologia/natura e rilevanza, non sono state intraprese misure correttive.

Durante il periodo di sviluppo della LG, il CHAIR del panel di esperti rivaluterà periodicamente l'assenza del conflitto di interesse da parte dei membri del panel, nello specifico: a) alla formulazione e condivisione dei quesiti di ricerca; b) ogni qualvolta che un membro dei gruppi di lavoro dichiarasse una modifica sull'assenza del conflitto.

Infine, tutti i membri del panel sono stati adeguatamente formati per poter acquisire conoscenze e familiarità con la metodologia utilizzate per il processo di sviluppo delle linee guida, mediante divulgazione del manuale metodologico e operativo dell'ISS.

4.3.3 Organizzazione e svolgimento dei meeting

Tutti i meeting previsti nel corso dello sviluppo della LG (dal 2020 al 2022) sono stati svolti a distanza/in video-conferenza, causa dell'attuale pandemia da COVID-19. I meeting sono stati calendarizzati dal CTS e dal Chair del Panel, e le convocazioni sono state inviate circa 10 giorni prima dell'evento, comunicando in anticipo l'ordine del giorno della riunione e il materiale necessario da consultare. I verbali dei meeting sono redatti dai *developers della LG* e successivamente inviati ai gruppi di lavoro (si rimanda alla consultazione dei verbali in allegato 6.1). I membri del Panel sono chiamati a prendere decisioni di gruppo nel corso dello sviluppo delle LG, dalla identificazione dei quesiti e delle strategie di ricerca, alla valutazione critica e interpretazione delle evidenze fino alla formulazione delle raccomandazioni. Pertanto, è stato documentato l'approccio utilizzato per il raggiungimento del consenso e le soluzioni adottate in caso divergenze; per le attività in cui sarà necessario, i panelisti hanno potuto usufruire di sistemi di votazione formale, mediante l'utilizzo delle piattaforme GRADEpro e/o di SurveyMonkey®.

4.3.4 Procedura di aggiornamento della Linea Guida

Dalla data di pubblicazione della presente LG si prevede un aggiornamento triennale sull'eventuale disponibilità di nuove evidenze che possono condizionare la forza e la direzione delle raccomandazioni cliniche. Responsabile di questo processo di monitoraggio è l'ErT. Qualora si dovessero riscontrare delle nuove evidenze, si procederà ad un aggiornamento della raccomandazione con consultazione del panel di esperti e del CTS. L'aggiornamento parziale e/o totale della LG sarà comunicato agli stakeholder coinvolti nel processo di sviluppo della LG, e il documento di SCOPE verrà aggiornato specificando le sezioni della LG aggiornate.

4.3.5 Utilizzatori target della Linea Guida

La presente LG vuole essere inclusiva degli aspetti clinici ed organizzativi per l'erogazione di interventi non farmacologici nei contesti territoriali, ambulatoriali ed ospedalieri nazionali per la gestione della fatigue cancro-correlata sulla base delle migliori evidenze scientifiche. Pertanto, l'utilizzo di tale LG è funzione al processo decisionale clinico e manageriale/organizzativo per una divulgazione standardizzata ed evidence-based degli interventi non farmacologici nella gestione della fatigue cancro-correlata. Gli utilizzatori di questa LG sono principalmente gli infermieri che lavorano in ambito clinico (quindi che fornisco assistenza diretta ai pazienti), di ricerca e/o in ambito organizzativo (responsabili dunque della creazione di condizioni di lavoro che favoriscono l'utilizzo delle raccomandazioni scientifiche, nonché di progettare futuri lavori scientifici volti a corroborare le evidenze a supporto dell'efficacia degli interventi non farmacologici).

4.4 Indipendenza editoriale e finanziamenti

La stesura della presente LG non ha ricevuto finanziamenti. Nessuna delle Associazioni e Società Scientifiche coinvolte ha ricevuto finanziamenti, così come nessun partecipante al gruppo di sviluppo della LG.

4.5 Risultati revisione esterna

La presente LG è stata valutata da due revisori esterni, in modo indipendente, attraverso l'AGREE-II checklist (vedi allegato 6.11; 6.12). Le valutazioni attribuite dai revisori esterni per ciascuna dimensione oggetto di analisi sono risultate essere concordi nella maggior parte dei casi, non creando dunque divergenze di valutazione che avrebbero richiesto la valutazione di un terzo revisore.

Nello specifico, la dimensione 1 “obiettivi e ambiti di applicazione” ha ricevuto, da entrambi i revisori, il massimo punteggio per ciascun quesito: valutazione indicativa della chiarezza degli obiettivi e ambito di applicazione della LG. Per quanto riguarda invece la dimensione 2 “coinvolgimento degli stakeholder”, entrambi i revisori hanno attribuito un punteggio medio (pari a 5) in merito al grado di coinvolgimento e preferenze della popolazione target. Di fatto, sebbene nel panel di esperti siano stato coinvolto un caregiver, il coinvolgimento della popolazione target (ossia pazienti adulti oncologici) è stato limitato nel processo di sviluppo della LG. La dimensione 3 “rigore metodologico ” riporta, nella maggior parte dei casi, valutazioni medio-alte per ciascun criterio di valutazione, con commenti volti a rendere la presentazione del lavoro e dei

risultati più conforme alle indicazioni di redazione della LG. In tal senso, non sono state riscontrare criticità significative o meritevoli di revisioni maggiori per quanto riguarda il rigore metodologico adottato per lo sviluppo della LG. Tuttavia, le note emerse dalla revisione sono state recepite. La LG ha ottenuto da entrambi i revisori un punteggio alto di valutazione per quanto riguarda la chiarezza espositiva (dimensione 4). Ciononostante, nella dimensione 5 di “applicabilità” entrambi i revisori hanno attribuito punteggi medio-bassi per quanto concerne l’item di valutazione 19 e 21. Nella presente LG, di fatti, non sono stati elaborati strumenti (ad esempio documenti riassuntivi, guide rapide, flow-chart, opuscoli informativi per pazienti) a supporto della disseminazione e divulgazione della LG nei contesti clinici operativi, così come non sono stati elaborati relativi indicatori di montaggio rispetto all’utilizzo e applicazione delle raccomandazioni della LG. Infine, in risposta ad un commento di un revisore, è stata dichiarata l’indipendenza editoriale della LG (dimensione 6). In conclusione, la valutazione complessiva della LG da parte di entrambi i revisori esterni ha ottenuto un punteggio pari 6, ossi di qualità elevata.

4.6 Bibliografia

1. Epicentro. Eurocare-4: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia e in Europa [Internet]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/tumori/eurocare4>
2. AIOM. Linee Guida Lungovidenti [Internet]. 2018. Available from: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/11/2018_LG_AIOM_Lungovidenti.pdf
3. Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, C. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. Natl Compr Canc Netw. 2015;13(8):1012–39.
4. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K RCEGC. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6):713–23.
5. National Cancer Institute. Symptom Management & Health-Related QoL Steering Committee - National Cancer Institute. [Internet]. 2015. Available from: <https://www.cancer.gov/about->
6. Salvetti MG, Machado CSP, Donato SCT SA. Prevalence of symptoms and quality of life of cancer

patients. Rev Bras Enferm. 2020;73(2):e20180287.

7. Groenvold, M., Petersen, M. A., Idler, E., Bjorner, J. B., Fayers, P. M., & Mouridsen HT. Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2007;105(2):209–219. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9447-x>
8. Peters, K. B., West, M. J., Hornsby, W. E., Waner, E., Coan, A. D., McSherry, F., Herndon, J. E., Friedman, H. S., Desjardins, A., & Jones LW. Impact of health-related quality of life and fatigue on survival of recurrent high-grade glioma patients. J Neurooncol [Internet]. 2014;120(3):499–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1574-3>
9. Caruso R, Belloni S, Dellafiore F, Biagioli V, Piredda A, Arrigoni C. Definire le priorità tra le attività scientifiche dell'Associazione Italiana degli Infermieri di Area Oncologica (AIIAO): validazione di un questionario e studio pilota. Recent Prog Med. 2019;110(10):480–9.

5. METODOLOGIA

La stesura e lo sviluppo della presente linea guida è conforme al metodo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), nonché al manuale operativo e metodologico del sistema nazionale linee guida (SNLG) per la produzione di linee guida di pratica clinica.

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito, trasparente, standardizzato e riproducibile a più fasi, che devono essere rigorosamente seguire rispettando la sequenzialità proposta da manuale metodologico:

1. **Definizione e valutazione del quesito clinico ed individuazione e classificazione degli outcome:** in questa fase sono stati coinvolti i pannellisti, il CTS, Evidence Review Team (ERT) e i developers per la definizione dei quesiti di ricerca attraverso il metodo PICO e la classificazione degli esiti per singolo quesito di ricerca. Solo per gli esiti valutati come importanti e/o essenziali (“critici”) è possibile generare una raccomandazione. A tal proposito, nella riunione in data 01/04/2021 (vedi verbale riunione, allegato 6.1) sono stati valutati i quesiti di ricerca e l'importanza degli esiti. Nello stesso incontro è stata effettuata una formazione al gruppo di pannellisti sul metodo GRADE per lo sviluppo e la valutazione delle LG (invio di materiale formativo). Il consenso sull'importanza degli esiti, in

termini di rilevanza per il paziente e per la pratica clinica, è stato ottenuto attraverso una valutazione formale da parte del panel, indagine effettuata tramite l'utilizzo della piattaforma SurveyMonkey®. I risultati sono stati presentati in occasione della seconda riunione in data 24/05/2021 (vedi verbale riunione). In sintesi, hanno risposto 9 professionisti appartenenti al gruppo del panel, e per ciascun quesito di ricerca l'esito della fatigue ha ottenuto un punteggio medio superiore a 7. In questo scenario, sebbene altri esiti siano stati valutati come "importanti ma non essenziali" (punteggio compreso tra 4-6), come ad esempio la qualità di vita, dolore, ansia e depressione, in modo unanime, il gruppo di lavoro ha scelto come esito critico quello della fatigue.

2. Ricerca e valutazione delle evidenze, sintesi delle evidenze e valutazione della qualità delle prove:

questa fase è stata condotta da maggio 2021 ad agosto 2022, dal gruppo di metodologi ERT, in collaborazione con i developers per la stesura dei risultati. È stata condotta una ricerca delle evidenze/prove di efficacia per ciascun quesito di ricerca e relativo esito oggetto di valutazione, al fine di fornire una sintesi delle migliori evidenze disponibili su cui basare la produzione delle raccomandazioni. I dettagli delle stringhe di ricerca elaborate per banca dati e sistema di selezione delle evidenze è riportato nel dettaglio al paragrafo 5.1 e 5.2. La valutazione della qualità delle evidenze degli studi primari inclusi è stata effettuata attraverso l'utilizzo dello strumento Cochrane Risk of Bias (RoB 2) per la definizione del rischio di distorsione, quale strumento standardizzato di valutazione del rischio di bias degli studi selezionati. L'estrapolazione e l'analisi dei dati è avvenuta attraverso l'utilizzo del programma GRADEpro e MetaXL®. L'output di estrazione e analisi è stato la successiva formulazione di tabelle sinottiche o "evidence profile" che riportano la qualità delle prove e la sintesi degli effetti con indicazione della loro entità. In questa fase, l'ERT fornisce una prima valutazione della qualità delle prove ("certainty of evidence") in termini di grado di fiducia nella stima dell'effetto, ossia: fino a che punto si può confidare nel fatto che la stima di beneficio/danno possa essere usata a favore/contro il raccomandare l'uso di un intervento. Nello specifico, la qualità delle prove può essere valutata su quattro livelli: alta, moderata, bassa e molto bassa.

3. Applicazione del GRADE EtD: l'applicazione del framework EtD garantisce che siano considerati tutti i fattori/criteri importanti per la definizione finale sulla forza e direzione delle raccomandazioni. In questa fase, il gruppo del panel è stato chiamato ad esprimere una valutazione per ciascun criterio

sulla base dell'EtD prodotto dall'ERT per ciascun quesito di ricerca. Commenti, proposte di revisioni sulla versione dell'EtD sono state condivise tra i membri dei diversi gruppi di lavoro, tra cui la valutazione del conflitto di interesse è stata verificata ad ogni riunione per ciascun quesito di ricerca (si rimanda al paragrafo 5.3). La valutazione finale sulla forza e direzione della raccomandazione è stata ottenuta attraverso una votazione formale da parte del gruppo dei pannellisti. Nello specifico, la definizione della direzione della raccomandazione considera il bilanciamento tra gli effetti desiderati/indesiderati, invece, la forza della raccomandazione considera principalmente la qualità delle evidenze. Quando sussiste un'incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”, ossia: gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c'è ancora rilevante incertezza. Al termine del processo descritto, si arriva alla formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionate” (a favore o contro), per le quali si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionata”)
- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionata”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”).

5.1 SVILUPPO DEI QUESITI CLINICI

1° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Esercizio fisico (attività anaerobica, aerobica, esercizi di resistenza)
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

2° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi psicosociali: Mindfulness
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

3° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi psicosociali: Terapie cognitive comportamentali (i.e., <i>cognitive behavioural therapy</i>, CBT)
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

4° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psico-educativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi psicosociali: Interventi psicoeducativi (<i>psycho-educational intervention</i>, PET)
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

5° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi Complementary Integrative Medicine (CIM): Agopuntura
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

6° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di Tai Chi/Qigong è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi Complementary Integrative Medicine (CIM): Tai Chi/Qigong
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

7° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi Complementary Integrative Medicine (CIM): Yoga
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

8° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?	
Popolazione	• Persone adulte (età ≥ 18 anni) con cancro che presentano fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, trattamento terapeutico e post-trattamento, compresi i lungo viventi, affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione
Intervento	• Interventi Complementary Integrative Medicine (CIM): massaggio terapeutico
Confronto	• Qualsiasi intervento farmacologico • Nessun trattamento
Outcome	PRIMARIO • Fatigue (critico) (NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, FSS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B)
Setting	• Ambito ospedaliero • Ambito ambulatoriale e territoriale
Prospettiva	• Prospettiva di popolazione
Sottogruppi	• Classi di età (giovani adulti vs anziani con età > 65 anni) • Tipologia di tumore
Conflitti di interesse	La dichiarazione e gestione del conflitto di interessi è stata applicata e non è stato identificato nessun interesse rilevante o potenzialmente rilevante per il quesito in oggetto.
Legenda	*Fatigue cancro-correlata (CRF): sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, non proporzionale all'attività eseguita, che interferisce con le abituali attività e che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. BFI: brief fatigue inventory; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; PFS: Piper Fatigue Scale; POMS: Profile of Mood State Questionnaire; FSI: Fatigue Scale Inventory; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; SOMA: Somatic and Psychological Health Report; PROMIS: short form fatigue measure; FOM: fatigue outcome measure; FAQ: fatigue assessment questionnaire.

5.2 RICERCA, VALUTAZIONE E SINTESI DELLE EVIDENZE

1° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	#1. "Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorigen* OR tumorigen* OR tumorgen*) #2. ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR "exercising"[All Fields]) AND "movement"[All Fields]) OR (("physical examination"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "examination"[All Fields]) OR "physical examination"[All Fields] OR "physical"[All Fields] OR "physically"[All Fields] OR "physicals"[All Fields]) AND "exercise"[All Fields]) OR (("physical examination"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "examination"[All Fields]) OR "physical examination"[All Fields] OR "physical"[All Fields] OR "physically"[All Fields] OR "physicals"[All Fields]) AND "training"[All Fields]) OR (("physical examination"[MeSH Terms] OR ("physical"[All Fields] AND "examination"[All Fields]) OR "physical examination"[All Fields] OR "physical"[All Fields] OR "physically"[All Fields] OR "physicals"[All Fields]) AND "activit"[All Fields]) OR (("aerobic"[All Fields] OR "aerobically"[All Fields] OR	Settembre 2021	6144

"bacteria, aerobic"[MeSH Terms] OR
 ("bacteria"[All Fields] AND "aerobic"[All
 Fields]) OR "aerobic bacteria"[All Fields] OR
 "aerobe"[All Fields] OR "aerobes"[All Fields]
 OR "exercise"[MeSH Terms] OR
 "exercise"[All Fields] OR "aerobics"[All
 Fields]) AND "exercise*"[All Fields]) OR
 (("resist"[All Fields] OR "resistance"[All
 Fields] OR "resistances"[All Fields] OR
 "resistant"[All Fields] OR "resistants"[All
 Fields] OR "resisted"[All Fields] OR
 "resistence"[All Fields] OR "resistences"[All
 Fields] OR "resistent"[All Fields] OR
 "resistibility"[All Fields] OR "resisting"[All
 Fields] OR "resistive"[All Fields] OR
 "resistively"[All Fields] OR "resistivities"[All
 Fields] OR "resistivity"[All Fields] OR
 "resists"[All Fields]) AND "exercise*"[All
 Fields]) OR (("endurance"[All Fields] OR
 "endurances"[All Fields]) AND "exercise*"[All
 Fields]) OR (("strength"[All Fields] OR
 "strengths"[All Fields]) AND "training*"[All
 Fields]) OR (("strength"[All Fields] OR
 "strengths"[All Fields]) AND "exercise*"[All
 Fields])

#3. (("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related
 fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic
 AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR
 (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND
 fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR
 (condition AND fatigue) OR asthenia OR
 lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe
 AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR
 (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack
 of energy" OR weakness OR weariness OR
 exhaustion OR lethargy OR "muscular
 disorder" OR neurasthenia OR "muscular
 weakness")

#4. #1 AND #2 AND #3

#5. (randomized controlled trial[Publication
 Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND
 controlled[Title/Abstract] AND
 trial[Title/Abstract]))

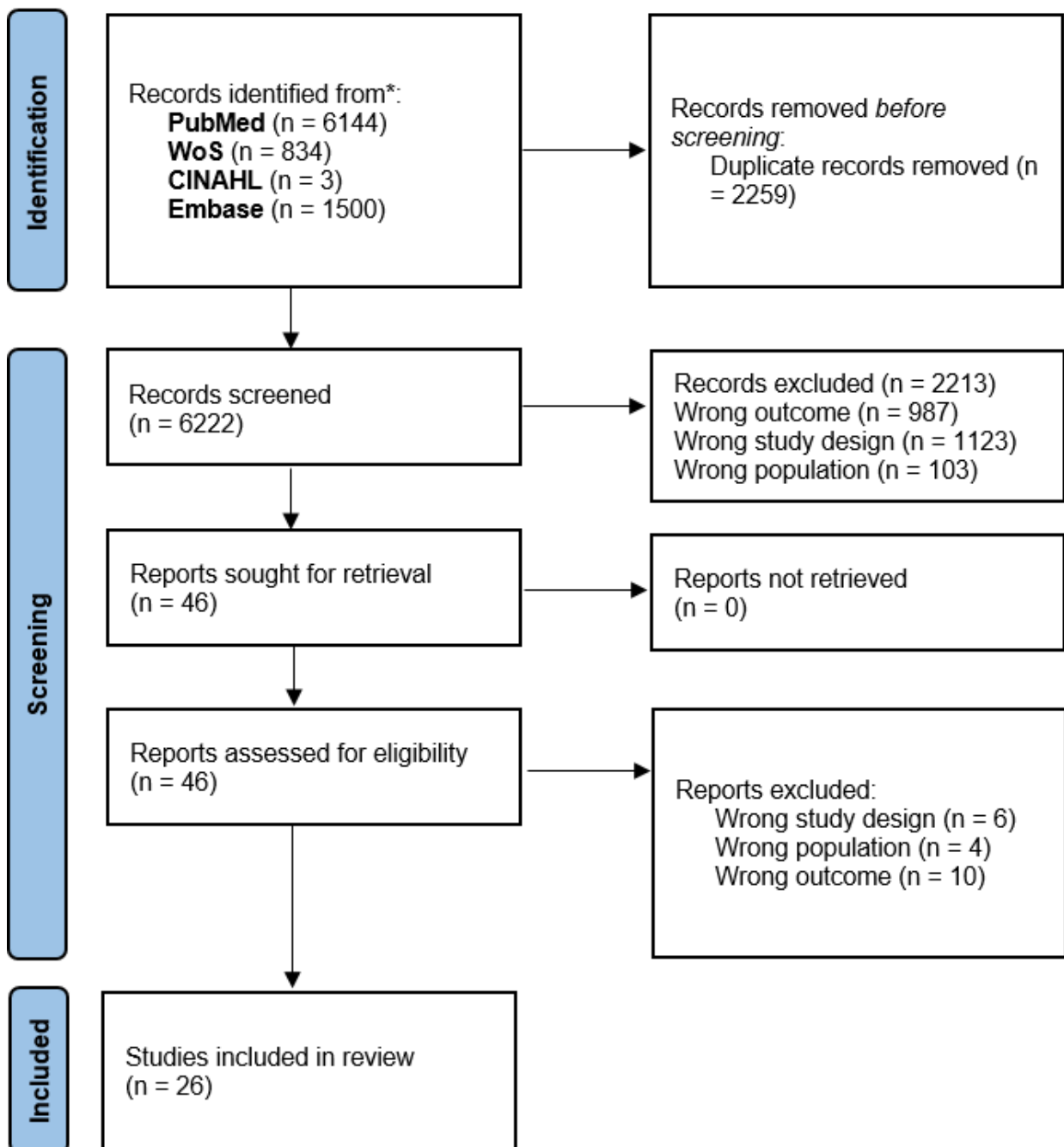
#6: #4 AND #5

WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (exercise OR endurance OR endurances OR exercise* OR training*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Settembre 2021	834
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (exercise OR endurance OR endurances OR exercise* OR training*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Settembre 2021	3
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (exercise OR endurance OR endurances OR exercise* OR training*) AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Settembre 2021	1500

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia degli interventi di esercizio fisico nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT (; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.

PICO 1



	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Donnelly et al. 2011						
Wang et al. 2011						
Bourke(a) et al. 2011 (colon)						
Bourke(b) et al. 2011 (prostate)						
Saarto et al. 2012						
Eakin et al. 2012						
Hayes et al. 2013						
Pinto et al. 2013						
Reis et al. 2013						
Courneya et al. 2013						
Cormie et al. 2014						
Cantareo-Villanueva et al. 2011						
Winters-Stone et al. 2012						
Ergun et al. 2013						
Wenzel et al. 2013						
Buffart et al. 2014						
Steindorf et al. 2014						
Husebo et al. 2014						
Christensen et al. 2014						
Nielsen et al. 2015						
O'Neill et al. 2015						
Naraphong et al. 2015						
Schmidt et al. 2015						
Van Wart et al. 2015						
Cornette et al. 2016						
Vincent et al. 2020						

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

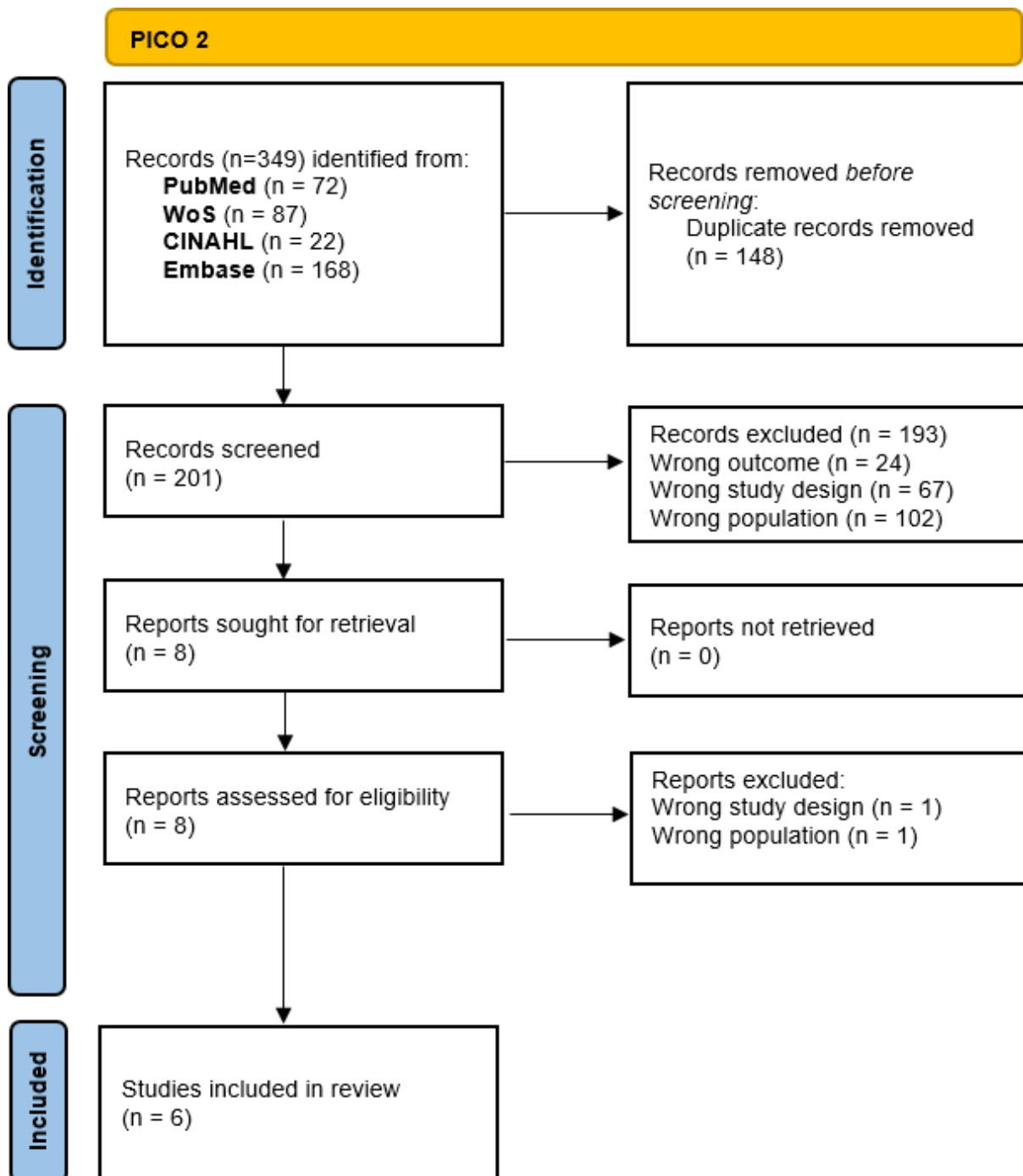
2° Quesito Clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	(((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorigen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("Mindfulness-based cognitive therapy" [MeSH] OR "mindfulness"[tw] OR MBCT [MeSH] OR MBCT[tw])) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Dicembre 2021	72
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (mindfulness) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Settembre 2021	87
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (mindfulness) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Settembre 2021	22
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (mindfulness) AND	Settembre 2021	168

(Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia)
AND ('randomized controlled trial')

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia dell'intervento di mindfulness nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Lengacher et al. 2016						
	Reich et al. 2017						
	Kubo et al. 2019						
	Johns et al. 2016						
	Hoffman et al. 2012						
	Johns et al. 2015						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

High

Some concerns

Low

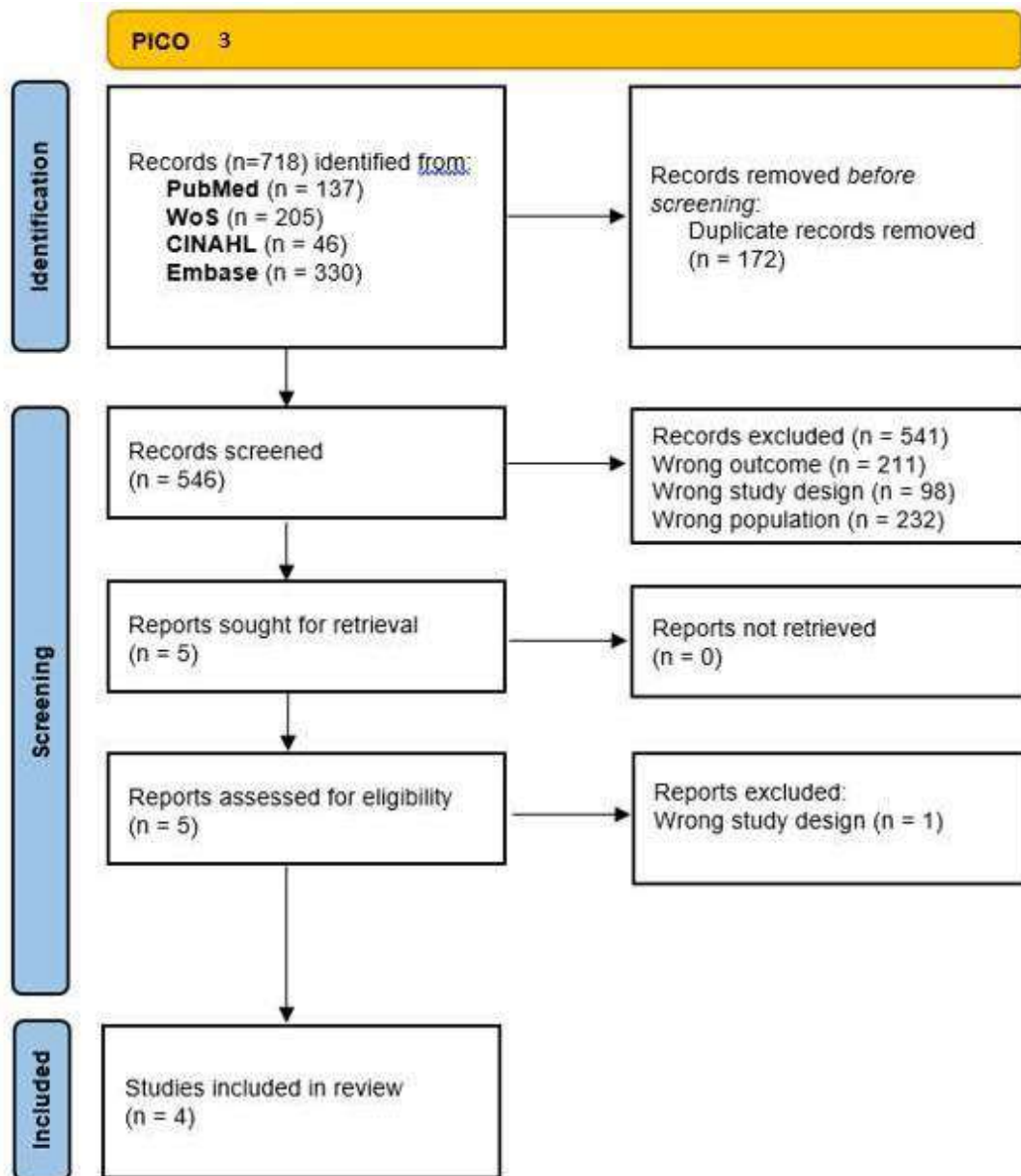
3° Quesito Clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorogen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("cognitive"[tiab] AND behavio*[tiab] AND (therap*[tiab] OR theor*[tiab] OR intervention*[tiab] OR train*[tiab] OR treatment*[tiab] OR psychotherap*[tiab] OR programme*[tiab] OR program*[tiab] OR method*[tiab] OR approach*[tiab])) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Aprile 2022	137
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("cognitive" AND "behavio*" AND therap*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Aprile 2022	205
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("cognitive" AND "behavio*" AND therap*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Aprile 2022	46
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (psychoeducat*) AND	Aprile 2022	330

(Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia)
AND ('randomized controlled trial'))

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia degli interventi CBT nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Poort et al. 2020						
	Abrahams et al. 2017						
	Gielissen et al. 2006						
	Goedendorp et al. 2010						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Some concerns

Low

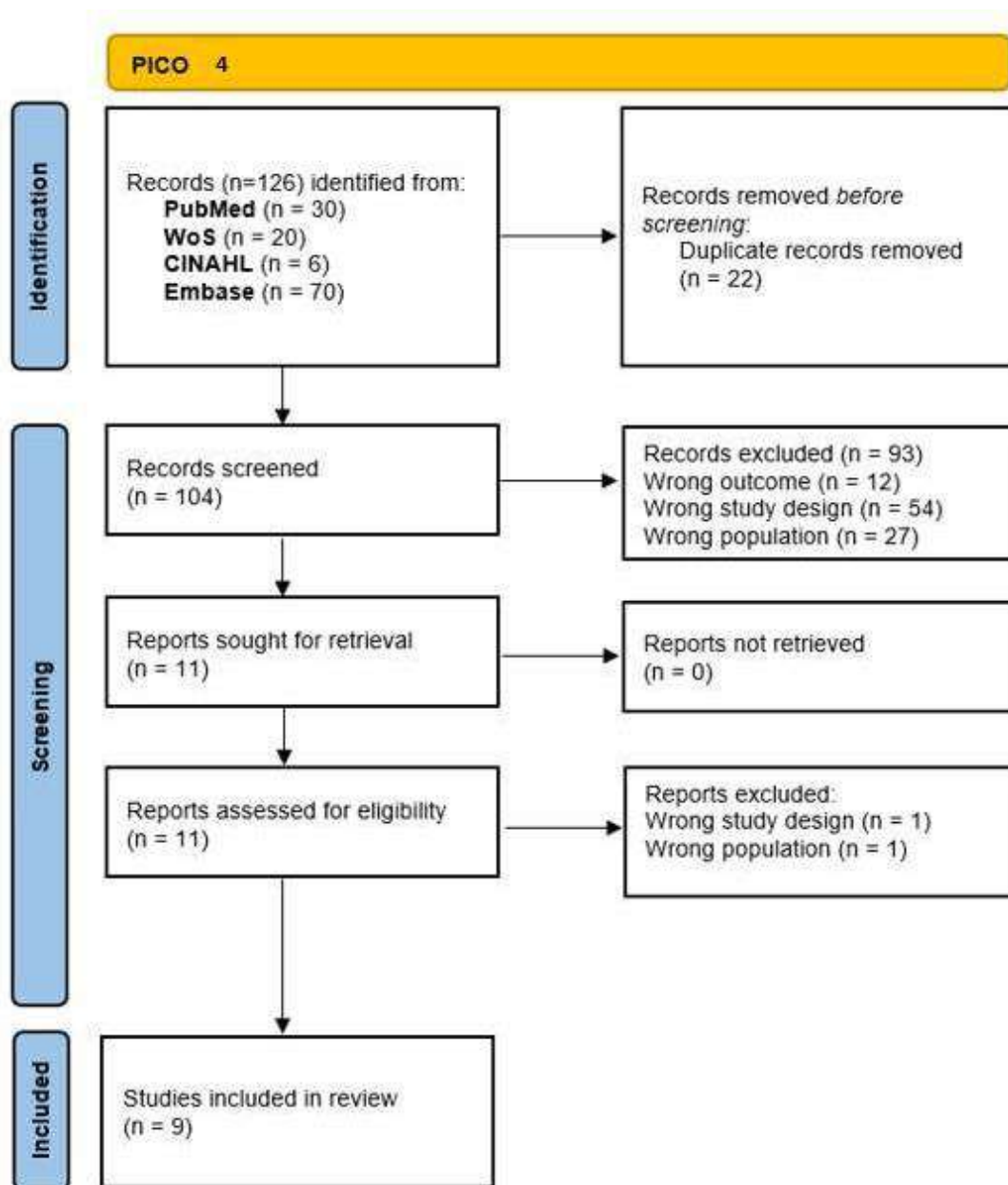
4° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psico-educativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	(((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorigen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("psychoeducational intervention*" [tw] OR "Psychoeducation*" [tw])) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Febbraio 2022	30
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (psychoeducat*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Febbraio 2022	20
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (psychoeducat*) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Febbraio 2022	6
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (psychoeducat*) AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Febbraio 2022	70

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia degli interventi psico-educativi nel migliorare la CRF come outcome primario;

evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



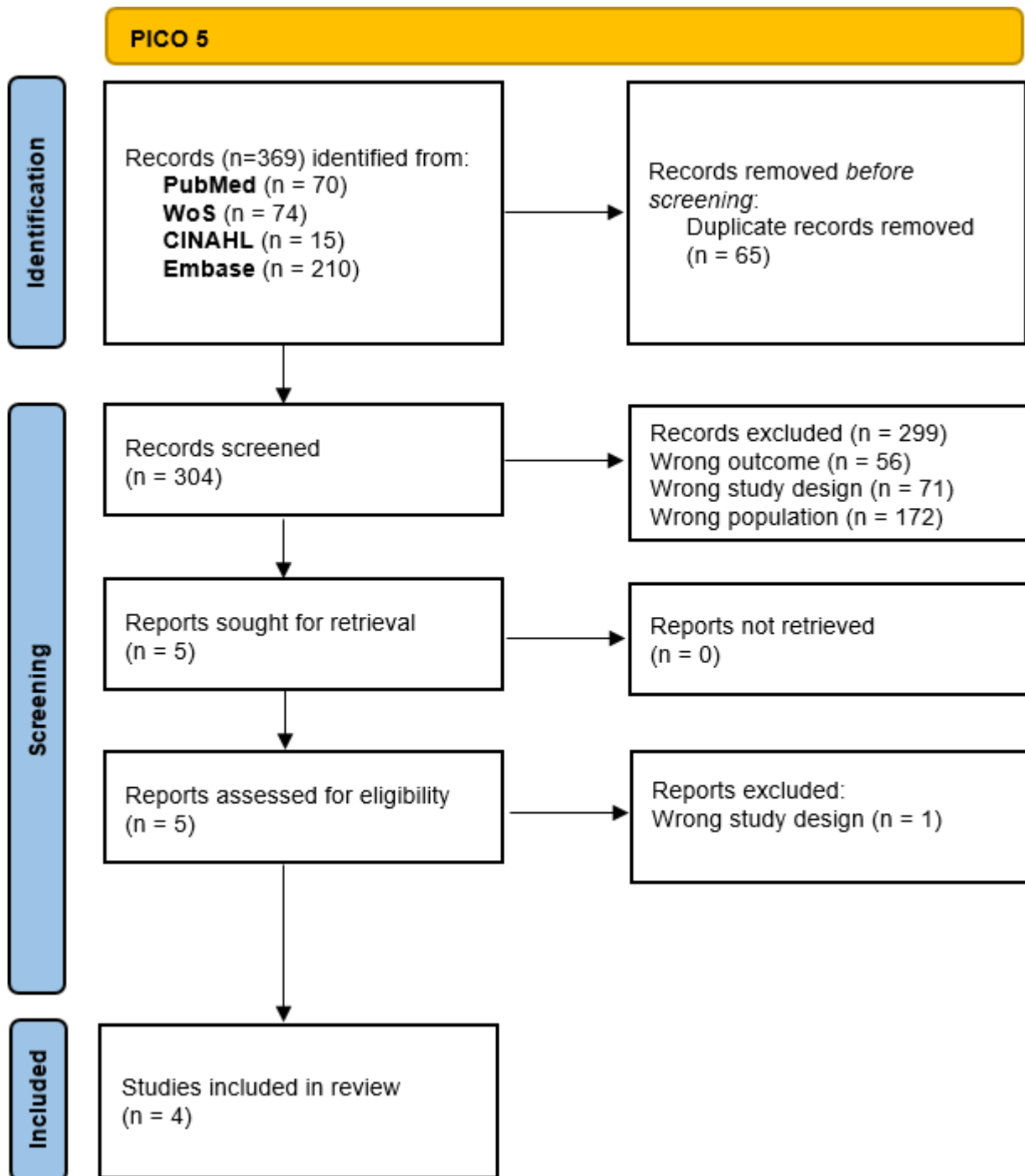
		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Armes et al. 2007						
	Chan et al. 2011						
	Bourmaud et al. 2017						
	Ream et al. 2006						
	Barsevick et al. 2003						
	Ream et al. 2015						
	Yates et al. 2005						
	Reif et al. 2013						
	Dolbeault et al. 2009						
Domains:		D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					
		Judgement					
		High					
		Some concerns					
		Low					

5° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorogen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("Acupuncture"[Mesh] OR acupuncture)) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Maggio 2022	70
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Acupuncture") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Maggio 2022	74
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Acupuncture") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Maggio 2022	15
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (psychoeducat*) AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Maggio 2022	210

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia dell'intervento di agopuntura nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Deng et al. 2013						
	Mao et al. 2014						
	Molassiotis et al. 2007						
	Smith et al. 2013						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

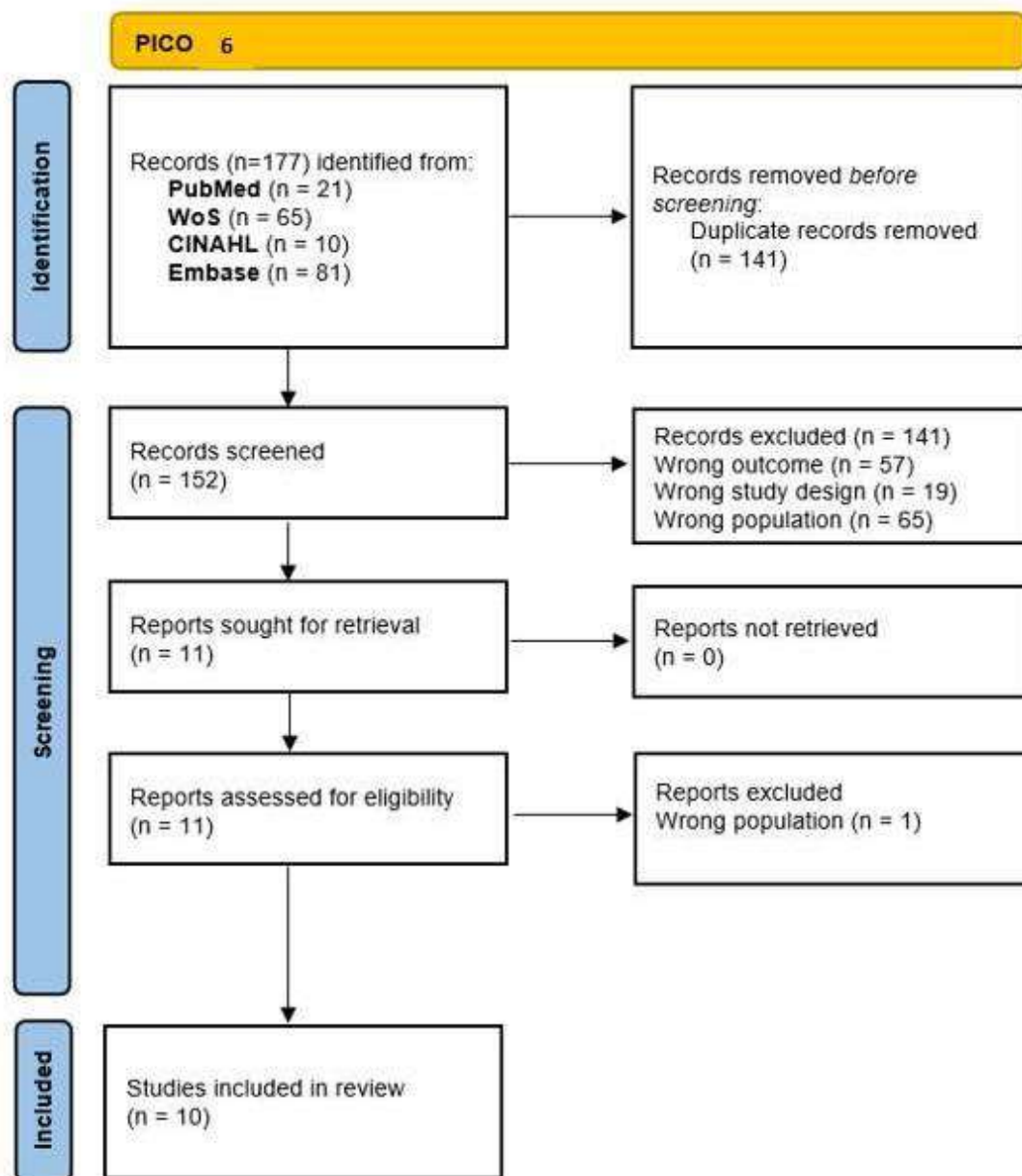
Some concerns
 Low

6° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di Tai Chi/Qigong è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorogen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("Qigong" OR "ta* chi" OR "taichi" OR "tai chi qong")) AND ((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))))	Luglio 2022	21
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Qigong" OR "tai chi") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Luglio 2022	65
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Qigong" OR "tai chi") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Luglio 2022	10
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Qigong" OR "tai chi") AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Luglio 2022	81

Criteria di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia dell'intervento TCQ nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteria di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	+	X	+	+	+	X
	+	X	+	+	+	X
	+	-	+	+	+	-
	-	X	+	+	+	X
	+	+	+	-	+	-
	+	-	+	-	+	-
	+	X	+	+	+	X
	+	-	+	+	+	-
	+	-	+	+	+	-
	+	-	-	-	+	-

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 X High
 - Some concerns
 + Low

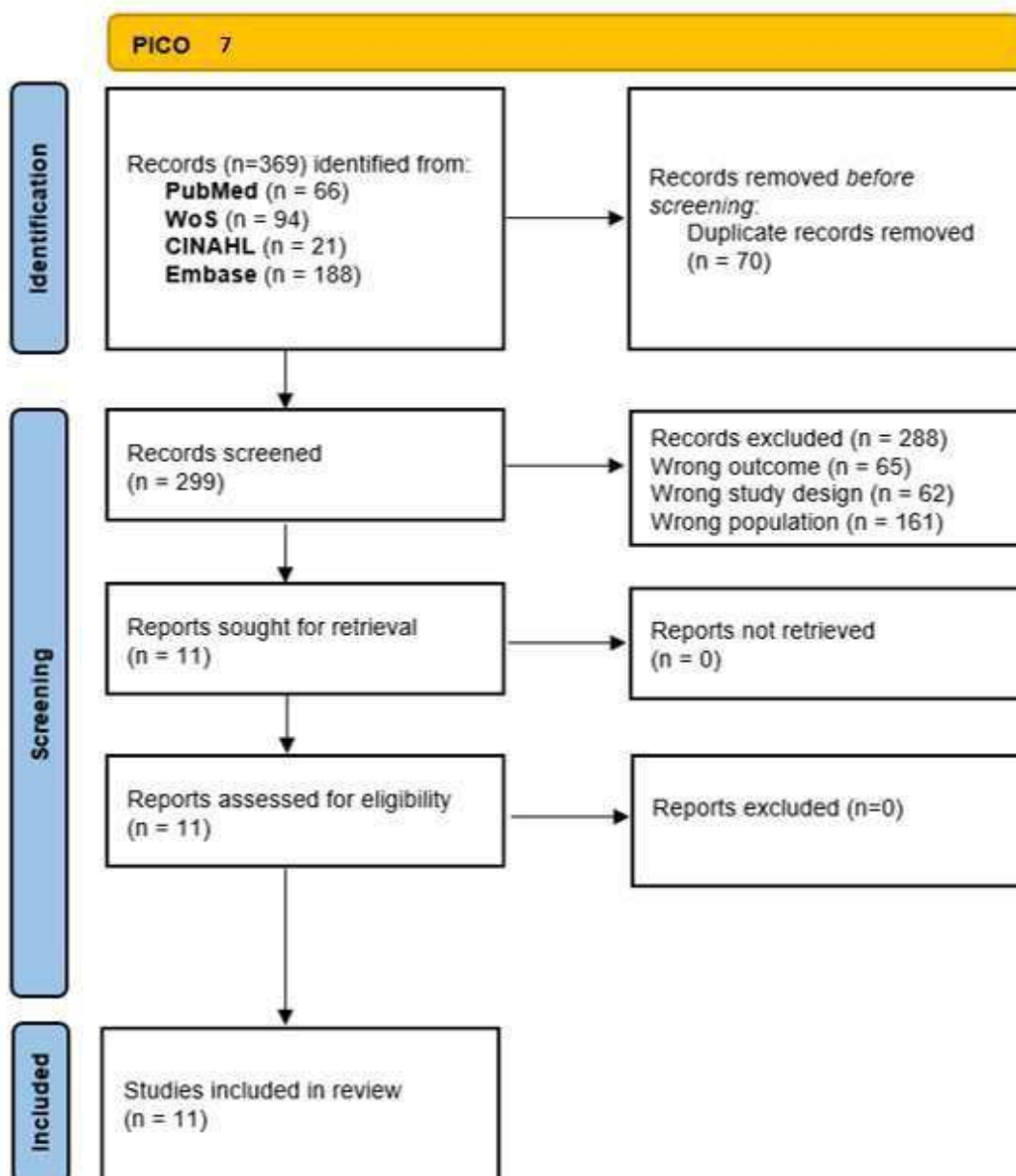
7° Quesito: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	(((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorogen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("yoga"[tw])) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Giugno 2022	66
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("yoga") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Giugno 2022	94
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("yoga") AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Giugno 2022	21
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND (yoga) AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Giugno 2022	188

Criteria di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia dell'intervento di yoga nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze

con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Bower et al. 2012					
	Lotzke et al. 2016					
	Moadel et al. 2007					
	Vadiraja et al. 2017					
	Cramer et al. 2015					
	Chaoul et al. 2018					
	Chandwani et al. 2010					
	Chao-Jung et al. 2014					
	Banasik et al. 2010					
	Kiecolt-Glaser et al. 2014					
	Jong et al. 2018					

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

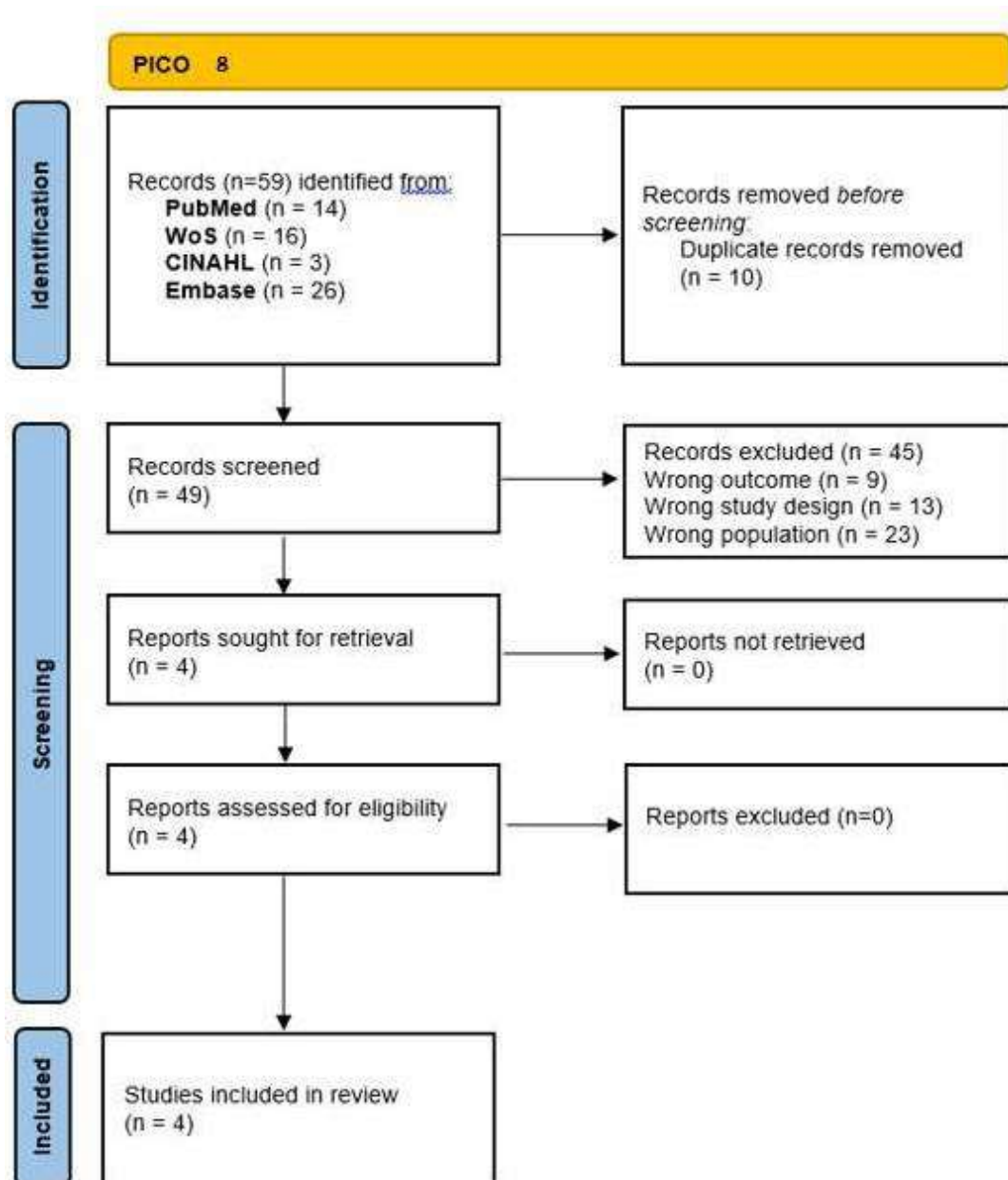
Judgement
 High
 Some concerns
 Low

8° Quesito: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Database	Query	Date of search	Number of papers
PubMed	((("Neoplasms"[Mesh] OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer* OR Carcino* OR Malignan* OR "Malignant Neoplasms" OR "Malignant Neoplasm" OR oncolog* OR oncog* OR Onkologie OR metasta* OR tumor cells OR tumour cells OR tumor cell OR tumour cell OR cancer cells OR cancer cell OR cell growth OR cancer survival OR cancer control OR advanced cancer OR tumorogen* OR tumorigen* OR tumorgen*)) AND ("Therapeutic massag*" OR "Massage therap*")) AND (((("Fatigue"[Mesh] OR "Cancer-related fatigue" OR (acute AND fatigue) OR (chronic AND fatigue) OR (syndrome AND fatigue) OR (syndromes AND fatigue) OR (disorders AND fatigue) OR (disorder AND fatigue) OR (condition AND fatigue) OR asthenia OR lassitude OR (mild AND fatigue) OR (severe AND fatigue) OR (physical AND fatigue) OR (mental AND fatigue) OR tiredness OR "lack of energy" OR weakness OR weariness OR exhaustion OR lethargy OR "muscular disorder" OR neurasthenia OR "muscular weakness")))) AND ((randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])))	Luglio 2022	14
WoS	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Therapeutic massag*" OR "Massage therap*")) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Luglio 2022	16
CINAHL	ALL=((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Therapeutic massag*" OR "Massage therap*")) AND (Fatigue OR "Cancer-related fatigue" OR asthenia) AND ("randomized controlled trial"))	Luglio 2022	3
Embase	((Neoplasms OR Neoplas* OR Tumor* OR Tumour* OR Cancer*) AND ("Therapeutic massag*" OR "Massage therap*")) AND (Fatigue OR 'Cancer-related fatigue' OR asthenia) AND ('randomized controlled trial'))	Luglio 2022	26

Criteri di inclusione: pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con cancro; articoli scientifici focalizzati sull'efficacia dell'intervento di massaggio terapeutico nel migliorare la CRF come outcome primario; evidenze con qualsiasi tipologia di disegno di studio RCT; articoli pubblicati in lingua inglese e/o in italiano.

Criteri di esclusione: studi senza abstract o disponibilità di full-text; non sono stati impostati limiti temporali.



		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Ozdelikata et al. 2017						
	Nourmohommadi et al. 2018						
	Wyatt et al. 2017						
	Kinkead et al. 2018						
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement  High  Some concerns  Low

5.3 DALL'EVIDENZA ALLE RACCOMANDAZIONI: GRADE Evidence-to- Decision (EtD) framework

5.3.1 EtD Framework 1° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatti, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea (1). Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica (2,3). A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici (4,5). Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia dell'esercizio fisico (aerobico, esercizi di resistenza, programmi di esercizi misti) nel ridurre i livelli di CRF.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano pienamente nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario (grado di accordo pari al 100%).

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Piccolo)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certoza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico o non)	Differenza tra rischi con gli interventi di attività fisica
Fatigue Cancro-correlata (CRF) valutata con: NRS, BFI, MFI, QLQ-FA12, FACIT-F, FACT-F, ESAS, PFS, POMS, BFS, MFSI-SF, PFS, FSI, FSI-16, FSMC, EORTC QLQ-C30, CFS-D, VAS, FACT-B, SCFS-g; PFS-R; FAQ follow up: intervallo 5 mesi a 12 mesi	3122 (26 RCT)	 Bassa ^{100%}	-0.16 [-0.24;-0.09]	-	SMD 0.16 SD inferiore (0.24 inferiore a 0.29 inferiore)

Il processo di selezione (vedi paragrafo 5.2) ha portato all'identificazione di 26 RCT. I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (6–29) o post trattamento (13,17,22,23,30–34) traggono beneficio dall'erogazione di interventi di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza, con riduzione complessiva della fatigue ($SMD_{overall} = -0.16 [-0.24;-0.09]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano per popolazione e modalità di strutturazione ed erogazione dell'intervento, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. Tuttavia, in quanto la CRF ha delle caratteristiche costanti tra gli individui nella popolazione (per manifestazione clinica e distribuzione epidemiologica del fenomeno), ipotizzando medesimi effetti degli interventi sull'outcome e per evitare la sottostima dell'errore statistico che può essere data dalle analisi ad effetti random, sono stati utilizzati modelli ad effetti fissi con uno stimatore che ipotizza una struttura della varianza basata sulla quasi verosimiglianza (IVhet), quindi in grado di gestire la stima degli effetti sotto l'ipotesi dei modelli a effetti fissi, indipendentemente dalle condizioni di eterogeneità (35). La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande (36). In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi ($n=32$: 4 studi dei 36 studi inclusi nella revisione sono stati esclusi dal modello in seguito a sensitivity analysis) risulta essere di un EFFETTO PICCOLO (Allegato_6.3, **Figura 1**) e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.3, **Figura 2**).

Analisi per sottogruppi

L'eterogeneità moderata tra gli studi inclusi ($I^2=45.41\%$) e la presenza di diverse popolazioni di malati ha guidato l'ErT ad effettuare delle analisi per sotto-gruppi rispetto: alla tipologia di tumore e modalità/caratteristiche di erogazione dell'intervento. Inoltre, nella tabella a seguire è riportata una sintesi descrittiva delle caratteristiche dell'intervento per ciascun studio incluso (Tabella 1).

Tabella 1. Descrizione degli interventi di esercizio fisico

Donnelly et al. 2011	Intervento: di cambiamento comportamentale ed intervento di esercizio fisico di moderata intensità (30 min) per 12 settimane. L'intervento di esercizio fisico veniva svolto a domicilio (tali esercizi includevano camminata ed esercizi di rafforzamento/strengthening), con previa consultazione iniziale face-to-face con un fisioterapista. Gruppo di confronto: "contact control group"	Popolazione: K uro-genitali
Wang et al. 2011	Intervento: walking-programme di sei settimane a domicilio di intensità bassa-moderata, della durata di per 30 min a sessione. Gruppo di confronto: usual care	Popolazione: K mammella, donne stage II
Bourke(a) et al. 2011 (colon)	Intervento ("lifestyle intervention"): programma di 12 settimane che comprende esercizi aerobici in modalità di supervisione da un esperto, e di resistenza, con l'aggiunta di correzioni sugli stili di vita alimentari/consigli nutrizionali. Per le prime sei settimane dell'intervento, i partecipanti hanno frequentato due gruppi supervisionati di esercizio fisico aerobico per 30 min. I partecipanti sono stati invogliati ad effettuare a domicilio la stessa tipologia di esercizi aerobici una volta a settimana per l'intera durata dello studio. Inoltre, sono stati forniti consigli nutrizionali (e.g., riduzione di grassi saturi, di carboidrati raffinati e aumento dell'assunzione di fibre alimentari). Gruppo di confronto: usual care	Popolazione: K colon-retto, pazienti survivors
Bourke(b) et al. 2011 (prostata)	Intervento ("lifestyle intervention"): programma di 12 settimane che comprende esercizi aerobici e di resistenza, con l'aggiunta di correzioni sugli stili di vita alimentari/consigli nutrizionali (e.g., riduzione di grassi saturi, di carboidrati raffinati e aumento dell'assunzione di fibre alimentari). Ciascuna sessione di esercizio fisico durava 30 min (con intensità pari al 55/85%) e due/quattro set di esercizi di resistenza (quali: resistenza al peso corporeo e pesi liberi). L'intervento nutrizionale veniva erogato in piccoli gruppi dalla durata di 15-20 min. Gruppo di confronto: usual care	Popolazione: K prostata in stadio avanzato in trattamento.
Saarto et al. 2012	Intervento: di 12 settimane. L'intervento preveda lo svolgimento di esercizio fisico sia a casa (home training exercise, almeno due volte a settimana) che in modalità di supervisione una volta a settimana in gruppi da 5-15 persone con un fisioterapista esperto. Ciascuna sessione di	Popolazione: K mammella, pazienti survivors

	gruppo durava 60 min con 10-15 di esercizi di defaticamento. Gruppo di confronto: usual care	
Eakin et al. 2012	Intervento: consulto telefonico per esercizio fisico a domicilio. L'intervento prevedeva nell'arco di otto mesi: 16 chiamate di rinforzo, della durata di 15-30 min, fornite dal fisioterapista. L'intervento prevedeva lo svolgimento di esercizio fisico (esercizi anaerobici) almeno quattro volte a settimana (per 45 min) e di resistenza, almeno due volte a settimana. Gruppo di confronto: usual care.	Popolazione: K mammella, stage I-III post-intervento.
Hayes et al. 2013	Intervento: esercizio fisico face-to-face (FtF) e/o contatto telefonico (Tel). Entrambi i gruppi FtF e Tel sono stati inclusi in un intervento di esercizio di 8 mesi. L'intervento prevedeva 16 sessioni programmate (di persona o via telefono) con un fisioterapista, iniziando settimanalmente e arrivando al contatto mensile dopo 4 mesi. L'intervento FtF consiste sia nell'allenamento aerobico che in quello della forza. Gruppo di confronto: usual care.	Popolazione: K mammella, stage 0-III in trattamento.
Pinto et al. 2013	Intervento: consulto telefonico per esercizio fisico a domicilio (di moderata intensità) della durata di tre mesi (telephone counseling). Pertanto, sono stati forniti strumenti quali: diario e contapassi. Per le prime settimane i partecipanti nel gruppo sperimentale sono stati incoraggiati a svolgere almeno 10 min di esercizio per almeno due giorni a settimana, aumentano gradualmente nel corso dell'intervento (30 min/die per almeno 5 giorni alla settimana). Gruppo di confronto: usual care.	Popolazione: K colon-retto, pazienti survivors
Reis et al. 2013	Intervento: Programma di esercizio Nia non tradizionale della durata di 12 settimane praticato al domicilio [Tai Chi, Tae Kwon Do, Aikido, jazz danza, danza moderna, danza Duncan, yoga, Moshe Feldenkrais, Alexander Technique]. Durata e modalità dell'intervento: Nia di 20-60 minuti tre volte alla settimana per 12 settimane, con compilazione di un diario. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K mammella
Courneya et al. 2013	Intervento: Programma di 50 a 60 minuti di esercizio aerobico o una dose combinata da 50 a 60 minuti di esercizio aerobico ed esercizio di resistenza. Durata e modalità dell'intervento: Esercizio supervisionato tre volte alla settimana, concomitante a somministrazione di chemioterapico. Gruppo di confronto: Standard di 25-30 minuti di esercizio aerobico	Popolazione: K prostata
Cormie et al. 2014	Intervento: Programma di esercizi supervisionati di 3 mesi in soggetti maschi sottoposti a terapia di deprivazione androgenica (ADT). Durata e modalità dell'intervento: Sessioni di esercizi aerobici e di resistenza su base bisettimanale entro 10 giorni dalla loro prima iniezione di ADT. Le sessioni sono state condotte in piccoli gruppi di	Popolazione: K prostata, K mammella e altri tumori solidi

	8-10 partecipanti supervisionati da trainer accreditati. Durata dell'intervento ≈60 minuti. Gruppo di confronto: Usual care	
Cantareo-Villanueva et al. 2011	Intervento: programma CUIDATE con esercizi aerobici supervisionati, tre volte a settimana per 90 min ciascuna sessione. Durata totale del programma pari a 8 settimane. Gruppo di confronto: usual care.	Popolazione: K mammella, stage I-III post-trattamento.
Winter-Stone et al. 2012	Intervento: programma POWIR che prevede esercizi di resistenza tre volte alla settimana per un anno. ue lezioni supervisionate (1 ora) e una sessione a domicilio alla settimana. Gruppo di confronto: ha eseguito esercizi di stretching e rilassamento.	Popolazione: K mammella, post-trattamento.
Ergun et al. 2013	Intervento: esercizio aerobico e di resistenza supervisionato (gruppo 1) per 12 settimane [45 min di terapia fisica + 30 di camminata]. Esercizio fisico a domicilio per 30 min di camminata al giorno per tre volte alla settimana (Gruppo 2). Gruppo di confronto: usual care	Popolazione: K mammella, post-trattamento.
Wenzel et al. 2013	Intervento: Sessioni di cammino a domicilio durante trattamento con chemioterapico. Durata e modalità dell'intervento: Camminata veloce da 20 a 30 minuti con un riscaldamento di 5 minuti (e un periodo di defaticamento di analoga durata) per 5 giorni a settimana. Il personale addetto ha consegnato inoltre booklet, libri, video educazionali e istituito gruppi di confronto ed educazione da frequentarsi due volte alla settimana. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K prostata, K mammella e altri tumori solidi
Buffart et al. 2014	Intervento: Programma di esercizi supervisionati in soggetti maschi sottoposti a terapia di deprivazione androgenica (ADT). Durata e modalità dell'intervento: Esercizi aerobici e di resistenza in un programma di 12 settimane con somministrazione di questionari Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K prostata
Steindorf et al. 2014	Intervento: Programma di allenamento di resistenza di 12 settimane specificamente per disegnato per il contrasto alla fatigue. Durata e modalità dell'intervento: Esercizi di resistenza a cadenza bisettimanale. Gruppo di confronto: Programma incentrato sul rilassamento e di analoga durata (12 settimane)	Popolazione: K mammella
Husebo et al. 2014	Intervento: L'intervento consisteva in un programma di esercizi a domicilio di resistenza (3 volte a settimana) e allenamento aerobico (30 minuti di camminata veloce) con intensità almeno moderata e telefonate motivazionali ogni due settimane Gruppo di confronto: usual-care	Popolazione: K mammella, in trattamento.
Christensen et al. 2014	Intervento: Programma di allenamento di resistenza. Durata e modalità dell'intervento: Allenamento di nove settimane erogato in ospedale (supervisionato) e con cadenza di tre volte alla settimana; gli esercizi constavano	Popolazione: K testicolo

	in pressa per gambe, estensione del ginocchio, pressa per pettorali e pull down laterale con attrezzatura fissa. Gruppo di confronto: Usual care	
Nielsen et al. 2015	Intervento: Programma di allenamento per la forza (esercizi anaerobici) basato su nove esercizi (mezzo squat alla macchina Smith, pressa per le gambe, sollevamento dei polpacci in piedi alla macchina Smith, flessione del ginocchio, estensione del ginocchio, pressa per il petto, rematore seduto, pressa per la spalla da seduto e arricciatura dei bicipiti). Tre sessioni a settimana per 16 settimane. Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K prostata con malattia localmente avanzata e post trattamento (minimo un mese) deprivazione androgenica combinata con radioterapia.
O'Neill et al. 2015	Intervento: Camminata a passo sostenuto per almeno 30 minuti al giorno e 5 volte a settimana in aggiunta a qualsiasi sport praticato di routine (intervento verificato con pedometro). Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K prostata con malattia localmente avanzata in deprivazione androgenica.
Naraphong et al. 2015	Intervento: programma di esercizi aerobici personalizzati: ai partecipanti è stato chiesto di scegliere attività che prevedessero il camminare da soli e che richiedessero livelli di intensità da bassa a moderata (<3-6 MET) da eseguire ogni giorno per almeno 20 minuti per sessione (o almeno due sessioni da 10 minuti per raggiungere un massimo di 20-30 min). Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K mammella stadio I-IIIa postoperatorio in donne thailandesi programmate per ricevere un minimo di quattro cicli di chemioterapia.
Schmidt et al. 2015	Intervento: 8 diversi esercizi di resistenza progressiva basati sulla macchina (tre serie, 8-12 ripetizioni al 60-80% di una ripetizione massima) senza alcun esercizio aerobico specifico. Gruppo di confronto: tecniche di rilassamento muscolare progressivo secondo Jacobson senza alcun esercizio aerobico o di rafforzamento muscolare.	Popolazione: K mammario primario dopo mastectomia parziale o mastectomia, donne in programma per chemioterapia adiuvante
Van Waart et al. 2015	Intervento: programma di attività fisica domiciliare, a bassa intensità, individualizzato e autogestito (combinazione esercizi aerobici e anaerobici) per 5 giorni a settimana e 30 minuti a sessione. Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K mammella e K colon in chemioterapia adiuvante
Cornette et al. 2016	Intervento: Programma personalizzato di attività fisica aerobica senza esercizi di resistenza. Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K mammella in chemioterapia neoadiuvante

Vincent et al. 2020	Intervento: programma di un totale di 27 o 54 sessioni di resistenza e attività aerobica su cicloergometro a domicilio. Gruppo di confronto: Usual care.	Popolazione: K mammario in stadio iniziale (pazienti trattate con chemioterapia adiuvante o neoadiuvante seguita da radioterapia).
---------------------	---	--

Tipologia di tumore

Sono stati identificati tre principali sotto-gruppi di popolazione con carcinoma mammario (N=23 studi), della prostata (N=6 studi) e del colon-retto (N=2 studi); solo in una minoranza degli studi è stata identificata una casistica mista di tumori solidi (19) e di carcinoma ovarico (17) (Allegato 6.3, **Figura 3**).

La stima degli effetti risulta essere significativa e a favore dell'intervento di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza nel sotto-gruppo della popolazione con carcinoma mammario ($SMD_{\text{breast-subgroup}} = -0.15 [-0.23; -0.07]$; EFFETTO PICCOLO; $I^2=46\%$) del colon-retto ($SMD_{\text{colon-subgroup}} = -0.98 [-1.49; -0.47]$; EFFETTO GRANDE; $I^2=0\%$) e della prostata ($SMD_{\text{prostate-subgroup}} = -0.30 [-0.54; -0.06]$; EFFETTO MODERATO; $I^2=0\%$). Infine l'eterogeneità complessiva per l'analisi dei sotto-gruppi di popolazione risulta essere MODERATA ($I^2=45.41\%$) e il publication bias trascurabile (Allegato 6.3, **Figura 4**).

Caratteristiche dell'intervento (esercizio fisico)

Tempi di erogazione dell'intervento

Considerando la CRF come un sintomo di lunga durata, sono stati stimati gli effetti in tre diversi periodi di rilevazione: a tre mesi, a sei mesi e a 12 mesi dopo l'erogazione dell'intervento (esercizio fisico aerobico e/o di resistenza). Tali range temporali sono stati definiti sulla base del raggruppamento omogeneo delle stime temporali a lungo termine disponibili/riportate dagli studi inclusi (Allegato 6.3, **Figura 5**).

Come riportato nei forest-plot a seguire, la stima degli effetti risulta essere significativa e a favore dell'intervento di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza nel ridurre la CRF a tre mesi ($SMD_{\text{overall}} = -0.37 [-0.52; -0.22]$; EFFETTO MODERATO; $I^2=37\%$) e a sei mesi ($SMD_{\text{overall}} = -0.39 [-0.66; -0.11]$; EFFETTO MODERATO $I^2=77\%$). A dodici mesi dal trattamento, non emerge una differenza significativa tra

l'erogazione di interventi di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza e il gruppo di controllo nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = 0.06 [-0.15-0.04]$; EFFETTO PICCOLO; $I^2=26\%$).

Modalità di erogazione dell'intervento

Sono state identificate tre principali modalità di erogazione dell'intervento: esercizi aerobici (N=18); esercizi di resistenza (N=6); esercizi aerobici in combinazione con esercizi di resistenza (N=7) (Allegato 6.3, **Figura 6**). Solo per la modalità di intervento con esercizi aerobici ($SMD_{overall} = -0.17 [-0.26-0.09]$; EFFETTO PICCOLO; $I^2=63\%$) e la combinazione di quest'ultimi con gli esercizi di resistenza ($SMD_{overall} = -0.24 [-0.48-0.00]$; EFFETTO PICCOLO; $I^2=0\%$) sono risultati essere significativi. Infine, l'eterogeneità complessiva per l'analisi dei sotto-gruppi per modalità di erogazione dell'intervento risulta essere MODERATA ($I^2=45.41\%$).

A seguito di diversi dati mancanti e di una ridotta descrizione degli studi inclusi circa la modalità/caratteristiche dell'intervento, non è stato possibile condurre ulteriori analisi per quanto riguarda l'intensità, la durata e la frequenza degli esercizi fisici. Tuttavia, si riporta a seguire una descrizione complessiva delle caratteristiche comuni agli interventi di esercizio fisico entro cui la presente raccomandazione è da intendersi. La maggior parte degli interventi di esercizio fisico aerobico e di resistenza sono stati progettati seguendo le linee guida dell'America Collage of Sports Medicine e dell'Activity Guidelines for Americans. Gli interventi di esercizio fisico aerobico (quali ad esempio: esercizi di riscaldamento, raffreddamento, allenamento aerobico/jogging e della forza muscolare) di bassa intensità prevedevano una frequenza da due/quattro volte alla settimana con una durata per sessione compresa tra i 20 ai 30 minuti. Gli esercizi aerobici di intensità moderata-alta e/o in combinazione con gli esercizi di resistenza prevedevano una frequenza giornaliera o massima di tre volte alla settimana con una durata compresa tra i 40 ai 60 minuti per sessione. Per quanto riguarda gli esercizi di resistenza (quali ad esempio: estensione della gamba, pressa per il torace e delle gambe, estensione del tricipite, curl gambe e bicipiti, stretching) prevedevano da uno/quattro set di esercizi di resistenza a settimana, con ripetizioni da un minimo di 1 a 20 esercizi di resistenza per set, con una durata massima di 40 minuti per sessione. La maggior parte degli interventi richiedeva anche un'attività supplementare di esercizio aerobico a scelta del paziente, per un tempo stimato di massimo 150 minuti a settimana. Infine, l'intensità degli interventi di esercizio fisico è stata calibrata in funzione della risposta cardio-polmonare di ogni singolo paziente (test da sforzo cardiopolmonare, CPET).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nell'allegato 6.3 sono disponibili due forest plot (**Figura 7; Figura 8**) rispettivamente per tipologia di strumenti utilizzati per la misurazione della CRF. La figura 7 è indicativa degli strumenti di misurazione Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue subscale (FACIT-F) e Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue (FACT-F), per cui valori più alti sono indicativi di un migliore stato di salute/ridotta percezione della CRF. Invece, la figura 8 è indicativa di tutti gli altri strumenti di misurazione identificati (PFS; SCF; BFI; EORTC-Q30; FAQ; FSS; MFI) valori più alti sono indicativi di un peggiore stato di salute/aumentata percezione della CRF.

Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano pienamente nel definire come PICCOLO l'effetto che gli esercizi di attività fisica hanno del ridurre la CRF (grado di accordo pari al 100%).

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Irrilevante)

Gli studi inclusi (N=23) hanno evidenziato nel complesso come gli interventi di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza risultano essere efficaci e sicuri nel migliorare la CRF; in altre parole, non si evince un peggioramento della CRF nei pazienti che praticano interventi di attività fisica. Solo alcuni studi hanno segnalato l'insorgenza di eventi avversi minimi nel gruppo di intervento sottoposto ad esercizio fisico, ad esempio: mialgia, artralgia, tendinite, sincope, nausea e/o vomito (10,20,30,37). Tuttavia, gli stessi autori sottolineano la non generalizzazione di questi effetti indesiderati in quanto verificatosi in una casistica ridotta del gruppo di intervento e in soggetti che presentavano patologie croniche pre-esistenti. Pertanto, gli effetti indesiderabili sono stati giudicati come irrilevanti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano pienamente nel definire come IRRILEVANTI gli effetti indesiderati correlati all'attività fisica (grado di accordo pari al 100%).

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come BASSA, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le motivazioni principali.

Nonostante in tutti gli studi inclusi sia stata garantita un'allocazione randomizzata in singolo e/o doppio cieco alla valutazione di baseline (*allocation bias*), nella maggior parte dei casi, non è stata poi possibile garantire una cecità (da parte sia dei pazienti che dei professionisti che erogavano l'intervento) rispetto alla tipologia di intervento previsto per ciascun braccio di studio (*performance bias*). Inoltre, vi è un alto rischio di distorsione dell'esito essendo la fatigue un esito self-report/soggettivo (*detection bias*). Tutti gli studi hanno effettuato follow-up, ma considerando tempi diversi (3-4 mesi, 6 mesi e 12 mesi) e in circa un terzo degli studi sono state riportate delle mancate rilevazioni dell'outcome (*attrition bias*). L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=56.79$, $p=0.00$, $I^2=45\%$) in questa revisione (*inconsistency*) consente una limitata riproducibilità nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze. Tale mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore, e differenze metodologiche, quest'ultime relative alle diverse modalità di erogazione e tipologia di intervento (esempio, 30 minuti di esercizi aerobici a bassa intensità versus 60 minuti). Inoltre, la mancata generalizzazione (*indirectness*) è determinata da un'eterogenea concettualizzazione (e misurazione sottostante a concettualizzazioni diverse) della fatigue tra gli studi inclusi.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I plausibili fattori confondenti residui potrebbero ridurre l'effetto dimostrato. Tra questi i principali sono: (a) tempo di inizio del programma di esercizio fisico in corso di trattamento attivo versus post-trattamento, trattamenti medici e/o multimodali diversi; (b) modalità di educazione al programma differenti (a domicilio, in ospedale, da remoto); (c) setting dell'intervento (a casa, in palestra, all'aperto, o in ospedale). Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework ($n=10$ rispondenti su 12), concordano nel definire come BASSA la qualità delle prove degli studi inclusi (grado di accordo pari al 90%).

VALORI (Giudizi = Probabile importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica dell'attività fisica per prevenire la CRF, ma anche l'alta percezione dei professionisti sanitari della cosiddetta variabilità gestionale (unwarranted clinical variation). Si evince una probabile importante incertezza rispetto al valore attribuito all'esito principale. Inoltre, dagli studi si evince come la percezione di sé e alcuni domini di qualità di vita, migliorano nel gruppo dell'intervento (esercizio fisico). Non è chiaro se il miglioramento della qualità di vita sia secondaria alla riduzione della CRF o se per azione diretta dell'esercizio fisico.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Una recente indagine condotta nel contesto italiano (38) ha rilevato come circa il 50% degli infermieri italiani di area oncologica dichiarò un'alta variabilità e disuguaglianza nella gestione dei sintomi oncologici; tra questi, la CRF viene indicata il sintomo con valori più alti di variabilità (82,7%) e disuguaglianza gestionale (72%) corroborando il giudizio di probabile incertezza inerente all'esito principale quel quesito. La standardizzazione in "clinical pathway" di programmi di esercizio fisico potrebbe ridurre tali variabilità gestionali. Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire di **PROBABILE IMPORTANTE INCERTEZZA O VARIABILITÀ** il valore attribuito alla CRF (grado di accordo pari al 100%).

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono prevalenti rispetto a quelli negativi e a favore dell'intervento di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sotto-gruppo effettuate (tipologia di tumore, tempi e modalità di erogazione dell'intervento).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire come il miglioramento della CRF sia **PROBABILMENTE A FAVORE DELL'INTERVENTO** di esercizio fisico (grado di accordo pari al 100%).

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli l'attività fisica non sono dettagliati o noti (sia in termini di personale che di tipo organizzativo). L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi erano stati coperti dai progetti di ricerca, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi sull'attività fisica intesa come pratica erogata in modo standard perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella maggior parte dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi, sono: “exercise specialist” (13,22); “exercise physiologist” (7,14,16,20); “experienced therapists” (11); “oncology nurses”(12,26). Sebbene sia ipotizzabile che i professionisti coinvolti nella pianificazione ed erogazione di questa tipologia di interventi possano provenire da multiple categorie di professionisti sanitari, andrebbe tuttavia posta la corretta attenzione alla definizione di un framework di competenza che tali professionisti devono avere. Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire come sia **VARIABILE** le risorse necessarie per implementare interventi di esercizio fisico (grado di accordo pari al 100%), sottolineando anche come i contesti organizzativi debbano recepire (attraverso lo sviluppo di protocolli clinici ad hoc) e consentire l'implementazione degli interventi di esercizio fisico.

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Probabilmente aumentato/a)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate.

Risulta complesso valutare se l'attività fisica abbia o meno un impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro e prendendo in considerazione l'effetto seppur piccolo dell'esercizio fisico nel mitigare questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Infatti, nello scenario in cui l'esercizio fisico, seppur efficace non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento fisico e psicosociale. Per sua natura, l'attività fisica è un intervento attuabile in tutti i contesti, a supporto di ciò l'importante numero di studi inclusi con regimi di esercizio svolti a domicilio.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire come l'esercizio fisico sia probabilmente un intervento che consente a tutti i pazienti il raggiungimento di adeguati esiti di salute (ossia ridotta CRF) (grado di accordo pari al 90% solo un panellista non ha espresso il suo parere).

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza all'esercizio fisico nel gruppo di intervento è risultata essere, nel complesso, moderata-alta (tra il 50-90%), con una percezione positiva da parte dei pazienti (9,13,14,16,17,27). Tuttavia, gli interventi che prevedono una tipologia di esercizio fisico di intensità moderata-alta e di lunga durata possono rappresentare una sfida nel contesto della pratica clinica reale a seguito del maggior numero di risorse necessarie a promuovere una maggiore aderenza terapeutica e di conseguenza garantire l'efficacia

dell'intervento. Inoltre, chi esegue il programma di esercizi fisici presso il proprio domicilio, risulta tendere ad essere meno aderente rispetto a chi esegue esercizi supervisionati.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire come gli interventi di esercizio fisico siano

PROBABILMENTE ACCETTABILI da parte dei pazienti in funzione dell'intensità dell'intervento e luogo di erogazione (grado di accordo pari al 100%).

FATTIBILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

Gli studi inclusi hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza all'esercizio fisico e di soddisfazione da parte dei pazienti, in funzione della modalità (attività fisica supervisionata vs attività fisica autonoma) e luogo di erogazione dell'intervento. Per quanto riguarda il reclutamento dei pazienti, tutti gli studi non hanno considerato come eleggibili per gli interventi di esercizio fisico aerobico e/o di resistenza pazienti con disfunzioni cardiache o patologie cardio-vascolari (esempio: angina instabile, scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione, ipertensione non controllata), pazienti con problematiche neurologiche/psichiatriche e muscolo-scheletriche (esempio: metastasi ossee, osteoporosi), così come pazienti impossibilitati all'esercizio fisico a seguito di interventi chirurgici (esempio: chirurgia ascellare, chirurgia ricostruttiva del muscolo retto addormentale transaddominale) o non approvazione da parte dell'oncologo di riferimento. Infine, anche i pazienti che nei mesi precedenti all'intervento avevano seguito programmi di esercizio fisico, sono stati esclusi. A tal proposito, la percentuale di reclutamento complessiva era compresa tra il 10-70%. La maggior parte degli studi inclusi prevedeva l'erogazione di interventi di esercizio fisico supervisionati in modo diretto (da parte di professionisti sanitari o all'interno di un gruppo di pari) o indiretto (attraverso rinforzo telefonico). Solo una minoranza degli studi prevedeva un'attività fisica non supervisionata ma auto-gestita dai pazienti. Gli interventi venivano erogati in contesti sia di cure primarie che secondarie, ovvero nei centri ambulatoriali (outpatients cancer centers) o nei contesti domiciliari.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti rispondenti all'indagine di votazione rispetto ai criteri di valutazione dell'EtD framework (n= 10 rispondenti su 12), concordano nel definire come gli interventi di esercizio fisico siano

PROBABILMENTE FATTIBILI in termini di aderenza all'intervento e soddisfazione da parte da parte dei pazienti (grado di accordo pari al 100%).

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (1)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'esercizio fisico (attività anaerobica, aerobica, esercizi di resistenza) come intervento <i>nel</i> ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n. 3)		

5.3.1.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'esercizio fisico (aerobico e/o di resistenza), quale intervento non farmacologico, per la riduzione della CRF [**raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa**].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 1: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'esercizio fisico (EFFETTO PICCOLO) che include 32 RCT (vedi Figura 1). Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimanti. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sotto-gruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 1: è da intendersi nel quadro concettuale fornito dalla presente LG. Nello specifico, l'esercizio fisico ha un effetto positivo nella riduzione della CRF nella popolazione con carcinoma mammario, carcinoma del colon-retto e della prostata. Per tutte le altre condizioni cliniche sono necessarie ulteriori evidenze empiriche. Per quanto riguarda invece le caratteristiche dell'intervento, l'esercizio aerobico e/o in combinazione con esercizi di resistenza risultano essere le modalità d'intervento più efficaci nel ridurre la CRF (vedi Figura 6) fino a sei mesi dopo l'erogazione dell'intervento (vedi Figura 5). Tuttavia, non è possibile fornire con precisione una raccomandazione circa l'intensità e la modalità di erogazione degli interventi. A tal proposito, si rimanda alle caratteristiche descrittive degli studi inclusi. Infine, per la misurazione della CRF si raccomanda l'utilizzo di uno degli strumenti riportati nella presente LG (vedi Figura 5a, 5b).

iv) Considerazioni per l'implementazione

Raccomandazione 1: la sua implementazione necessita dello sviluppo di protocolli clinici ad-hoc e di una sinergia operativa multi professionale, nonché di un contesto organizzativo che consenta l'erogazione di tali interventi nell'ambito delle cure primarie e secondarie e di professionisti sanitari competenti nella valutazione basale di idoneità clinica del paziente all'esercizio fisico e sulle varie modalità di erogazione degli interventi di esercizio fisico.

v) Monitoraggio e valutazione

L'applicazione della raccomandazione richiede un monitoraggio della tipologia (esempio, esercizio aerobico, anaerobico, di resistenza) e frequenza dell'esercizio fisico inserito nella pianificazione assistenziale. Oltre al monitoraggio di tipologia, frequenza e reale implementazione di modalità di esercizio fisico, la fatigue richiede una valutazione periodica condizionata al giudizio clinico, in quanto l'eterogeneità della popolazione di adulti con cancro in trattamento attivo o post-trattamento richiede un approccio condizionato alle specificità delle diverse coorti di pazienti per tipologia di tumore, stadio e stato generale di benessere.

vi) Priorità della ricerca

Sono necessari RTC con maggiore validità interna (popolazioni maggiormente omogenee) e disegni robusti.

Bibliografia

1. Epicentro. Eurocare-4: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia e in Europa [Internet]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/tumori/eurocare4>
2. Groenvold, M., Petersen, M. A., Idler, E., Bjorner, J. B., Fayers, P. M., & Mouridsen HT.

Psychological distress and fatigue predicted recurrence and survival in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007;105(2):209–219. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9447-x>

3. Peters, K. B., West, M. J., Hornsby, W. E., Waner, E., Coan, A. D., McSherry, F., Herndon, J. E., Friedman, H. S., Desjardins, A., & Jones LW. Impact of health-related quality of life and fatigue on survival of recurrent high-grade glioma patients. *J Neurooncol* [Internet]. 2014;120(3):499–506. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1574-3>
4. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K RCEGC. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2020;31(6):713–23.
5. Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., Cleeland, C., Dotan, E., Eisenberger, M. A., Escalante, C. P., Jacobsen, P. B., Jankowski, C., LeBlanc, T., Ligibel, J. A., Loggers, E. T., Mandrell, B., Murphy, C. Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):1012–39.
6. Courneya KS, McKenzie DC, Mackey JR, Gelmon K, Friedenreich CM, Yasui Y, et al. Effects of exercise dose and type during breast cancer chemotherapy: Multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1821–32.
7. Buffart LM, Galvão DA, Chinapaw MJ, Brug J, Taaffe DR, Spry N, et al. Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* [Internet]. 2014 Jan 15;120(2):294–301. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28396>
8. Bourke L, Doll H, Crank H, Daley A, Rosario D, Saxton JM. Lifestyle intervention in men with advanced prostate cancer receiving androgen suppression therapy: A feasibility study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):647–57.
9. Naraphong W, Lane A, Schafer J, Whitmer K, Wilson BRA. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. *Nurs Heal Sci*. 2015;17(1):33–41.
10. Hornsby WE, Douglas PS, West MJ, Kenjale AA, Lane AR, Schwitzer ER, et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A phase II randomized trial. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(1):65–74.
11. ME S, J W, P A, A S, CM U, K S. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J cancer*. 2015;137(2):471–80.
12. Wang YJ, Boehmke M, Wu YWB, Dickerson SS, Fisher N. Effects of a 6-week walking program on Taiwanese women newly diagnosed with early-stage breast cancer. *Cancer Nurs*. 2011;34(2):E1-13.
13. Vincent F, Deluche E, Bonis J, Leobon S, Antonini MT, Laval C, et al. Home-Based Physical Activity in Patients With Breast Cancer: During and/or After Chemotherapy? Impact on Cardiorespiratory Fitness. A 3-Arm Randomized Controlled Trial (APAC). *Integr Cancer Ther*. 2020;19.
14. Hayes SC, Rye S, Disipio T, Yates P, Bashford J, Pyke C, et al. Exercise for health: A randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(1):175–86.
15. Saarto T, Penttinen H, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Hakamies-Blomqvist L, Nikander R, et al. Effectiveness of a 12-month exercise program on physical performance and quality of life of

breast cancer survivors. undefined. 2012;32(9):3875–84.

16. Eakin EG, Lawler SP, Winkler EAH, Hayes SC. A randomized trial of a telephone-delivered exercise intervention for non-urban dwelling women newly diagnosed with breast cancer: Exercise for health. *Ann Behav Med*. 2012;43(2):229–38.
17. Donnelly CM, Blaney JM, Lowe-Strong A, Rankin JP, Campbell A, McCrum-Gardner E, et al. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2011;122(3):618–24.
18. van Waart H, Stuiver MM, van Harten WH, Geleijn E, Kieffer JM, Buffart LM, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Jun 10;33(17):1918–27. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.1081>
19. Wenzel JA, Griffith KA, Shang J, Thompson CB, Hedlin H, Stewart KJ, et al. Impact of a Home-Based Walking Intervention on Outcomes of Sleep Quality, Emotional Distress, and Fatigue in Patients Undergoing Treatment for Solid Tumors. *Oncologist*. 2013;18(4):476–84.
20. Cormie P, Galvão DA, Spry N, Joseph D, Chee R, Taaffe DR, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: A randomised controlled trial. *BJU Int*. 2015;115(2):256–66.
21. Nilsen TS, Raastad T, Skovlund E, Courneya KS, Langberg CW, Lilleby W, et al. Effects of strength training on body composition, physical functioning, and quality of life in prostate cancer patients during androgen deprivation therapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(10):1805–13.
22. Cornette T. Effets de l'activité physique adaptée sur la fonction aérobie et la fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein en situation adjuvante et néo-adjuvante [Adapted physical activity eHect on aerobic function and fatigue in patients with breast c. Limoges, France: University of Limoges; 2013.
23. Christensen JF, Tolver A, Andersen JL, Rørth M, Dugaard G, Hojman P. Resistance training does not protect against increases in plasma cytokine levels among germ cell cancer patients during and after chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2967–76.
24. O'Neill RF, Haseen F, Murray LJ, O'Sullivan JM, Cantwell MM. A randomised controlled trial to evaluate the efficacy of a 6-month dietary and physical activity intervention for patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Cancer Surviv*. 2015;9(3):431–40.
25. Steindorf K, Schmidt ME, Klassen O, Ulrich CM, Oelmann J, Habermann N, et al. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: Results on cancer-related fatigue and quality of life. *Ann Oncol*. 2014;25(11):2237–43.
26. Reis D, Walsh ME, Young-McCaughan S, Jones T. Effects of nia exercise in women receiving radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(5):E374-81.
27. Winters-Stone KM, Dobek J, Bennett JA, Nail LM, Leo MC, Schwartz A. The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Cancer Surviv*. 2012;6(2):189–99.
28. K G, F M, D W, S A, I B, K K. Can physical activity help to maintain cognitive functioning and psychosocial well-being among breast cancer patients treated with chemotherapy? A randomised controlled trial: study protocol. *BMC Public Health*. 2015;15(1):414.
29. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, Steindorf K. Effects of

resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015;137(2):471–80.

30. Husebø AML, Dyrstad SM, Mjaaland I, Søreide JA, Bru E. Effects of scheduled exercise on cancer-related fatigue in women with early breast cancer. *Sci World J*. 2014;2014:271828.
31. Cantarero-Villanueva I, Fernández-Lao C, Cuesta-Vargas AI, Del Moral-Avila R, Fernández-De-Las-Peñas C, Arroyo-Morales M. The effectiveness of a deep water aquatic exercise program in cancer-related fatigue in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(2):221–30.
32. Ergun M, Eyigor S, Karaca B, Kisim A, Uslu R. Effects of exercise on angiogenesis and apoptosis-related molecules, quality of life, fatigue and depression in breast cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2013;22(5):626–37.
33. Pinto BM, Papandonatos GD, Goldstein MG, Marcus BH, Farrell N. Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors. *Psychooncology* [Internet]. 2013 Jan;22(1):54–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pon.2047>
34. Bourke L, Thompson G, Gibson DJ, Daley A, Crank H, Adam I, et al. Pragmatic Lifestyle Intervention in Patients Recovering From Colon Cancer: A Randomized Controlled Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2011 May;92(5):749–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999310010014>
35. Doi SA, Barendregt JJ, Khan S, Thalib L WG. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials I: The inverse variance heterogeneity model. *Contemp Clin Trials*. 2015;45:130–8.
36. Schünemann HJ, Vist GE, Higgins JPT, Santesso N, Deeks JJ, Glasziou P, Akl EA GG. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors), editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Version 6. 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
37. Schmidt ME, Wiskemann J, Krakowski-Roosen H, Knicker AJ, Habermann N, Schneeweiss A, et al. Progressive resistance versus relaxation training for breast cancer patients during adjuvant chemotherapy: Design and rationale of a randomized controlled trial (BEATE study). *Contemp Clin Trials* [Internet]. 2013 Jan;34(1):117–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551714412002339>
38. Caruso R, Belloni S, Dellafiore F, Biagioli V, Piredda A, Arrigoni C. Definire le priorità tra le attività scientifiche dell'Associazione Italiana degli Infermieri di Area Oncologica (AIIO): validazione di un questionario e studio pilota. *Recent Prog Med*. 2019;110(10):480–9.

5.3.2 EtD Framework 2° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi psicosociali nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi psicosociali: interventi di mindfulness, interventi psicoeducativi, e interventi cognitivo-comportamentali.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione (effettuata in data 08/04/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Piccolo)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con l'intervento di mindfulness
CRF	1450 (6 RCT)	 Bassa ^{a,b,c}	-	-	SMD 0,13 SD inferiore (0,24 maggiore a 0,02 maggiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1) e post trattamento (1–6) **traggono beneficio dall'erogazione di interventi psicosociali di mindfulness** (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR), **con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -0.13 [-0.24; -0.02]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per tipologia di popolazione, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=6) risulta essere di un **EFFETTO PICCOLO** (Allegato 6.4, **Figura 1**) e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.4, **Figura 2**).

Definizione concettuale:

La mindfulness è un processo psicologico che mira a portare l'attenzione del singolo al momento presente, con un approccio/attitudine non giudicante, tollerante e di apertura, e attraverso l'utilizzo di tecniche di meditazione. Pertanto, tutti gli studi inclusi hanno adottato un programma di Mindfulness-Based Stress Reducation (MBSR) elaborato da Jon Kabat-Zinn (7), con variazioni specifiche per popolazione (ad esempio MBSR-BR per le donne affette da carcinoma mammario). Gli interventi di MBSR possono essere erogati singolarmente, oppure in combinazione con altri interventi non farmacologici.

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=94\%$) è determinata dalla presenza di diverse popolazioni di pazienti negli studi inclusi (ovvero per tipologia di tumore e modalità/fase di trattamento), dalla variabilità dell'intervento erogato, dai diversi tempi e modalità di misurazione dell'esito, nonché da due studi che hanno mostrato effetti "outlier". Rimuovendo in seguito ad una analisi della sensibilità i due studi con effetti "outlier", l'eterogeneità rimane alta ($I^2=90\%$). Di fatto, nella maggior parte degli studi inclusi la casistica dei pazienti arruolati nel gruppo sperimentale è mista per tipologia di tumore, e la variabilità di erogazione dell'intervento non è stata possibile quantificarla. A tal proposito, si riporta a seguire una descrizione delle caratteristiche circa il contenuto e le modalità di erogazione dell'intervento psicosociale di mindfulness (**Tabella 1**).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento psicosociale di MBSR		
Lengacher et al. (2016)	Intervento psicosociale di MBSR destinato a donne affette da carcinoma mammario (MBSR-BR) post trattamento (<i>survivors</i>). L'intervento MBSR-BR consisteva nell'erogare materiale educativo/informativo, sessioni/esercitazioni pratiche di quattro tecniche di meditazione (<i>sitting meditation</i> , <i>walking meditation</i> , <i>body scan</i> , <i>gentle hatha yoga</i>), interventi di supporto tra un gruppo di pari, ed esercizi a domicilio (tra i 15/45 min/die). Durata dell'intervento: sei settimane, due ore di sessione una volta alla settimana. L'intervento è stato condotto da uno psicologo formato.	Popolazione: K mammella (<i>survivors</i>)
Johns et al. (2016)	Intervento psicosociale di MBSR destinato a donne affette da carcinoma mammario e pazienti con K colon-retto, entrambi i gruppi post-trattamento (<i>survivors</i>). L'intervento MBSR consisteva nell'erogare supporto per tecniche di meditazione (<i>sitting meditation</i> , <i>walking meditation</i> , <i>body scan</i> , <i>gentle hatha yoga</i> , <i>compassion meditation</i>), attraverso incontri di gruppo e formazione sul tema della fatigue, e mediate audio-registrazioni per esercitazioni a domicilio (di 20 min). Durata dell'intervento: due ore di sessione una volta alla settimana, per otto settimane. L'intervento è stato condotto da un medico e/o psicologo certificato.	Popolazione: K mammella, K colon-retto (<i>survivors</i>)
Kubo et al. (2019)	Popolazione mista di pazienti con cancro in trattamento e post trattamento. L'intervento di MBSR è stato erogato attraverso l'utilizzo di un app-mobile: Headspace. L'app consente di effettuare un programma autogestito di mindfulness fornendo istruzioni circa le tecniche di meditazione (i.e., <i>breathing exercise</i> , <i>body scan</i> , <i>noting</i> , <i>visualization</i>); inoltre i pazienti arruolati nel braccio sperimentale hanno ricevuto indicazioni e supporto	Popolazione: K mammella, K gastro-intestinale, K genito-urinario, K testa-collo, tumore della pelle, K polmone, sarcoma, tumori del sangue, altro

	sull'utilizzo generale dell'app-mobilità. Durata dell'intervento: otto settimane e utilizzo dell'app quotidiano.	
Reich et al. (2017)	Intervento psicosociale di MBSR destinato a donne affette da carcinoma mammario (MBSR-BR) post trattamento. Sostenere il processo di meditazione mediante un ruolo attivo del paziente nella gestione dello stress e dei sintomi, attraverso tre componenti chiave: materiale educativo delle tecniche di rilassamento/meditazione (i.e., sitting meditation, body scan, gentle Hatha yoga, walking meditation) e di adeguati stili di vita; esercitazioni pratiche di meditazione in sessioni di gruppo ed esercizi individuali a domicilio. Durata dell'intervento: sei settimane, due ore per sessione settimanale di 14-45 minuti, con supporto di materiale cartaceo/video. L'intervento è stato condotto da uno psicologo formato.	Popolazione: K mammella
Hoffman et al. (2012)	Intervento psicosociale di MBSR destinato a donne affette da carcinoma mammario (MBSR-BR) post trattamento. L'intervento MBSR consisteva nell'erogare supporto per la pratica di tecniche di meditazione (body scan, gentle and appropriate lying and standing yoga-based stretches, sitting meditation, group discussion), attraverso incontri di gruppo ed esercizi individuali a domicilio mediante l'utilizzo di un manuale e video di tecniche formali di mindfulness (45 minuti). Durata dell'intervento: otto settimane, due ore di sessione di gruppo una volta alla settimana. L'intervento è stato condotto da un ricercatore formato e certificato.	Popolazione: K mammella
Johns et al. (2015)	Intervento psicosociale di MBSR destinato alle donne con carcinoma mammario post- trattamento (survivors). L'intervento di MBSR-CRF consisteva nell'erogare supporto alle pratiche di meditazione (body scan, sitting meditation, gentle hatha, yoga, walking meditation, compassion meditation), fornire una breve formazione sul tema della fatigue, e una guida pratica per esercitazioni a domicilio. Durata dell'intervento: sette settimane, due ore di sessione (in presenza), esercizi quotidiani a domicilio di 20 minuti attraverso audio registrazioni e utilizzo di un diario personale. Modalità di erogazione dell'intervento: di gruppo. L'intervento è stato condotto da un istruttore certificato.	Popolazione: K mammella, K esofago, tumori del sangue (survivors)

Analisi per tempo di erogazione dell'intervento

È stato possibile effettuare un'aggregazione omogenea delle misure di esito per i seguenti tempi: post-intervento (range di 6-8 settimane in base alla tipologia dell'intervento di ciascun studio) e a due mesi; tuttavia, solo lo studio di Johns ha effettuato una valutazione a sei mesi. Complessivamente, **la stima degli effetti risulta essere PICCOLA e significativa nel breve termine**, ossia: nel post-intervento (SMDoverall= -0.22 [-0.33; -0.11]) e a due mesi (SMDoverall= -0.18 [-0.30; 0.06]) (Allegato 6.4, **vedi Figura 3, 4**).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

La ridotta numerosità degli studi inclusi nella meta-analisi (n=6) è in parte da attribuire alla scelta dei criteri di inclusi adottati nel processo di revisione. Pertanto, sono stati inclusi solo gli studi primari con disegno di studio RCT e che considerassero la CRF come outcome primario dell'intervento. Sulla base di questi criteri, di 8 studi eleggibili per contenuto sono stati poi esclusi 2 studi. Probabilmente, la medesima analisi condotta su altri outcome importanti (quali ad esempio, il dolore, la qualità di vita, l'ansia o la depressione) avrebbe consentito l'inclusione di un maggiore numero di studi a sostegno dell'efficacia complessiva degli interventi psicoeducativi. In luce di tali considerazioni, anche la recente linea guida ESMO (8) dichiara come sia necessario avere altri studi RCT per determinare se gli interventi MBSR possono essere raccomandati per la riduzione della CRF.

Per quanto riguarda invece la durata dell'intervento, sebbene gli interventi di mindfulness hanno un'intensità maggiore rispetto agli interventi psicoeducativi, anche in questo caso la misurazione dell'effetto è limitata a due mesi, quindi circoscritta solo nella fase post-trattamento. Inoltre manca una standardizzazione/un approccio condiviso circa gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF. Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il beneficio degli interventi di mindfulness nella riduzione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Irrilevante)

Gli studi inclusi (N=6) hanno evidenziato nel complesso come gli interventi di mindfulness risultino essere moderatamente efficaci e certamente sicuri nel migliorare la CRF; in altre parole, non si evince un

peggioramento della CRF nei pazienti che praticano interventi di mindfulness (e possibili variazioni). Nessun studio ha segnalato l'insorgenza di eventi avversi, anche minimi, nel gruppo di intervento. Pertanto, gli effetti indesiderabili sono stati giudicati come irrilevanti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come irrilevanti gli effetti indesiderabili degli interventi di mindfulness sulla gestione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come BASSA, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Nonostante in tutti gli studi inclusi sia stata garantita un'allocazione randomizzata in singolo e/o doppio cieco alla valutazione di baseline (*allocation bias*), nella maggior parte dei casi, non è stata poi possibile garantire una cecità (da parte sia dei pazienti che dei professionisti che erogavano l'intervento) rispetto alla tipologia di intervento previsto per ciascun braccio di studio (*performance bias*). L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=142.66$, $p=0.00$, $I^2=93\%$) non consente una riproducibilità dell'efficacia dell'intervento di mindfulness nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (*inconsistency*). Nello specifico, tale mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore e trattamento, e differenze metodologiche, quest'ultime relative alle diverse modalità/variazioni di erogazione dell'intervento di mindfulness. Inoltre, gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF (come outcome primario) sono tutti strumenti self-report, tale per cui i pazienti arruolati possono aver fornito delle risposte socialmente desiderabili (*response bias*). Ciononostante, la misurazione dell'esito primario è stato riportato in modo completo per i diversi tempi di rilevazione. Infine, la ridotta numerosità campionaria per alcuni degli studi inclusi (1,5,6) non consente di effettuare un ragionamento

inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Tuttavia, l'ErT suggerisce di considerare come la ridotta numerosità campionaria sia giustificabile in funzione della natura della tipologia di intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come bassa la qualità complessiva delle evidenze. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

VALORI (Giudizi = Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica della mindfulness per la gestione della CRF e negli studi inclusi (N=6) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la CRF come un esito rilevante degli interventi di mindfulness. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono nettamente prevalenti rispetto a quelli negativi e dunque a favore dell'intervento di esercizi di mindfulness nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sotto-gruppo effettuate.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il bilancio degli effetti sia a favore degli interventi di mindfulness. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli la mindfulness non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di mindfulness come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella totalità dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono psicologi o professionisti formati e in possesso di certificazione per l'erogazione di interventi di MBSR.

Più in generale, un trend rilevato in materia di risorse legate all'intervento è quello della diffusione e democratizzazione delle app per la gestione della mindfulness. Kubo et al., 2019 presentano la tangibile possibilità di effettuare un programma autogestito di mindfulness fornendo anche istruzioni circa le tecniche di meditazione (i.e., breathing exercise, body scan, noting, visualization). Posto che le competenze digitali dei soggetti coinvolti permettano l'utilizzo di queste metodiche, il trend va senza dubbio nella direzione di rendere economicamente ancora più sostenibile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come variabile la valutazione delle risorse necessarie all'implementazione e diffusione degli interventi di mindfulness nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE

(Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Nessuno studio incluso)

L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata per definire il prezzo di procedure innovative (come l'introduzione di tecniche di mindfulness che rientrano in senso lato all'interventistica sanitaria sia terapeutica che preventiva) attraverso la valorizzazione del beneficio clinico. L'analisi costo-efficacia in questo caso è probabilmente a favore dell'intervento anche se i costi degli interventi favorevoli la mindfulness non sono dettagliati negli studi inclusi (N=6) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. Se da un lato i costi non sono chiaramente definiti, l'ipotesi è che siano comunque risibili (posto che il personale sia già presente) rispetto a un beneficio che si mostra moderatamente a favore dell'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Probabilmente aumentato/a)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se gli interventi di mindfulness abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (come sottolineato dagli studi inclusi) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto della mindfulness su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Infatti, nello scenario in cui la mindfulness, seppur efficace come evidenziato non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che

maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento psicosociale. Per sua natura, la mindfulness è un intervento attuabile in tutti i contesti e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi di mindfulness nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, alta (tra il 75 e l'88%) con una percezione positiva da parte dei pazienti, ma è descritta solo in 4 degli studi inclusi (1,3,5,6). Tuttavia, è da considerare – sul totale degli studi – come gli interventi di mindfulness erogati o i follow-up a distanza (telefonici o web-based) possono rappresentare una sfida nel contesto della pratica clinica reale a seguito del maggior numero di risorse necessarie a promuovere una maggiore aderenza e di conseguenza garantire l'efficacia dell'intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come accettabile l'implementazione degli interventi di mindfulness nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

FATTIBILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

Gli studi inclusi (N=6) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza all'esercizio agli interventi di mindfulness e di soddisfazione da parte dei pazienti, in funzione della modalità e luogo di erogazione dell'intervento (face-to-face vs a distanza). La maggior parte degli studi inclusi

prevedeva l'erogazione di interventi supervisionati in modo diretto (da parte di professionisti). Gli interventi venivano erogati in contesti sia di cure primarie che secondarie. L'implementazione dell'intervento si presenta dunque come probabilmente attuabile. Gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi di mindfulness per pazienti oncologici con CRF. Seppure inferiori in termini numerici, i programmi di mHealth descritti negli studi si sono dimostrati più semplicemente implementabili in quanto non richiedono sistemi di erogazione diretta dell'assistenza o luoghi fisici formalmente adibiti all'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come probabile la fattibilità di implementare gli interventi di mindfulness nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento di mindfulness come intervento psicosociale <i>nel ridurre</i> la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n. 4)		

5.3.2.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di mindfulness, quale intervento non farmacologico psicosociale, per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 2: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di mindfulness (EFFETTO PICCOLO) che include 6 RCT (Allegato 6.4, figura 1). Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sotto-gruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 2: è da intendersi nel quadro concettuale fornito dalla presente LG. Nello specifico, la stima degli effetti risulta essere significativa nel breve termine (nell'immediata fase post-intervento), fino a due mesi.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Sebbene la qualità delle evidenze degli studi che hanno testato l'efficacia degli interventi di mindfulness risulta essere bassa, l'ERT e il Panel di esperti sono concordi nel sostenere come gli interventi di mindfulness siano degli interventi non farmacologici che, come per gli altri interventi psicosociali, presentano maggiori potenzialità di agire positivamente sulla gestione multidimensionale della CRF, rispetto al solo intervento di esercizio fisico. Pertanto, come riportato anche in altre raccomandazioni cliniche, si suggerisce una combinazione degli interventi non farmacologici per una gestione ottimale della CRF. Inoltre, escludendo l'origine e la manifestazione somatica della CRF (i.e., non determinanti da una reale correlazione con l'avanzamento della malattia e/o dal trattamento), la maggior parte degli interventi psicosociali (in particolar modo gli interventi di mindfulness e CBT) risultano essere più funzionali/efficaci nella gestione dei fattori causali non somatici della CRF nella popolazione post-trattamento e/o in trattamento palliativo.

v) Monitoraggio e valutazione

Considerare la misurazione di determinanti sociali e di salute che impattano sulla CRF (come ad esempio l'engagement, la self-efficacy, il self-care, lo stato socio-economico, etc) risulta essere cruciale per una valutazione proxy (i.e., intermedia) dell'efficacia degli interventi psicosociali (mindfulness, CBT, psicoeducativi). In altre parole, i fattori determinanti non sono da intendersi esclusivamente come sostitutivi o

surrogati dell'outcome primario (dunque indicatori indiretti dell'efficacia dell'intervento), ma potenzialmente sono utili a sostenere la validità, l'affidabilità e la fattibilità di un intervento psicosociale. Di fatto, diversi studi in letteratura hanno dimostrato come tali fattori determinanti abbiano un ruolo di mediazione e/o moderazione nel determinare il raggiungimento di determinanti outcome clinici, pertanto questi ultimi sono da considerare negli approcci di analisi come possibili "confounders".

vi) Priorità della ricerca

Nessun commento.

Bibliografia

1. Kubo A, Kurtovich E, McGinnis MA, Aghaee S, Altschuler A, Quesenberry C, et al. A Randomized Controlled Trial of mHealth Mindfulness Intervention for Cancer Patients and Informal Cancer Caregivers: A Feasibility Study Within an Integrated Health Care Delivery System. *Integrative Cancer Therapies* [Internet]. 2019;18. Available from: <https://doi.org/10.1177/1534735419850634>
2. Hoffman CJ, Ersner SJ, Hopkinson JB, Nicholls PG, Harrington JE, Thomas PW. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: A randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(12):1335–42.
3. Lengacher CA, Reich RR, Paterson CL, Ramesar S, Park JY, Alinat C, et al. Examination of broad symptom improvement resulting from mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2827–34.
4. Reich RR, Lengacher CA, Alinat CB, Kip KE, Paterson C, Ramesar S, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction in Post-treatment Breast Cancer Patients: Immediate and Sustained Effects Across Multiple Symptom Clusters. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017;53(1):85–95.
5. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Monahan PO, Tong Y, Kroenke K. Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2015;24(8):885–93.
6. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Talib TL, Monahan PO, Giesler RB, et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction compared to psychoeducational support for persistently fatigued breast and colorectal cancer survivors. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2016;24(10):4085–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3220-4>
7. Kabat-Zinn J, Lipworth L BR. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985;8(2):163–90.
8. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, Weis J, Jordan K RCEGC. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. 2020;31(6):713–23.

5.3.3 EtD Framework 3° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi psicosociali nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi psicosociali: interventi di mindfulness, interventi psicoeducativi, e interventi cognitivo-comportamentali.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione (effettuata in data 08/04/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Moderato)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con gli interventi CBT
CRF	660 (4 RCT)	 Bassa ^{a,b}	-	-	SMD 0.58 SD inferiore (0.9 inferiore a 0.26 inferiore)
Aggiungi esito			Importare l'esito(i)		

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1,2) e post trattamento (3,4) **traggono beneficio dall'erogazione di interventi cognitivo-comportamentali** (Cognitive-Behaviour Therapy, CBT), **con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -0.58 [-0.90; -0.26]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per tipologia di popolazione, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=4) risulta essere di un EFFETTO MODERATO (Allegato 6.5, **Figura 1**) e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.5, **Figura 2**).

Definizione concettuale:

Gli interventi cognitivo-comportamentali (Cognitive-Behaviour Therapy, CBT) agiscono sull'identificazione e gestione dei fattori cognitivi e comportamentali che contribuiscono al persistere della CRF, ad esempio (l'attività fisica, la qualità del sonno, concezione cognitiva della CRF, etc); in altre parole, non si focalizzano

solo sull'origine e/o manifestazione somatica del sintomo. Pertanto, l'obiettivo è quello di ridurre la percezione di severità della CRF e la disabilità ad essa associata.

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=74\%$) è determinata principalmente dalla presenza di diverse popolazioni di pazienti negli studi inclusi (ovvero per tipologia di tumore e modalità/fase di trattamento), nonché dai diversi tempi e modalità di misurazione dell'esito. A tal proposito, si riporta a seguire una descrizione delle caratteristiche circa il contenuto e le modalità di erogazione dell'intervento psicosociale CBT (**Tabella 1**).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento psicosociale di CBT		
Poort (2020)	Intervento di CBT caratterizzato da diversi moduli formativi/terapeutici volti all'identificazione e gestione di percezioni cognitive e comportamenti che hanno una ripercussione negativa sulla gestione della CRF. I moduli trattati dal corso sono stati i seguenti: regolazione del sonno; elaborazione di pensieri cognitivi disfunzionali circa la prognosi e il trattamento terapeutico; pensieri cognitivi disfunzionali sulla CRF; regolamentazione dell'attività fisica; interazioni sociali e supporto sociale; moduli adatti sulle esigenze specifiche della persona. Durata dell'intervento: massimo 10 sedute individuali di un'ora per sessione. L'intervento è stato erogato in ospedale da uno psicologo formato, con durata complessiva dell'intervento di 12 settimane. Gruppo di confronto: terapia fisica (graded exercise therapy, GET) e usual care.	Popolazione: K mammella, K colon-retto, K prostata, K rene, K ovarico, melanoma, linfoma. Stadio avanzato in trattamento palliativo
Abrahams (2017)	Intervento di CBT erogato da remoto (internet CBT, ICBT) in base al modello concettuale proposto da Bruggeman-Everts. Nello specifico l'intervento CBT prevedeva: 3 sessioni face-to-face e massimo 8 sessioni da remoto (via web) con supervisione di uno specialista; durata complessiva dell'intervento pari a sei mesi. I moduli trattati dal corso sono stati in totale otto, adatti sulle esigenze specifiche della persona. Infine, l'intervento è stato erogato da un terapeuta certificato. Gruppo di confronto: usual care.	Popolazione: K mammario nei survivors post-trattamento
Gielissen (2006)	Intervento CBT orientato sui fattori che contribuiscono al persistere della CRF. Di fatto, sono state erogati sei moduli, adatti sulle esigenze specifiche della persona con CRF post-trattamento. Il numero di sessioni compreso in un range di 5/26 sessioni, ciascuna di un ora e durata complessiva dell'intervento di sei mesi. Infine, l'intervento è stato erogato da un terapeuta certificato.	Popolazione: K mammella, K testicolo, linfoma, e altri tumori solidi nei survivors post-trattamento

	Gruppo di confronto: usual care (waiting-list control).	
Goedendorp (2010)	Intervento CBT sviluppato su sei moduli specifici, finalizzati complessivamente alla ristrutturazione cognitiva, educazione/orientamento comportamentale, e supporto emotivo. Durata dell'intervento: da 1 a 10 sessioni di un'ora ciascuna, sulla base delle esigenze specifiche del paziente. Infine, l'intervento è stato erogato da un terapeuta certificato. Gruppo di confronto: usual care e gruppo a cui è stato erogato un breve intervento educativo da infermieri (di due sessioni), finalizzato ad informare il paziente a come evitare/prevenire i fattori causali al CRF.	Popolazione: K mammella, K prostata, gastrointestinali, urogenitali, linfoma, sarcoma, melanoma, K tiroide e altri tumori. In trattamento

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Data la ridotta numerosità degli studi inclusi nella meta-analisi (n=4), non è stato possibile effettuare ulteriori analisi per tempi di erogazione dell'intervento e/o relative caratteristiche. Tale risultato è in parte da attribuire alla scelta dei criteri di inclusi adottati nel processo di revisione. Pertanto, sono stati inclusi solo gli studi primari con disegno di studio RCT e che considerassero la CRF come outcome primario dell'intervento e criterio base per l'eleggibilità dei pazienti nei gruppi sperimentali. Sulla base di questi criteri di inclusione, di 5 studi eleggibili per contenuto è stato poi escluso un solo studio. Inoltre, molti degli studi eleggibili per contenuto e disegno di studio, non è stato possibile includerli nell'analisi in quanto non era possibile effettuare un'estrazione dei dati. Probabilmente, la medesima analisi condotta su altri outcome importanti (quali ad esempio, il dolore, la qualità di vita, l'ansia o la depressione) avrebbe consentito l'inclusione di un maggiore numero di studi a sostegno dell'efficacia complessiva degli interventi CBT.

Nonostante l'eterogeneità degli studi inclusi per tipologia di popolazione e trattamento/stadio di gestione della malattia, tra gli interventi CBT (a differenza degli altri interventi psicosociali precedentemente analizzati), risulta esserci una maggiore omogeneità circa i contenuti/modalità e tempi di erogazione dell'intervento (i.e., numero di moduli e relativi obiettivi); questo aspetto consente sicuramente una maggiore riproducibilità dell'intervento. La variabilità esistente tra gli interventi è giustificata sulla base: a) delle esigenze individuale del paziente; b) dalla fase di trattamento in cui gli interventi CBT sono stati testati: in corso di terapia e nella popolazione post-trattamento; c) tipologia di confronto (attivo con altri interventi non farmacologici e non attivo con modalità gestionale usual care). In altre parole, nella popolazione post-trattamento l'intervento CBT

è più orientato verso tematiche specifiche quali ad esempio: la paura di recidiva della malattia, che può non essere presente nella popolazione in una fase iniziale del trattamento. In questo scenario, come sostengono alcuni autori, erogare interventi CBT/psicosociali orientati alla CRF fin dall'inizio del trattamento risulta essere più efficace per una gestione ottimale del sintomo per tutto il percorso di cura. In generale, gli interventi di CBT hanno una durata (fino a 6 mesi) ed una intensità maggiore rispetto a tutti gli altri interventi psicosociali. Inoltre, al confronto con modelli di gestione tradizionale/usual care gli interventi di CBT determinano una riduzione significativa della CRF; tuttavia, solo il confronto tra gli interventi CBT e esercizio fisico, breve intervento educativo (gruppo di confronto attivo) non emerge un effetto significativo rispettivamente per gli studi di Goodendord e Poort (1,2). Infine, rimangono delle aree scoperte per quanto riguarda gruppi di popolazioni specifiche, in alcuni studi poco rappresentate, e per gruppi di età (la popolazione anziana/il grande anziano è spesso sottostimato negli RCT). Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il beneficio degli interventi CBT nella riduzione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Irrilevante)

Gli studi inclusi (N=4) hanno evidenziato nel complesso come gli interventi di CBT risultino essere efficaci e certamente sicuri nel migliorare la CRF; in altre parole, non si evince un peggioramento della CRF nei pazienti che praticano interventi di CBT che, da definizione, agiscono esclusivamente sull'identificazione e gestione dei fattori cognitivi e comportamentali che contribuiscono al persistere della CRF, ad esempio (l'attività fisica, la qualità del sonno, concezione cognitiva della CRF, etc). Nessun studio dei quattro inclusi ha segnalato l'insorgenza di eventi avversi, anche minimi, nel gruppo di intervento. Pertanto, gli effetti indesiderabili sono stati giudicati come irrilevanti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda

in modo unanime nel considerare come irrilevanti gli effetti indesiderabili degli interventi di CBT sulla gestione della CRF . Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come BASSA, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Nonostante in tutti gli studi inclusi sia stata garantita un'allocazione randomizzata in singolo e/o doppio cieco alla valutazione di baseline (*allocation bias*), nella maggior parte dei casi, non è stata poi possibile garantire una cecità (da parte sia dei pazienti che dei professionisti che erogavano l'intervento) rispetto alla tipologia di intervento previsto per ciascun braccio di studio (*performance bias*). L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=19.23$, $p=0.00$, $I^2=74\%$) non consente una riproducibilità dell'efficacia dell'intervento di CBT nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (*inconsistency*). Nello specifico, la mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore e trattamento. Inoltre, gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF (come outcome primario) sono tutti strumenti self-report, tale per cui i pazienti arruolati possono aver fornito delle risposte socialmente desiderabili (*response bias*). Ciononostante, la misurazione dell'esito primario è stato riportato in modo completo per i diversi tempi di rilevazione. Infine, la ridotta numerosità campionaria per alcuni degli studi inclusi (cit tutti a quattro) non consente di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Tuttavia, l'ErT suggerisce di considerare come la ridotta numerosità campionaria sia giustificabile in funzione della natura della tipologia di intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come bassa la qualità complessiva delle evidenze. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

VALORI (Giudizi = Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica della CBT per la gestione della CRF e negli studi inclusi (N=4) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la CRF come un esito rilevante degli interventi di CBT. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono nettamente prevalenti rispetto a quelli negativi e dunque a favore dell'intervento di CBT nel ridurre la CRF (outcome critico); per loro natura gli interventi di CBT consentono alla persona di avere una maggiore fiducia/senso di controllo nella gestione della propria sintomatologia, alleviare lo stress, e promuovere abilità di self-care/autogestione, avvalorando un bilancio degli effetti a favore dell'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il bilancio degli effetti sia a favore degli interventi di CBT. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli alla CBT non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di terapia di tipo cognitivo-comportamentale

come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell’offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella totalità dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono psicologi o professionisti formati e in possesso di certificazione per l’erogazione di interventi di questa natura. Più in generale, un trend rilevato in materia di risorse legate all’intervento è quello degli interventi erogati, anche solo parzialmente, in remoto via web. Abrahams et al., 2017 presentano una metodologia di intervento ibrida con 3 sessioni face-to-face e massimo 8 sessioni da remoto (via web) con supervisione di uno specialista. Posto che le competenze digitali dei soggetti coinvolti permettano l’utilizzo di queste metodiche in remoto, il trend va senza dubbio nella direzione di rendere economicamente ancora più sostenibile l’intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell’EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come variabile la valutazione delle risorse necessarie all’implementazione e diffusione degli interventi di CBT nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE

(Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Probabilmente aumentato/a)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se gli interventi di terapia cognitivo-comportamentale abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (K mammella, K colon-retto, K prostata, K rene, K ovarico, melanoma, linfoma ecc.) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto della CBT su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Infatti, nello scenario in cui la CBT, seppur efficace come evidenziato non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento psicosociale. Per sua natura e per come è descritta negli studi inclusi, la terapia cognitivo-comportamentale – che non si focalizza solo sull'origine e/o manifestazione somatica del sintomo – è un intervento attuabile in tutti i contesti e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi di CBT nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, alta (tra il 79 e il 90%) con una percezione positiva da parte dei pazienti, ma è descritta solo in 3 degli studi inclusi (1,2,4). Tuttavia, è da considerare un singolo contributo con una componente di intervento a distanza (3) che può rappresentare una sfida nel contesto della pratica clinica reale a seguito del maggior numero di risorse necessarie a promuovere una maggiore aderenza e di conseguenza garantire l'efficacia dell'intervento.

Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come accettabile l'implementazione degli interventi di CBT nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

FATTIBILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

Gli studi inclusi (N=4) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza all'esercizio agli interventi di terapia cognitivo-comportamentale e di soddisfazione da parte dei pazienti. Al netto della ridotta numerosità campionaria, l'implementazione dell'intervento si presenta come probabilmente attuabile. Gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi di CBT per pazienti oncologici con CRF, soprattutto al netto dell'evidente omogeneità di modalità e tempi di erogazione dell'intervento (i.e., numero di moduli e relativi obiettivi); queste considerazioni circa la riproducibilità dell'intervento avvalorano ulteriormente anche la fattibilità.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come probabile la fattibilità di implementare gli interventi di CBT nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento CBT come intervento psicosociale <i>nel ridurre</i> la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n. 4)		

5.3.3.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di CBT, quale intervento non farmacologico psicosociale, per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 3: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di CBT (EFFETTO MODERATO) che include 4 RCT (Allegato 6.5, figura 1). Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sotto-gruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 3: è da intendersi nel quadro concettuale fornito dalla presente LG. Nello specifico, gli interventi CBT a confronto con studi che prevedevano un braccio di controllo attivo, non emerge un effetto significativo.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Sebbene la qualità delle evidenze degli studi che hanno testato l'efficacia degli interventi di CBT risulta essere bassa, l'ERT e il Panel di esperti sono concordi nel sostenere come gli interventi di CBT siano degli interventi non farmacologici che, come per gli altri interventi psicosociali, presentano maggiori potenzialità di agire positivamente sulla gestione multidimensionale della CRF, rispetto al solo intervento di esercizio fisico. Pertanto, come riportato anche in altre raccomandazioni cliniche, si suggerisce una combinazione degli interventi non farmacologici per una gestione ottimale della CRF. Inoltre, escludendo l'origine e la manifestazione somatica della CRF (i.e., non determinanti da una reale correlazione con l'avanzamento della malattia e/o dal trattamento), la maggior parte degli interventi psicosociali (in particolar modo gli interventi di mindfulness e CBT) risultano essere più funzionali/efficaci nella gestione dei fattori causali non somatici della CRF nella popolazione post-trattamento e/o in trattamento palliativo.

v) Monitoraggio e valutazione

Considerare la misurazione di determinanti sociali e di salute che impattano sulla CRF (come ad esempio l'engagement, la self-efficacy, il self-care, lo stato socio-economico, etc) risulta essere cruciale per una valutazione proxy (i.e., intermedia) dell'efficacia degli interventi psicosociali. In altre parole, i fattori determinanti non sono da intendersi esclusivamente come sostitutivi o surrogati dell'outcome primario (dunque indicatori indiretti dell'efficacia dell'intervento), ma potenzialmente utili a sostenere la validità, l'affidabilità e la fattibilità di un intervento psicosociale. Di fatto, diversi studi in letteratura hanno dimostrato come tali fattori determinanti abbiano un ruolo di mediazione e/o moderazione nel determinare il raggiungimento di determinanti outcome clinici, quindi da considerare negli approcci di analisi come possibili "confounders".

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi su efficacia programmi di formazione degli interventi CBT e sul loro rapporto costo-efficacia.

Bibliografia

1. Poort H, Peters MEWJ, van der Graaf WTA, Nieuwkerk PT, van de Wouw AJ, Nijhuis-van der

Sanden MWG, et al. Cognitive behavioral therapy or graded exercise therapy compared with usual care for severe fatigue in patients with advanced cancer during treatment: a randomized controlled trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(1):115–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.09.002>

2. Goedendorp MM, Peters MEWJ, Gielissen MFM, Witjes JA, Leer JW, Verhagen CAHHVM, et al. Is Increasing Physical Activity Necessary to Diminish Fatigue During Cancer Treatment? Comparing Cognitive Behavior Therapy and a Brief Nursing Intervention with Usual Care in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *The Oncologist*. 2010;15(10):1122–32.
3. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Donders RRT, Goedendorp MM, van der Wouw AJ, Verhagen CAHHVM, et al. The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: A randomized controlled trial. *Cancer*. 2017;123(19):3825–34.
4. Gielissen MFM, Schattenberg AVM, Verhagen CAHHVM, Rinkes MJ, Bremmers MEJ, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2007;39(10):595–603.

5.3.4 EtD Framework 4° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psico-educativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli **interventi psicosociali** nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi psicosociali: **interventi di mindfulness, interventi psicoeducativi, e interventi cognitivo-comportamentali.**

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione (effettuata in data 08/04/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Piccolo)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con gli interventi psicoeducazionali
CRF	2435 (9 RCT)	 Bassa ^{a,b}	-	-	SMD 0.27 SD inferiore (0.52 inferiore a 0.01 inferiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1–8) e post trattamento (4,9,10) **traggono un beneficio dall'erogazione di interventi psicoeducativi con una riduzione complessiva della fatigue** (SMD_{overall}= -0.27 [-0.52; - 0.01]).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per tipologia di popolazione e modalità di conduzione dell'intervento, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random (11). La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n= 8) risulta essere di un EFFETTO PICCOLO (Allegato 6.6, **Figura 1**) e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.6, **Figura 2**). L'effetto “overall” è da intendersi come corretto in funzione della sensitivity analysis che ha portato all'esclusione di un singolo studio (4), migliorando dunque l'interpretazione dell'effetto stimato.

Definizione concettuale:

Gli interventi psicoeducativi (psychoeducational intervention, PEI) hanno l'obiettivo primario di promuovere e supportare le abilità e le conoscenze dei pazienti per una gestione ottimale dei sintomi, attraverso diverse tecniche cognitive, psicologiche, comportamentali e di supporto finalizzate al controllo dei fattori causali della CRF. In altre parole, gli interventi psicoeducativi consentono alla persona di avere una maggiore fiducia/senso di controllo nella gestione della propria sintomatologia, alleviare lo stress, e promuovere abilità di self-care/autogestione.

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=86\%$) è determinata dalla presenza di diverse popolazioni di pazienti negli studi inclusi (ovvero per tipologia di tumore e modalità, fase e tipologia di trattamento), dalla variabilità dell'intervento erogato e dai diversi tempi e modalità di misurazione dell'esito. A tal proposito, nella **Tabella 1** si riporta una descrizione di sintesi delle caratteristiche circa il contenuto, modalità di erogazione degli interventi psicoeducativi e la popolazione coinvolta. Inoltre, sono state condotte delle ulteriori analisi per tempo e modalità di erogazione dell'intervento.

Tabella 1. Descrizione degli interventi psicoeducativi		
Armes et al. (2007)	Intervento educativo comportamentale ("behaviorally oriented intervention") basato sul modello di evitamento della paura per la gestione dei sintomi. Durata e modalità dell'intervento: tre sessioni individuali "face-to-face" di 60 min ciascuna, ogni tre/quattro settimane (in concomitanza con la terapia), fornendo materiale educativo sulla CRF, discussione sulle strategie di coping, definizione di obiettivi e di attività. L'intervento è stato erogato da un ricercatore (infermiere) formato. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K colon, K retto, K esofago, K ovarico, K mammella, K polmone, K vescica, K pancreas, K testicolo
Chan et al. (2011)	Intervento psicoeducativo in combinazione con un esercizio di rilassamento muscolare progressivo per un gestione integrata dei sintomi (fatigue, dispnea e ansia). L'intervento psicoeducativo è orientato alla riduzione/gestione dello stress correlato ai sintomi, chiarificazioni concettuali e adozione di comportamenti adattivi. Durata dell'intervento: 40 min di intervento educativo e di training di esercizio fisico, una settimana prima del trattamento e un rinforzo tre settimane dopo il trattamento, più esercizi quotidiani a domicilio. L'intervento è stato erogato da un ricercatore (infermiere) formato. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K polmone

Bourmaud et al. (2017)	Intervento PEPs fatigue (patients education programme) strutturato in accordo con il manuale CPEN guidelines del NCI. Tale intervento è costituito da cinque sessioni di due ore ciascuna effettuate a distanza di una settimana una dall'altra, ad eccezione dell'ultima (dopo due settimane). In sintesi, i contenuti dell'intervento riguardavano: conoscenze specifiche sulla CRF, espressione emotiva e acquisizione di competenze di gestione dei sintomi. L'intervento è stato erogato in gruppi di 10 persone, da due ricercatori (infermiere) formati. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K mammella, linfoma, K colon-retto, K polmone, K ovarico, K prostata, altro
Ream et al (2006)	Intervento psicoeducativo orientato alla promozione di quattro componenti: valutazione e monitoraggio della fatigue (indicazioni comportamentali circa la nutrizione, l'attività fisica, etc), educazione al self-care, supporto emotivo; modello di riferimento: Wininghams'Psychobiological Entropy model. Tale intervento mira dunque ad una gestione ottimale della CRF attraverso una conservazione dell'energia e gestione attiva da parte del paziente. L'intervento è stato erogato in modalità "face-to-face", più utilizzo di un diario di monitoraggio da parte del paziente. Durata dell'intervento: in corso di trattamento per i primi tre cicli di chemioterapia. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K colon, K stomaco, k esofago, k polmone, linfoma, k mammella
Barsevick et al (2003)	Intervento educativo finalizzato a supportare/conservare il livello di energia del paziente (equilibrio tra riposo e attività nel corso della sintomatologia) e promuovere una gestione attiva dei sintomi (energy conservation and activity management, ECAM) mediante educazione/informazione sulle tecniche di rappresentazione, coping e valutazione. L'intervento è stato erogato attraverso tre chiamate telefoniche (più utilizzo di un diario a domicilio) da parte di un infermiere specializzato (30 min le prime due, e 15 min l'ultima), tra il terzo/quinto ciclo di trattamento. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K mammella, K polone, linfoma, K colon-retto, K genitali (endometrio, ovarico, prostata, testicolo)
Ream et al (2015)	Intervento "Beating Fatigue" orientato a supportare la conservazione dell'energia e la gestione attiva del paziente mediante educazione/informazione sulla CRF, valutazione e monitoraggio, educazione al self-care, supporto emotivo per via telefonica; modello di riferimento Leventhal Self-regulatory theory. Strumenti: pacchetto educativo, diario di monitoraggio, colloquio motivazionale. Durata dell'intervento: dal terzo ciclo di trattamento chemioterapico, e durata del colloquio motivazionale pari a 40 min (prima chiamata) e 20 min (chiamata finale). Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: K mammella, K colon-retto, linfoma
Yates et al (2005)	Intervento psicoeducativo finalizzato a migliorare le conoscenze e capacità del paziente per adottare comportamenti di autogestione che minimizzano la CRF, secondo il modello comportamentale di Green's PRECEDE; i fattori causali su cui l'intervento è stato	Popolazione: carcinoma mammario

	progettato sono: credenze, attitudini e percezioni. L'intervento è stato erogato attraverso tre sessioni individuali a partire dal secondo ciclo di CHT, attraverso tecniche di problem-solving, prova e rinforzo. Durata dell'intervento: 20 min la prima sessione in modalità face to face, la seconda e la terza durata di 10 min per via telefonica. L'intervento è stato condotta da un infermiere specializzato. Gruppo di confronto: Usual care	
Reif et al. 2013	Intervento educativo "Fatigue individuell bewaltigen" (FIBS). Durata dell'intervento: sei sessioni settimanali di 90 min, per gruppi di 8 pazienti post trattamento (survivors). L'intervento mira a promuovere aspetti comportamentali, cognitivi e emotivi per una gestione ottimale della CRF; i professionisti identificati per l'erogazione sono: un infermiere e uno psicologico specializzato. Utilizzo di un diario a domicilio da parte del paziente tra una sessione e l'altra. Gruppo di confronto: Usual care	Popolazione: con diagnosi di carcinoma maligno (29 tipologie), la maggior parte con K mammella
Stanton et al (2005)	Sono state testate tre modalità educative: -CTL: materiale informativo cartaceo - VID: registrazioni di esperienze di altri pazienti (23 min) Moving Beyond Cancer -EDU: materiale informativo, registrazioni di gruppo, due sessioni educative di counseling con un infermiere esperto (80 min), e workbook informativo. Quest'ultima modalità è quella considerata per testare l'ipotesi di efficacia sulla riduzione della CRF. I rispettivi interventi psicoeducativi sono stati erogati da remoto. Gruppo di confronto: CTL vs VID; VID vs CTL; CTL vs EDU; VID vs EDU.	Popolazione: Donne con K mammario
Dolbeault et al (2009)	Intervento psicoeducativo di gruppo (psycho-educational group, PEG) di quattro sessioni, della durata di 2 ore ciascuna, per otto settimane; numero di partecipanti per gruppo 8-12) I pazienti nel braccio sperimentale dovevano registrare quotidianamente i loro pensieri, applicare strategie di problem-solving attraverso role-play/gruppo di pari e esercizi di rilassamento, al fine di comunicare meglio con caregiver e professionisti. Inoltre, venivano erogate informazioni su tematiche definite. L'intervento è stato erogato in presenza (in ospedale e/o a domicilio) da due terapisti. Gruppi di confronto: usual care	Popolazione: Donne con K mammario

Analisi per tempo di erogazione dell'intervento

È stato possibile effettuare un'aggregazione omogenea delle misure di esito per i seguenti tempi: post-intervento (range di 3-6 settimane in base alla tipologia dell'intervento di ciascun studio), un mese, tre e sei mesi; tuttavia,

solo due studi hanno effettuato una misurazione dell'efficacia dell'intervento psicoeducativo rispettivamente a nove mesi (1) e a 12 mesi (4). Complessivamente, **la stima degli effetti risulta essere PICCOLA e significativa nel breve termine**, ossia: nel post-intervento (SMDoverall= -0.20 [-0.29; -0.11]) e ad un mese (SMDoverall= -0.17 [-0.26; 0.08]) (**Allegato 6.6, Figura 3, 5**); inoltre, aggregando gli studi per tempi omogenei, l'eterogeneità è sensibilmente diminuita in entrambe le analisi. Al contrario, non risulta esserci una riduzione significativa della CRF a tre mesi (SMDoverall= 0.02 [-0.13; -0.19]) e sei mesi (SMDoverall= -0.10 [-0.26; 0.05]).

Analisi per modalità di erogazione dell'intervento

Sebbene i modelli concettuali e la modalità/l'intensità di conduzione degli interventi psicoeducativi risultano essere eterogenee tra gli studi inclusi, è stato ugualmente possibile categorizzare la modalità di erogazione dell'intervento come: **in presenza** (individuale o di gruppo) **o da remoto** (attraverso l'utilizzo di un dispositivo tecnologico). Come riportato nell'allegato 6.6 (**Figura 7 e 8**), entrambe le modalità risultano essere significative nel ridurre la CRF con effetto MODERATO, rispettivamente: in presenza o "face-to-face" (SMDoverall= -0.42 [-0.56; -0.29]) e da remoto (SMDoverall= -0.33 [-0.45; -0.21])

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

La ridotta numerosità degli studi inclusi nella meta-analisi (n=9) è in parte da attribuire alla scelta dei criteri di inclusi adottati nel processo di revisione. Pertanto, sono stati inclusi solo gli studi primari con disegno di studio RCT e che considerassero la CRF come outcome primario dell'intervento. Sulla base di questi criteri, di 11 studi eleggibili per contenuto sono stati poi esclusi 2 studi (appendice X); inoltre, la maggior parte degli inclusi sono stati condotti in un range temporale datato. Probabilmente, la medesima analisi condotta su altri outcome importanti (quali ad esempio, il dolore, la qualità di vita, l'ansia o la depressione) avrebbe consentito l'inclusione di un maggiore numero di studi a sostegno dell'efficacia complessiva degli interventi psicoeducativi.

Un altro elemento di criticità riguarda la durata/intensità degli interventi e il monitoraggio della loro efficacia nel tempo in funzione delle peculiarità dell'outcome critico oggetto di studio e del rispettivo percorso terapeutico. Di fatto, nella maggior parte degli studi inclusi l'intervento è stato erogato in concomitanza del trattamento con farmaci chemioterapici e/o radioterapia, considerando un numero minimo di cicli di

trattamento in un range compreso tra 1-3 e un'intensità di erogazione dell'intervento comparabile (numero minimo di sessioni pari a due e massimo di sei). Considerando che la CRF è un sintomo cronico e duraturo nel tempo (quindi non circoscritto alla durata effettiva del trattamento), gli studi inclusi, di fatto, non consentono una valutazione dell'efficacia degli interventi psicoeducativi nel tempo; solo alcuni studi hanno previsto un rinforzo educativo a distanza dall'intervento.

Quindi, queste evidenze supportano la necessità di condurre maggiori studi sperimentali longitudinali al fine di corroborare l'efficacia degli interventi psicosociali nel tempo, che tengono conto quindi del reale andamento/traiettoria della CRF, e che debbano considerare popolazioni specifiche.

Infine, per quanto riguarda l'eterogeneità sulla modalità di conduzione degli interventi psicoeducativi, quest'ultima è in parte giustificata dalla natura multidimensionale della CRF, e più in generale in funzione della modalità di manifestazione e sintomi associati alla CRF (cluster di sintomi). Per questo motivo, gli interventi psicoeducativi degli studi inclusi prevedevano l'utilizzo di diverse tecniche cognitive, psicologiche, comportamentali, di supporto emotivo e di esercizio fisico, finalizzate al controllo dei fattori causali della CRF. Sebbene l'intensità di erogazione e gli obiettivi degli interventi fossero comparabili tra loro, risulta essere mancante una standardizzazione/un approccio condiviso circa gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF. Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il beneficio degli interventi psicoeducativi nella riduzione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Irrilevante)

Gli studi inclusi (N=9) hanno evidenziato nel complesso come gli interventi psicoeducativi risultino essere moderatamente efficaci e certamente sicuri nel migliorare la CRF; in altre parole, non si evince un peggioramento della CRF nei pazienti che praticano interventi psicoeducativi (e possibili variazioni). Nessun studio ha segnalato l'insorgenza di eventi avversi, anche minimi, nel gruppo di intervento. Pertanto, gli effetti indesiderabili sono stati giudicati come irrilevanti.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come irrilevanti gli effetti indesiderabili degli interventi psicoeducativi sulla gestione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come BASSA, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Nonostante in tutti gli studi inclusi sia stata garantita un'allocation randomizzata in singolo e/o doppio cieco alla valutazione di baseline (*allocation bias*), nella maggior parte dei casi, non è stata poi possibile garantire una cecità (da parte sia dei pazienti che dei professionisti che erogavano l'intervento) rispetto alla tipologia di intervento previsto per ciascun braccio di studio (*performance bias*). Quest'ultimo bias può dunque aver comportato ad una sovra e/o sotto stima dell'efficacia dell'intervento sulla base delle aspettative dei pazienti arruolati rispetto ai potenziali benefici dell'intervento psicoeducativo. Tuttavia, solo per lo studio di Ream et al (2015) tale bias è in parte giustificabile, in quanto si tratta di un RCT con disegno di studio esplorativo il cui limite implicito è quello di testare primariamente la fattibilità dell'intervento, oltre che la sua efficacia (2). Inoltre, per alcuni degli studi inclusi (3,4,6,7) vi è una percentuale rilevante di abbandono dei pazienti nel follow-up, complessivamente in un range tra il 20/30%; tuttavia, solo lo studio di Chan e di Yates forniscono una giustificazione in tal senso (3,7), tale per cui: maggiore è la probabilità di abbandono per stadi di malattia più avanzati e tempi di monitoraggio più lunghi (a tre mesi).

L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=79.07$, $p=0.00$, $I^2=86\%$) non consente una riproducibilità dell'efficacia degli interventi psicoeducativi nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (*inconsistency*). Nello specifico, tale mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore e trattamento, e differenze metodologiche,

quest'ultime relative alle diverse modalità/variazioni di erogazione dell'intervento psicoeducativo (i.e., adozione di tecniche precise versus approccio di supporto educativo più generale). Inoltre, gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF (come outcome primario) sono tutti strumenti self-report, tale per cui i pazienti arruolati possono aver fornito delle risposte socialmente desiderabili (*reporting bias*). Ciononostante, la misurazione dell'esito primario è stata riportata in modo completo per i diversi tempi di rilevazione. Infine, la ridotta numerosità campionaria per alcuni degli studi inclusi (1–3) non consente di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Tuttavia, l'ErT suggerisce di considerare come la ridotta numerosità campionaria sia giustificabile in funzione della natura della tipologia di intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come bassa la qualità complessiva delle evidenze. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

VALORI (Giudizi = Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica degli interventi psicoeducativi per la gestione della CRF e negli studi inclusi (N=9) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la CRF come un esito rilevante degli interventi psicoeducativi. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono nettamente prevalenti rispetto a quelli negativi e dunque a favore degli interventi psicoeducativi nel ridurre la CRF (outcome critico); per loro natura gli interventi psicoeducativi consentono alla persona di avere una maggiore fiducia/senso di controllo nella gestione della propria sintomatologia, alleviare lo stress, e promuovere abilità di self-care/autogestione, avvalorando un bilancio degli effetti a favore dell'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il bilancio degli effetti sia a favore degli interventi psicoeducativi. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi psicoeducativi non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di terapia di tipo psicoeducativo come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella totalità dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono infermieri o professionisti formati e in possesso di certificazione per l'erogazione di interventi di questa natura. Più in generale, un trend rilevato in materia di risorse legate all'intervento è quello degli interventi erogati in remoto (2,4,5). Questi interventi in remoto sono stati di esclusiva natura telefonica e non web-based, il digital divide non ha costituito quindi un ostacolo nell'erogazione. Se appurata l'efficacia dell'intervento per via telefonica, anche solo parzialmente, esso ha il potenziale di rendere economicamente ancora più sostenibile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come variabile la valutazione delle risorse necessarie all'implementazione e diffusione degli interventi psicoeducativi nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Probabilmente aumentato/a)

Le prove di evidenza reperite sono limitate e risulta complesso valutare se gli interventi psicoeducativi abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la loro accessibilità e i loro effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro come descritto negli studi (K colon, K retto, K esofago, K ovarico, K mammella, K polmone, K vescica, K pancreas, K testicolo ecc.) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto degli interventi psicoeducativi su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Infatti, nello scenario in cui questi interventi, seppur efficaci come evidenziato non fossero disponibili per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il

funzionamento psicosociale. Per loro natura e per come sono descritti negli studi inclusi, gli interventi psicosociali hanno l'obiettivo primario di promuovere e supportare le abilità e le conoscenze dei pazienti per una gestione ottimale dei sintomi, attraverso diverse tecniche cognitive, psicologiche, comportamentali e di supporto finalizzate al controllo dei fattori causali della CRF; l'intervento si presenta attuabile in tutti i contesti e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi psicosociali nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, alta (tra il 79 e il 94%) con una percezione positiva da parte dei pazienti, ma è descritta solo in 5 degli studi inclusi (4,6,7,8,9). Tuttavia, è da considerare che tre contributi fra quelli selezionati presentano una componente di intervento telefonico a distanza (2,4,5) che può rappresentare una sfida nel contesto della pratica clinica reale a seguito del maggior numero di risorse necessarie a promuovere una maggiore aderenza e di conseguenza garantire l'efficacia dell'intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come accettabile l'implementazione degli interventi psicoeducativi nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

FATTIBILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

Gli studi inclusi (N=9) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza all'esercizio agli interventi psicoeducativi e di soddisfazione da parte dei pazienti. Al netto della ridotta numerosità campionaria, l'implementazione dell'intervento si presenta come probabilmente attuabile. Gli studi

presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi psicoeducativi per pazienti oncologici con CRF sebbene risulti ancora mancante una standardizzazione/approccio condiviso circa gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=12), sia nel corso della riunione effettuata in data 08/04/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come probabile la fattibilità di implementare gli interventi psicoeducativi nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psicoeducativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (4)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento psicoeducativo* come intervento psicosociale nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n. 4) <i>* L'intervento psicoeducativo è inteso come un intervento con l'obiettivo primario di promuovere e supportare le abilità e le conoscenze dei pazienti per una gestione ottimale dei sintomi. Nell'implementazione di tale tipologia di intervento possono rientrare diverse tecniche cognitive, psicologiche, comportamentali e di supporto finalizzate al controllo dei fattori causali della CRF. Sebbene alcune componenti dell'intervento educativo possono essere personalizzate per essere adattate a specifici fattori causali della CRF, l'associazione tra intervento psicoeducativo e CRF rimane da intendersi efficace (effetti moderati) considerando le diverse possibili modalità di erogazione dell'intervento.</i>		

5.3.4.1 CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento psicoeducativo, quale intervento non farmacologico psicosociale, per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 4: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento psicoeducativo (EFFETTO PICCOLO) che include 4 RCT (Allegato 6.6, figura 1). Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sotto-gruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 4: l'intervento psicoeducativo determina una riduzione della CRF nel breve termine (nell'immediata fase post-intervento fino ad un mese). Inoltre, una modalità di erogazione dell'intervento in presenza o da remoto sono entrambe significative nella riduzione della CRF.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Sebbene la qualità delle evidenze degli studi che hanno testato l'efficacia degli interventi psicoeducativi risulta essere bassa, l'ERT e il Panel di esperti sono concordi nel sostenere come gli interventi psicoeducativi siano degli interventi non farmacologici che, come per gli altri interventi psicosociali, presentano maggiori potenzialità di agire positivamente sulla gestione multidimensionale della CRF, rispetto al solo intervento di esercizio fisico. Pertanto, come riportato anche in altre raccomandazioni cliniche, si suggerisce una combinazione degli interventi non farmacologici per una gestione ottimale della CRF. Inoltre, escludendo l'origine e la manifestazione somatica della CRF (i.e., non determinanti da una reale correlazione con l'avanzamento della malattia e/o dal trattamento), la maggior parte degli interventi psicosociali (in particolar modo gli interventi di mindfulness e CBT) risultano essere più funzionali/efficaci nella gestione dei fattori causali non somatici della CRF nella popolazione post-trattamento e/o in trattamento palliativo. Sulla base di questa riflessione, gli interventi psicoeducativi trovano maggior spazio di implementazione anche nella fase iniziale del trattamento, in quanto il loro fine è prevalentemente di carattere informativo/educativo verso una popolazione che possiede una conoscenza limitata circa il sintomo della CRF e i relativi fattori causali.

v) Monitoraggio e valutazione

Considerare la misurazione di determinanti sociali e di salute che impattano sulla CRF (come ad esempio l'engagement, la self-efficacy, il self-care, lo stato socio-economico, etc) risulta essere cruciale per una valutazione proxy (i.e., intermedia) dell'efficacia degli interventi psicosociali (mindfulness, CBT, psicoeducativi). In altre parole, i fattori determinanti non sono da intendersi esclusivamente come sostitutivi o surrogati dell'outcome primario (dunque indicatori indiretti dell'efficacia dell'intervento), ma potenzialmente sono utili a sostenere la validità, l'affidabilità e la fattibilità di un intervento psicosociale. Di fatto, diversi studi in letteratura hanno dimostrato come tali fattori determinanti abbiano un ruolo di mediazione e/o moderazione nel determinare il raggiungimento di determinanti outcome clinici, pertanto questi ultimi sono da considerare negli approcci di analisi come possibili "confounders".

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi su efficacia programmi di formazione degli interventi psico-sociali e sul loro rapporto costo-efficacia.

Bibliografia

1. Arnes J, Chalder T, Addington-Hall J, Richardson A, Hotopf M. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer*. 2007;110(6):1385–95.
2. Ream E, Richardson A, Alexander-Dann C. Supportive intervention for fatigue in patients undergoing chemotherapy: A randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2006;31(2):148–61.
3. Yates P, Aranda S, Hargraves M, Mirolo B, Clavarino A, McLachlan SA, et al. Randomized controlled trial of an educational intervention for managing fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6027–36.
4. Stanton AL, Ganz PA, Kwan L, Meyerowitz BE, Bower JE, Krupnick JL, et al. Outcomes from the moving beyond cancer psychoeducational, randomized, controlled trial with breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6009–18.
5. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A Randomized Clinical Trial of Energy Conservation for Patients with Cancer-Related Fatigue. *Cancer*. 2004;100(6):1302–10.
6. Bourmaud A, Anota A, Moncharmont C, Tinquaut F, Oriol M, Trillet-Lenoir V, et al. Cancer-related fatigue management: Evaluation of a patient education program with a large-scale randomised controlled trial, the PEPs fatigue study. *British Journal of Cancer*. 2017;116(7):849–58.
7. Chan CWH, Richardson A, Richardson J. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: Results of a psychoeducational randomized controlled trial. *Journal of Pain and Symptom Management* [Internet]. 2011;41(2):347–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.04.024>

8. Ream E, Gargaro G, Barsevick A, Richardson A. Management of cancer-related fatigue during chemotherapy through telephone motivational interviewing: Modeling and randomized exploratory trial. *Patient Education and Counseling* [Internet]. 2015;98(2):199–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2014.10.012>
9. Reif K, De Vries U, Petermann F, Görres S. A patient education program is effective in reducing cancer-related fatigue: A multi-centre randomised two-group waiting-list controlled intervention trial. *European Journal of Oncology Nursing* [Internet]. 2013;17(2):204–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2012.07.002>
10. Dolbeault S, Cayrou S, Brédart A, Viala AL, Desclaux B, Saltel P, et al. The effectiveness of a psycho-educational group after early-stage breast cancer treatment: Results of a randomized French study. *Psycho-Oncology*. 2009;18(6):647–56.
11. Doi SA, Barendregt JJ, Khan S, Thalib L WG. Advances in the meta-analysis of heterogeneous clinical trials I: The inverse variance heterogeneity model. *Contemp Clin Trials*. 2015;45:130–8.

5.3.5 EtD Framework 5° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi di medicina integrativa e complementare (Complementary Integrative Medicine, CIM) nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi CIM: interventi di agopuntura, yoga, Tai Chi – Qigong, e massaggio terapeutico. In accordo con la definizione proposta dal National Center for Complementary and Integrative Health, la CIM comprende una serie di interventi e/o pratiche che normalmente non sono considerate della terapia convenzionale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione (effettuata in data 21/10/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Moderato)

Esito	No dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con gli interventi di agopuntura
CRF(MFI, BFI)	255 (4 RCT)	 Bassa ^{a,b,c}	-	-	SMD 0.7 SD inferiore (1.32 inferiore a 0.08 inferiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1) e post trattamento (2–4) **traggono beneficio dall'erogazione di interventi di agopuntura, con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -0.70 [-0.132; -0.08]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per tipologia di popolazione, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=4) risulta essere di un EFFETTO MODERATO e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.7, **Figura 1**).

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=74\%$) è determinata dalla presenza di diverse popolazione di pazienti coinvolte negli studi inclusi, e dalla variabilità della tipologia e confronto di intervento. A seguire una descrizione di sintesi rispetto ai contenuti e modalità di erogazione degli interventi di agopuntura (Tabella 1).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento di agopuntura		
Deng et al., (2013)	I pazienti arruolati (cancer survivors) nel braccio sperimentale hanno ricevuto l'intervento standardizzato di agopuntura una volta a settimana per sei settimane (totale sei sessioni di trattamento). Utilizzo di aghi di acciaio sterili e monouso (lunghezza 1/3 cm e diametro 32-38 G) posizionati in punti del corpo predefiniti ad una profondità di 0.5-1 cm. Posizionamento di 14 aghi e stimolazione manuale, per una durata di 20 minuti. Confronto: sham acupuncture, tecnica di agopuntura placebo (PA), eseguita lontano dai punti di agopuntura e/o senza stimolazione e manipolazione per evitare di suscitare sensazioni "De Qi" o utilizzando una tecnica non penetrante.	Popolazione: Mista (tumori solidi e non) post-chemioterapia
Mao et al., (2014)	I pazienti arruolati (donne post-menopausa con carcinoma mammario affette da artralgia per trattamento con inibitori dell'aromatasi) nel braccio sperimentale hanno ricevuto l'intervento standardizzato di agopuntura elettrica (EA) due volte a settimana per due settimane, poi una volta a settimana per altre sei settimane (totale di dieci sessioni di trattamento). Utilizzo di aghi (30/40 mm e 0.25 G) posizionati in quattro punti prossimi al dolore articolare e a distanza, con utilizzo di due coppie di elettrodi connessi agli aghi localizzati nelle posizioni di dolore, con elettrostimolazione a due hertz. Durata del posizionamento pari a 30 min, con manipolazione manuale all'inizio e fine seduta. Confronto: sham acupuncture, tecnica di agopuntura placebo (PA) eseguita lontano dai punti di agopuntura e/o senza stimolazione e manipolazione per evitare di suscitare sensazioni "De Qi" o utilizzando una tecnica non penetrante. Usual care waitlist control (WLC): gruppo di controllo che può ricevere l'intervento sperimentale a fine studio.	Popolazione: K mammella
Molassiotis et al (2007)	I pazienti arruolati sono stati randomizzati in due gruppi sperimentali: agopuntura (forma invasiva) e/o agopressione (forma non-invasiva di agopuntura). Agopuntura: utilizzo di aghi di acciaio sterili e monouso (32 G/0.25 mm di diametro) posizionati in tre punti del corpo predefiniti ad una profondità di 0.5-1 in.	Popolazione: Mista (tumori solidi e non) post-chemioterapia

	Posizionamento per una durata di 20 minuti, con stimolazione manuale. Frequenza: tre volte a settimana per due settimane. Invece, nell'agopressione: e ai pazienti veniva insegnato ad applicare pressione sugli stessi punti per 1 minuto ciascuno, ogni giorno per 2 settimane. Confronto: shame agopressione, pressione quotidiana da parte dei pazienti in tre punti non legati al campo energetico.	
Smith et al (2013)	I pazienti arruolati (donne post trattamento per K mammario) nel braccio sperimentale hanno ricevuto l'intervento standardizzato di agopuntura (secondo l'approccio della medicina tradizionale cinese) due volte a settimana per tre settimane, poi una volta a settimana per altre tre settimane (totale di nove sessioni di trattamento). Utilizzo di aghi (Pack device) posizionati in cinque punti di efficacia terapeutica, con stimolazione manuale. Durata del posizionamento degli aghi pari ad un minimo di 20 min (in entrambi i gruppi sperimentali), per una durata complessiva della seduta di 45 min. Confronto: sham acupuncture, tecnica di agopuntura placebo (PA), e usual care waitlist control (WLC): gruppo di controllo che può ricevere l'intervento sperimentale a fine studio.	Popolazione: K mammella (survivors)

Analisi per tipologia di intervento

La stima complessiva degli effetti risulta essere significativa e PICCOLA ($SMD_{overall} = -1.25 [-2.36; -0.14]$) per interventi di agopuntura mediante stimolazione elettrica rispetto al gruppo di controllo (i.e., tecnica di agopuntura placebo e approccio di gestione tradizionale) ad un mese post-intervento (1). Al contrario, la stima complessiva degli effetti non è significativa per interventi di agopuntura tradizionale con stimolazione manuale ($SMD_{overall} = -0.46 [-1.00; 0.09]$). Nello specifico, sia nello studio di Deng et al (2013) e di Smith et al (2013) non emerge una differenza statisticamente significativa tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo sottoposto a tecnica di agopuntura placebo a sei settimane post-intervento. Tuttavia, nello studio di Smith et al (2013) il gruppo di pazienti sottoposti ad un intervento di agopuntura tradizionale con stimolazione manuale, presentavano una riduzione significativa dei livelli di CRF rispetto al gruppo di controllo che non ha ricevuto nessuna tipologia di intervento (i.e., waiting list control) rispettivamente a due, quattro e sei settimane post-intervento (Allegato 6.7, vedi Figura 3).

Analisi per tipologia di tumore

La stima complessiva degli effetti risulta essere significativa e PICCOLA ($SMD_{overall} = -1.13 [-1.72; -0.55]$) per interventi di agopuntura nella popolazione affetta da carcinoma mammario (1,3). Tuttavia, tale effetto non risulta essere significativo in altre tipologie di popolazioni ($SMD_{overall} = -0.33 [-1.18; 0.51]$). Nello specifico, sia nello studio di Deng et al (2013) che nello studio di Molassiotis et al (2007), la maggior percentuale del campione (sia nel gruppo di controllo che in quello sperimentale) era rappresentata da pazienti affetti da carcinoma mammario e linfoma (Allegato 6.7, Figura 4).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I risultati ottenuti dalle analisi sono in linea con le più recenti revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate a riguardo (5). Tuttavia, nell'ambito degli studi interventistici non farmacologici, la gestione dell'effetto placebo nel gruppo di controllo rimane una delle principali sfide per un'accurata interpretazione degli esiti self-report. Nello specifico ambito degli interventi di agopuntura, le più recenti linee guida internazionali hanno raccomandato l'utilizzo di tecniche e dispositivi specifici per il controllo dell'effetto placebo nel gruppo "sham": negli studi inclusi sono stati utilizzati aghi a punta smussata senza penetrazione cutanea (i.e., Park device, Streitberger non-penetrating needles, AsiaMed) (1–3). Ciononostante, le tecniche e gli approcci adottati dagli studi inclusi nel gruppo di controllo "sham" risultano essere eterogenee, pertanto, non è possibile giungere a conclusioni definite per quanto riguarda l'efficacia degli interventi di agopuntura reali *versus* interventi sham di agopuntura. In questo scenario, lo sviluppo di strategie efficaci per separare l'agopuntura *versus* il placebo rimane una sfida importante sia in agopuntura e con interventi diretti ai sintomi soggettivi (6). Pertanto, un'opzione strategica riguarda la rilevazione di biomarcatori (quali ad esempio, dosaggio di citochine infiammatorie, cortisolo salivare e rilevazione dello stress ossidativo) della risposta fisiologica della fatigue ad interventi di agopuntura.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Piccola)

Gli studi inclusi (N=4) hanno evidenziato nel complesso l'efficacia e la sicurezza degli interventi di agopuntura nel migliorare la CRF. Tuttavia, solo lo studio di Molassiotis et al (2007) ha descritto delle complicanze associate alla tipologia di intervento, quali: piccoli sanguinamenti (n= 2 casi), livido/ematoma in sede di

inserzione dell'ago (n=1 caso), percezione di discomfort (n=1 caso), e sensazione di nausea a fine seduta del trattamento (n= 1 caso).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come irrilevanti gli effetti indesiderabili degli interventi di agopuntura sulla gestione della CRF . Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come BASSA, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Per quanto riguarda il rischio di distorsione, la principale criticità è relativa alla procedura di “blinding”. Nello specifico, in tre studi (1,2,4) il terapeuta era a conoscenza del gruppo sperimentale di appartenenza del paziente (performance bias), nonostante nella fase di arruolamento sia stata mantenuta la cecità dei pazienti e sono stati utilizzati appositi sistemi di allocazione (e.g., randomizzazione centralizzata, buste chiuse) (allocation bias). Tale criticità è stata convalidata anche da una recente revisione sistematica sulla distorsione del rischio nei trial sull'agopuntura, in cui si evince come il processo di blinding dei partecipanti e del personale che eroga l'intervento sia nel 47% degli studi RCT inclusi nella revisione sia quello con un più alto rischio di distorsione (7). A tal proposito, una possibile spiegazione risiede nella tipologia di natura dell'intervento. In questo scenario, lo studio di Deng et al (2013) e di Mao et al (2014) hanno indagato qualitativamente la percezione dei pazienti arruolati rispetto al braccio di studio assegnato (i.e., credibility of blinding, COB) al fine di controllare il rischio di occultamento: una differenza non significativa è stata riscontrata tra i gruppi di intervento (8). Infine, nello studio di Smith et al. (2013), la maggior parte delle donne arruolate avevano avuto un'esperienza pregressa rispetto all'utilizzo dell'agopuntura, e di conseguenza maggiore il rischio di riconoscere la tipologia di intervento erogata.

L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=19.05$, $p=0.00$, $I^2=74\%$) non consente una riproducibilità dell'efficacia degli interventi di agopuntura nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (inconsistency). Nello specifico, tale mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore e trattamento, e differenze metodologiche, quest'ultime relative alle diverse modalità/variazioni di erogazione dell'intervento di agopuntura (i.e., invasiva vs non invasiva, elettrica vs manuale). Inoltre, gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF (come outcome primario) sono tutti strumenti self-report, tale per cui i pazienti arruolati possono aver fornito delle risposte socialmente desiderabili (response bias). Ciononostante, la misurazione dell'esito primario è stato riportato in modo completo per i diversi tempi di rilevazione. Infine, la ridotta numerosità campionaria degli studi inclusi ($N=255$) non consente di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Tuttavia, il gruppo di esperti suggerisce di considerare come la ridotta numerosità campionaria sia giustificabile in funzione della natura della tipologia di intervento. Di fatto, un numero ridotto di terapisti (in un range compreso tra 1-6) era coinvolto nell'erogazione dell'intervento per i diversi bracci di studio.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

L'ErT concorda nel mettere in risalto il limitato utilizzo della checklist "Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture" (STRICTA), quale strumento di reporting della qualità dei trial per interventi di agopuntura (9). Tale strumento è stato utilizzato solo nello studio di Molassiotis et al (2007).

VALORI (Giudizi = Nessuna incertezza o variabilità importante)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica dell'agopuntura per la gestione della CRF e negli studi inclusi ($N=4$) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti ($n=9$), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda

in modo unanime nel considerare la CRF come un esito rilevante degli interventi di agopuntura. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono moderatamente prevalenti rispetto a quelli negativi (in taluni e limitati casi gli studi inclusi segnalano la presenza di ematomi o giramenti di testa) e dunque a favore dell'intervento di agopuntura nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sottogruppo effettuate.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il bilancio degli effetti sia a favore degli interventi di agopuntura. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli all'agopuntura non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza (negli studi inclusi i contesti analizzati sono quelli USA, UK e Australia). L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di agopuntura come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella totalità dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono agopunturisti formati (non medici) con esperienza comprovata nel settore; questo aspetto diverge dal contesto italiano, dove l'agopuntura è pratica erogabile solo dal personale medico, elemento che in generale porta a considerare elevate le risorse necessarie.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come variabile la valutazione delle risorse necessarie all'implementazione e diffusione degli interventi di agopuntura nella pratica clinica. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Non favorisce né l'intervento né il confronto)

L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata per definire il prezzo di procedure innovative (come l'introduzione di tecniche di agopuntura che rientrano in senso lato all'interventistica sanitaria terapeutica) attraverso la valorizzazione del beneficio clinico. L'analisi costo-efficacia in questo caso è probabilmente a favore dell'intervento anche se i costi degli interventi di agopuntura non sono dettagliati negli studi inclusi (N=4) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. Se da un lato i costi non sono chiaramente definiti, l'ipotesi è che siano comunque ingenti (posto che il personale formato sia già presente) rispetto a un beneficio che si mostra moderatamente a favore dell'intervento. In tal senso, Molassiotis e colleghi (2012) argomentano come l'agopuntura possa rappresentare un valido trattamento per la CRF ma con il limite che la maggior parte delle soluzioni cliniche di questa natura siano disponibili solo in regime a pagamento; gli autori sottolineano come future ricerche in merito debbano essere orientate ad analisi di costo-efficacia poiché costi elevati – e quindi inevitabili disparità di accesso alle cure – potrebbero dare adito a un ridotto accesso alle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Probabilmente ridotto)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se gli interventi di agopuntura abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (come sottolineato dagli studi inclusi) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto moderato dell'agopuntura su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Però nello scenario in cui l'agopuntura - seppur limitatamente efficace come evidenziato - non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento fisico e psicosociale. Per sua natura, l'agopuntura non è un intervento attuabile in tutti i contesti e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure. A supporto di questa argomentazione, Molassiotis e colleghi (2012) sottolineano come future ricerche in merito debbano essere orientate ad analisi di costo-efficacia poiché costi elevati – e quindi inevitabili disparità di accesso alle cure – potrebbero dare adito a un ridotto accesso alle cure e a una inevitabile mancata equità.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi di agopuntura nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, alta (tra l'81 e il 100%). Tuttavia, è da considerare – sul totale degli studi – come gli interventi di agopuntura erogati o i follow-up possono rappresentare una sfida (come dichiarato dagli autori) per l'impegno logistico e

il tempo necessario a erogare l'intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

FATTIBILITÀ (Giudizi = Varia)

Gli studi inclusi (N=4) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza al trattamento di agopuntura e di soddisfazione da parte dei pazienti (soprattutto nel lavoro di Smith e colleghi [2013] che riporta stralci di testimonianze dei soggetti arruolati). La totalità degli studi inclusi prevedeva l'erogazione di interventi erogati in modo diretto da professionisti formati, certificati e di comprovata esperienza. L'implementazione dell'intervento si presenta come probabilmente attuabile, gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi di agopuntura per pazienti oncologici con CRF, questo però al netto dei problemi di costo-efficacia e conseguente equità del trattamento

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (5)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento agopuntura come intervento complementare/integrativo <i>nel</i> ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n. 5)		

5.3.5.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di agopuntura, quale intervento non farmacologico di medicina complementare e integrativa (CIM), per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 5: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di agopuntura (EFFETTO MODERATO) che include 4 RCT. Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sotto-gruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 5: la stima complessiva dell'effetto risulta essere significativa per gli interventi di agopuntura mediante stimolazione elettrica. Inoltre, la stima complessiva degli effetti risulta essere significativa nella popolazione affetta da carcinoma mammario ma non in altre tipologie di popolazione.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Si suggeriscono gli interventi di medicina complementare, sempre più diffusi nel panorama europeo, sia nella fase di diagnosi, trattamento e post-trattamento, nonostante sia necessario il riconoscimento di figure professionali competenti nel panorama nazionale per l'erogazione degli interventi di CIM.

v) Monitoraggio e valutazione

La registrazione nella documentazione clinica delle caratteristiche dell'intervento di agopuntura, in termini tipologia e frequenza, può consentire una revisione critica dell'effetto di tale intervento sulla fatigue. Si

suggeriscono audit di monitoraggio per l'identificazione di fattori facilitanti o ostacolanti l'applicazione di questa raccomandazione.

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi maggiormente robusti con maggiore validità interna ed esterna sull'efficacia dell'agopuntura sulla fatigue cancro-correlata.

Bibliografia

1. Mao JJ, Farrar JT, Bruner D, Zee J, Bowman M, Seluzicki C, et al. Electroacupuncture for fatigue, sleep, and psychological distress in breast cancer patients with aromatase inhibitor-related arthralgia: A randomized trial. *Cancer*. dicembre 2014;120(23):3744–51.
2. Deng G, Chan Y, Sjoberg D, Vickers A, Yeung KS, Kris M, et al. Acupuncture for the treatment of post-chemotherapy chronic fatigue: a randomized, blinded, sham-controlled trial. *Support Care Cancer*. giugno 2013;21(6):1735–41.
3. Smith C, Carmady B, Thornton C, Perz J, Ussher JM. The Effect of Acupuncture on Post-Cancer Fatigue and Well-Being for Women Recovering from Breast Cancer: A Pilot Randomised Controlled Trial. *Acupunct Med*. marzo 2013;31(1):9–15.
4. Molassiotis A, Vu DV, Ching SSY. The Effectiveness of Qigong in Managing a Cluster of Symptoms (Breathlessness-Fatigue-Anxiety) in Patients with Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther*. gennaio 2021;20:153473542110082.
5. Jang A, Brown C, Lamoury G, Morgia M, Boyle F, Marr I, et al. The Effects of Acupuncture on Cancer-Related Fatigue: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Integr Cancer Ther*. gennaio 2020;19:153473542094967.
6. Kaptchuk TJ. Placebo Effects in Acupuncture. *Med Acupunct*. 1 dicembre 2020;32(6):352–6.
7. Long Y, Chen R, Guo Q, Luo S, Huang J, Du L. Do acupuncture trials have lower risk of bias over the last five decades? A methodological study of 4 715 randomized controlled trials. *Berger V, curatore. PLOS ONE*. 10 giugno 2020;15(6):e0234491.
8. Boutron I, Guttet L, Estellat C, Moher D, Hróbjartsson A, Ravaud P. Reporting Methods of Blinding in Randomized Trials Assessing Nonpharmacological Treatments. *Ford I, curatore. PLoS Med*. 20 febbraio 2007;4(2):e61.
9. Charlesworth K. STRICTA 2010 Checklist. :4.

5.3.6 EtD Framework 6° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di Tai Chi/Qigong è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi di medicina integrativa e complementare (Complementary Integrative Medicine, CIM) nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi CIM: interventi di agopuntura, yoga, Tai Chi – Qigong, e massaggio terapeutico. In accordo con la definizione proposta dal National Center for Complementary and Integrative Health, la CIM comprende una serie di interventi e/o pratiche che normalmente non sono considerate della terapia convenzionale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione (effettuata in data 21/10/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Grande)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con gli interventi di TAI CHI KONG
CRF	810 (10 RCT)	 Bassa qualità	-	-	SMD 0.93 SD inferiore (1.8 inferiore a 0.05 inferiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1–7) e post trattamento (8–10) **traggono beneficio dall'erogazione dell'intervento complementare di Tai chi e/o Chigong, con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -0.93 [-1.8; -0.05]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per tipologia di popolazione, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=10) risulta essere di un EFFETTO GRANDE. Tuttavia, l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) ci sia una possibilità di publication bias (Allegato 6.8, **Figura 1,2**).

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=96\%$) è determinata dalla presenza di diverse popolazione di pazienti coinvolte negli studi inclusi e dalla variabilità della tipologia d'intervento e di confronto. A seguire una descrizione di sintesi rispetto alle caratteristiche della popolazione, contenuti e modalità di erogazione dell'intervento di Tai chi/Chigong (TCQ) (Tabella 1).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento di Tai-Chi/ Qigong		
Chen et al (2013)	I pazienti nel gruppo di intervento sono stati sottoposti a cinque lezioni settimanali di Qigong (nello specifico “walking qigong” una versione modificata del “medical qigong” quale approccio tradizionale), della durata di 40 min, nel corso di 5/6 settimane di trattamento. L'erogazione dell'intervento avveniva per gruppi (1-10 partecipanti per gruppo) e i pazienti erano incoraggiati a praticare Qigong a domicilio. Il “walking qigong” consiste in diversi esercizi di respirazione ed esercizi di movimento. Gruppo di controllo: usual care.	Popolazione: K mammella (stage I-III) in trattamento radioterapico
Yeh et al (2016)	I pazienti nel gruppo di intervento sono stati sottoposti a programmi formativi di Qigong (nello specifico “chan-chuang qi-gong”) erogati nei tre giorni di ricovero per trattamento, e conseguente pratica a domicilio per tre settimane (minimo due ad un massimo cinque volte al giorno) con follow-up di aderenza al programma da parte dell'infermiere di ricerca tramite contatto telefonico. Gruppo di controllo: usual care.	Popolazione: Linfoma non-Hodgking in trattamento chemioterapico
Molassiotis et al (2021)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad un programma di Qigong (programma tradizionale di “quigong standard”) per sei settimane, in gruppi (di massimo sei persone) per 90 min. Per le prime due settimane l'intervento è stato erogato due volte a settimana, per le restanti quattro settimane, i pazienti hanno proseguito a domicilio con gli esercizi, per almeno trenta min/die per cinque volte a settimana. Il programma prevedeva una ripetizione di una serie di semplici esercizi di movimento/postura, esercizi di respirazione e meditazione in modo sincrono. Gruppo di controllo: usual care.	Popolazione: K polmone post-trattamento (stage I-IV)
Chuang et al (2017)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad un programma di “chan-chuang qi-gong” da effettuare a domicilio due/tre volte al giorno per 25 min, per una durata totale di 21 giorni consecutivi (due giorni per la formazione individuale dei pazienti), mediante l'utilizzo di un booklet guida. Gruppo di controllo: usual care.	Popolazione: Linfoma non-Hodgking (stage II-IV) in trattamento chemioterapico
Larkey et al (2015)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad un programma di Qigong/Tai chi (QG/TCE) da effettuare a domicilio due volte al giorno per le prime due settimane e una volta a settimana per le restanti dieci; ogni sessione di durata pari a 60 min, per 12 settimane. Gruppo di controllo: sham quigong (SQG) (gruppo placebo) in cui sono stati adottati movimenti/posture simili al gruppo	Popolazione: K mammella, Post-trattamento (survivors)

	QG/TCE, ma senza l'enfasi sugli aspetti della meditazione e della respirazione.	
Oh et al. (2010)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad un programma di Medical Qigong (MQ), due sessioni settimanali da 90 min ciascuna, per un periodo complessivo di 10 settimane. L'intervento è stato erogato in gruppo (7 a 20 pz) incoraggiando i pazienti a riprodurre gli esercizi a domicilio. Gruppo di controllo: usual care.	Popolazione: Popolazione mixed
Zhang et al (2016)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad esercizi di Tai-Chi (Yang style) al decimo giorno di trattamento, proseguendo con esercizi a domicilio da effettuare quotidianamente per almeno un'ora al mattino fino alla fine del ciclo di trattamento (12 settimane). Gruppo di controllo: esercizio di bassa intensità.	Popolazione: K polmone (stage I-IV) in trattamento chemioterapico
Thongteratham et al (2015)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati arruolati in un programma di Tai-Chi/Qigong (TCQQ) che prevedeva un set di sessioni di esercizi TCQQ (60 min per sessione) tre volte a settimana per 12 settimane, con rinforzo telefonico settimanale per promuovere la ripetizione degli esercizi a domicilio. Gruppo di controllo: rinforzo telefonico per promuovere un'attività fisica regolare a domicilio, tre volte a settimana per 30 min.	Popolazione: K mammella, post-trattamento
Lu et al (2019)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati formati a praticare esercizi aerobici di Baduanjin Qigong (n=due sessioni). Gli esercizi sono stati effettuati in ospedale, in corso di trattamento, ogni giorno per 20-40 min per cinque volte a settimana, proseguendo a domicilio. Gruppo di controllo: educazione tradizionale alla gestione della CRF.	Popolazione: K colon-retto (stage I-III), in trattamento chemioterapico
Mc Quade et al. (2016)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti a un programma di Qigong/Tai chi (QGTC) e/o in un gruppo di esercizio a bassa intensità (i.e., light-exercise), sessioni individuali e/o di gruppo della durata di 40 min per tre volte a settimana, con durata complessiva di 6-8 settimane. I pazienti sono stati incoraggiati a riprodurre gli esercizi a domicilio. Gruppo di controllo: trattamento standard.	Popolazione: K prostata (stage I-III) in trattamento radioterapico

Analisi per tipologia di confronto

Dall'analisi del modello overall (Figura 1) sono stati considerati solo i dati degli studi con braccio di controllo attivo (2,4,6,9). Nel complesso, emerge un effetto moderato e significativo a favore degli interventi TCQ versus un confronto attivo (i.e., sham QG, esercizi aerobici a bassa intensità, interventi educativi) nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = -0.41 [-0.67; -0.15]$). (Allegato 6.8, Figura 3).

Analisi per intensità dell'intervento TCQ

E' stata effettuata un'analisi per sotto-gruppi in base all'intensità/durata dell'intervento di TCQ pari a 3 settimane (3,5), 6/8 settimane (2,7,8) e 12 settimane (4,6,9,10). Nel complesso, emerge un effetto grande e significativo per intervento di TCQ della durata di 3 settimane nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = -3.16 [-3.58; -2.74]$), invece, si stima un effetto moderato e significativo per intervento di TCQ della durata di 12 settimane nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = -0.46 [-0.81; -0.12]$); tuttavia, non emerge un effetto significativo nella riduzione della CRF per intervento TCQ della durata pari a sei/otto settimane ($SMD_{overall} = -0.21 [-2.38; 1.95]$) (Allegato 6.8, Figura 5).

Analisi per tempo di follow-up

E' stata effettuata un'analisi per sotto-gruppi in base alla durata dell'efficacia dell'intervento di TCQ sull'esito primario nei rispettivi tempi di follow-up: post-intervento (1,2,5,7-9), ad un mese (2-4,7,10), a due mesi (4,6,8,10) e a tre mesi (2,6,9). Nel complesso, l'efficacia dell'intervento TCQ risultano essere significativi nel post-intervento ($SMD_{overall} = -0.90 [-1.63; -0.16]$), a due mesi ($SMD_{overall} = -0.39 [-0.73; -0.05]$) e a tre mesi ($SMD_{overall} = -0.44 [-0.86; -0.02]$); tuttavia, l'effetto dell'intervento TCQ non risultano essere significativo a un mese nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = -1.00 [-2.14; 0.14]$) (Allegato 6.8, vedi Figura 6-9).

Analisi per popolazione

Infine, è stata effettuata un'analisi per sotto-gruppo in base alla tipologia di popolazione. Solo per la popolazione affetta da linfoma non-Hodgking (3,5) emerge un effetto grande e significativo a favore dell'intervento TCQ nella riduzione della CRF ($SMD_{overall} = -3.17 [-3.59; -2.75]$); tuttavia, per tutti gli altri sotto-gruppi di popolazione l'effetto risulta essere non significativo (Allegato 6.8, vedi Figura 10).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I risultati ottenuti dalle analisi sono in linea con le più recenti revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate a riguardo (11), tale per cui: l'intervento di TCQ apportano un beneficio nella riduzione della CRF nella popolazione affetta da cancro. Tale evidenza trova un razionale in funzione delle caratteristiche multimodali e multifunzionali dell'intervento di TCQ nella gestione delle co-morbilità fisiche e psichiche nella popolazione affetta da cancro: l'intervento TCQ comprendono esercizi fisici a bassa intensità, regolamentazione del respiro, mindfulness e pratiche di meditazione, esercizi di rilassamento, massaggi terapeutici e pratiche di coltivazione dell'energia "Qi; tale intervento può essere erogato in modo singolo e/o combinato. Pertanto, l'intervento complementare di TCQ risulta essere una valida alternativa nelle condizioni tali per cui l'indicazione all'esercizio fisico è controindicata (e.g., in caso di pazienti anemici, grandi anziani, limitazioni fisiche, si rimanda al PICO 1) o non rientra come opzione di trattamento scelta dal paziente. Tuttavia, emergono delle criticità che non consentono una generalizzazione dei risultati.

La prima criticità riguarda l'eterogeneità delle popolazioni incluse negli studi primari che non ha consentito di stimare con certezza l'effetto dell'intervento TCQ nella riduzione della CRF per gruppo di popolazione specifico, ma è stato possibile fornire solo una stima dell'effetto overall. La seconda criticità riguarda invece una variabilità negli approcci, durata/frequenza e pratiche adottate nell'erogazione dell'intervento TCQ, non consentendo dunque una valutazione dell'effetto TCQ intervento-specifico. Infine, il fatto di considerare come di criterio di inclusione degli studi nella meta-analisi solo quelli pubblicati in lingua inglese può aver comportato all'esclusione di evidenze pubblicate in altre lingue e che avrebbe ipoteticamente condizionato l'interpretazione dell'effetto finale (publication bias). Pertanto, considerando la natura teorica di tali interventi complementari (i.e., medicina tradizionale cinese), è probabile che molti studi siano stati pubblicati in lingua originale e/o su riviste scientifiche locali. Tra gli studi inclusi, sette studi su dieci sono stati condotti in contesti culturali asiatici (Taiwan, china, thailandia) (3–8,10).

L'effetto stimato in questa revisione è da intendersi solo per l'intervento di Tai-chi e/o Qigong (TCQ), nonostante negli approcci non farmacologici mente-corpo rientrano anche altre tipologie di intervento complementare, ad esempio: arte terapia, musico terapia, omeopatia e/o farmaci naturali.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Irrilevante)

Dagli studi inclusi (N=10) non sono stati registrati eventi avversi o complicanze, tale per cui considerare gli interventi complementari di TCQ come una pratica sicura.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come irrilevanti gli effetti indesiderabili dell'intervento di Tai chi/Chigong sulla gestione della CRF. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come **BASSA**, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Per quanto riguarda il rischio di distorsione, sebbene in tutti gli studi inclusi sia stato adottato un valido approccio di randomizzazione e garantito un occultamento nell'allocazione dei pazienti ai gruppi sperimentali (allocation bias) al baseline, non è stato possibile mantenere il blind da parte dei pazienti e dei professionisti erogatori dell'intervento TQC rispetto al gruppo di appartenenza nella fase post-arruolamento (performance bias). Tuttavia, solo per lo studio di Larkey et al (2015) è stato adottato un disegno di studio a doppio cieco, tale per cui solo il professionista che erogava l'intervento era a conoscenza del gruppo di appartenenza dei pazienti. Inoltre, sia nello studio di Chuang et al (2017) che nello studio di Mc Quade et al (2016) sono state riscontrate delle differenze al baseline tra i gruppi sperimentali e che possono ricondurre a bias legati al processo di randomizzazione (selection bias). La conoscenza da parte del paziente rispetto al gruppo di appartenenza può aver influenzato la valutazione sulla propria percezione di CRF (response bias), nonostante tale limite sia implicito nella natura di questa tipologia di interventi e della modalità di misurazione dell'outcome primario in quanto esito self-report. Inoltre, sia nello studio di Zhang et al (2016) che nello studio di Chuang et al (2017) "l'outcome assessor" non era in blind rispetto al gruppo di appartenenza dei pazienti

(detection bias). Infine, la maggior parte degli studi inclusi non ha dichiarato l'adozione di quale approccio analitico (intention-to-treat o per-protocol) sia stato utilizzato per la gestione di bias derivanti dall'esclusione dei pazienti dallo studio, nonostante il tasso di abbandono all'intervento di TCQ è stato registrato in 7/10 come basso (3,3,5–7,9,10) e in 4/10 come alto (1,2,8) (attrition bias). Un approccio di intention-to-treat analisi è stato adottato solo in due studi (1,8).

L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=232.75$, $p=0.00$, $I^2=96\%$) non consente dunque una riproducibilità dell'efficacia degli interventi di TCQ nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (inconsistency). Nello specifico, tale mancanza di riproducibilità è dovuta a popolazioni differenti e alle diverse forme di TCQ adottate. Infine, la ridotta numerosità campionaria degli studi inclusi ($N=810$), in particolare per quanto riguarda gli studi di Thongteratham e di Mc Quadenon, non consentono di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Infine, la probabilità di distorsioni relative alla pubblicazione rendono fortemente sospetto la stima dell'effetto overall (publication bias).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti ($n=9$), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare come bassa la qualità complessiva delle evidenze. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

VALORI (Giudizi =Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica del Tai-Chi/Qigong (TCQ) (in tutte le sue accezioni) per la gestione della CRF e negli studi inclusi ($N=10$) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la CRF come un esito rilevante dell'intervento di TCQ. Pertanto, non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono prevalenti rispetto a quelli negativi (nessuno studio incluso riporta effetti indesiderabili di sorta). Gli effetti desiderabili si dimostrano dunque a pienamente favore dell'intervento di TCQ nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sotto-gruppo effettuate.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione effettuata in data 21/10/2022 che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare il bilancio degli effetti sia a favore dell'intervento di TCQ. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi dell'intervento TCQ non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza (negli studi inclusi i contesti analizzati sono quelli di Cina, Taiwan, USA, Vietnam, Australia, Thailandia). L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi (soprattutto nei contesti asiatici), ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di TCQ come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. Solo Chuang e colleghi (2017) asseriscono esplicitamente il burden di dover aggiungere staff e tempo alla usuale pratica clinica, ma non fornendo dettagli che possano far desumere il razionale che sottende tale affermazione. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari

che sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono *TMC nurses*, *Qigong masters* (non medici), *Qigong instructors* (non medici) o *Qigong practitioners* (non medici) con esperienza comprovata nel settore ma comunque esterni al contesto sanitario, tranne che nell'esperienza riportata da Lu e colleghi (2019); questo aspetto si allinea al contesto italiano, dove il TCQ non è pratica ascrivibile ad un particolare professionista della salute (se non specificamente a professionisti della riabilitazione con percorsi di studio in ambito della medicina orientale o TMC), elemento che in generale porta a considerare elevate le risorse necessarie.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Non favorisce né l'intervento né il confronto)

L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata per definire il prezzo di procedure innovative (come l'introduzione di classi di TCQ che rientrano in senso lato all'interventistica sanitaria terapeutica) attraverso la valorizzazione del beneficio clinico. L'analisi costo-efficacia in questo caso è probabilmente a favore dell'intervento anche se i costi dell'intervento di TCQ non sono dettagliati in nessun modo negli studi inclusi (N=10) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. Se da un lato i costi non sono chiaramente definiti, l'ipotesi è che siano comunque ingenti (posto che il personale formato sia già presente o facilmente inseribile nella realtà di cura del contesto) rispetto a un beneficio che si mostra moderatamente a favore dell'intervento. Nessun autore sottolinea come future ricerche in merito debbano essere orientate ad analisi di costo-efficacia poiché costi elevati – e quindi inevitabili disparità di accesso alle cure – potrebbero dare adito a un ridotto accesso alle cure, Solo Chuang e colleghi (2017) asseriscono esplicitamente il burden

di dover aggiungere staff e tempo alla usuale pratica clinica, ma non fornendo dettagli che possano far desumere il razionale che sottende tale affermazione e non correlando l'affermazione ad elementi economici.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

EQUITÀ (Giudizi = Varia)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se l'intervento di TCQ abbia o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (come sottolineato dagli studi inclusi) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto del TCQ su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Però nello scenario in cui il Tai-chi/Qigong - seppur limitatamente efficace come evidenziato - non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento fisico e psicosociale. Per sua natura, il TCQ non è un intervento attuabile in tutti i contesti italiani e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza al TCQ nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, media (il 60 e il 96%). Tuttavia, è da considerare – sul totale degli studi – come l'intervento di TCQ erogato al follow-up possa rappresentare una sfida (come dichiarato da diversi autori, in primis Chuang e colleghi) per l'impegno logistico

e il tempo necessario a erogare l'intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

FATTIBILITÀ (Giudizi = Varia)

Gli studi inclusi (N=10) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento e aderenza al trattamento di TCQ. La totalità degli studi inclusi prevedeva l'erogazione di un intervento erogato in modo diretto da professionisti formati come istruttori, a vario titolo, di TCQ e una percentuale ampia di intervento al domicilio. L'implementazione dell'intervento si presenta come probabilmente attuabile, gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre l'intervento di TCQ per pazienti oncologici con CRF, questo però al netto dei problemi di costo-efficacia e conseguente equità del trattamento. Si evidenzia inoltre, a favore della fattibilità dell'intervento, il fatto che gli esercizi possano essere svolti al domicilio, applicando in autonomia - dopo una curva di apprendimento sicura - gli elementi fondanti dei Tai-chi/Qigong. Gli esercizi guidati e i booklet utilizzati a supporto dei pazienti dimostrano quanto il TCQ sia di facile apprendimento, elemento che supporta la fattibilità dell'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessuna considerazione aggiuntiva da parte del panel

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di Tai Chi/Qigong è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (6)	Forza della raccomandazione
BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento di Tai chi/Qigong come intervento complementare/integrativo <i>nel</i> ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA

<i>COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n.5)</i>
--

5.3.6.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di Tai Chi/Qigogn (TCQ), quale intervento non farmacologico di medicina complementare e integrativa (CIM), per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 6: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di TCQ (EFFETTO GRANDE) che include 10 RCT. Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sottogruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 6: la stima dell'effetto dell'intervento di TCQ al confronto con gruppi di controllo attivi è significativa a favore dell'intervento TCQ. Rispetto all'intensità dell'intervento emerge invece un effetto significativo per un intervento di TCQ della durata di tre e 12 settimane, con un effetto significativo che si mantiene nel post-intervento, a due e tre mesi. Infine, emerge un effetto grande e significativo solo per la popolazione affetta da linfoma non-Hodking.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia l'utilizzo di corsi di formazione per diffondere maggiormente la consapevolezza degli interventi di medicina complementare tra gli operatori sanitari.

v) Monitoraggio e valutazione

La registrazione nella documentazione clinica delle caratteristiche dell'intervento di Tai Chi/Qigong, in termini tipologia e frequenza, può consentire una revisione critica dell'effetto di tale intervento sulla fatigue. Si suggeriscono audit di monitoraggio per l'identificazione di fattori facilitanti o ostacolanti l'applicazione di questa raccomandazione.

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi con maggiore validità interna ed esterna.

Bibliografia

1. Oh B, Butow P, Mullan B, Clarke S, Beale P, Pavlakis N, et al. Impact of Medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Oncol.* marzo 2010;21(3):608–14.
2. McQuade JL, Prinsloo S, Chang DZ, Spelman A, Wei Q, Basen-Engquist K, et al. Qigong/tai chi for sleep and fatigue in prostate cancer patients undergoing radiotherapy: a randomized controlled trial: Qigong/tai chi in prostate cancer patients. *Psychooncology.* novembre 2017;26(11):1936–43.
3. Yeh ML, Chung YC. A randomized controlled trial of qigong on fatigue and sleep quality for non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* agosto 2016;23:81–6.
4. Zhang LL, Wang SZ, Chen HL, Yuan AZ. Tai Chi Exercise for Cancer-Related Fatigue in Patients With Lung Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* marzo 2016;51(3):504–11.
5. Chuang TY, Yeh ML, Chung YC. A nurse facilitated mind-body interactive exercise (Chan-Chuang qigong) improves the health status of non-Hodgkin lymphoma patients receiving chemotherapy: Randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud.* aprile 2017;69:25–33.
6. Lu Y, Qu HQ, Chen FY, Li XT, Cai L, Chen S, et al. Effect of Baduanjin Qigong Exercise on Cancer-Related Fatigue in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Oncol Res Treat.* 2019;42(9):431–9.
7. Rutter CE, Moran MS. Qigong Improves Quality of Life in Women Undergoing Radiotherapy for Breast Cancer: Results of a Randomized Controlled Trial. *Breast Dis Year b Q.* gennaio 2013;24(4):381–2.
8. Molassiotis A, Vu DV, Ching SSY. The Effectiveness of Qigong in Managing a Cluster of Symptoms (Breathlessness-Fatigue-Anxiety) in Patients with Lung Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther.* gennaio 2021;20:153473542110082.
9. Larkey LK, Roe DJ, Weihs KL, Jahnke R, Lopez AM, Rogers CE, et al. Randomized Controlled Trial of Qigong/Tai Chi Easy on Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors. *Ann Behav Med.* aprile 2015;49(2):165–76.
10. Thongteratham N, Pongthavornkamol K, Olson K, Ratanawichitrasin A, Nityasuddhi D, Wattanakitkrlert D. Effectiveness of Tai Chi Qi Qong Program for Thai Women with Breast Cancer: A Randomized Control Trial. 2015;19(4):15.

11. Wayne PM, Lee MS, Novakowski J, Osypiuk K, Ligibel J, Carlson LE, et al. Tai Chi and Qigong for cancer-related symptoms and quality of life: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* aprile 2018;12(2):256–67.

5.3.7 EtD Framework 7° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi di medicina integrativa e complementare (Complementary Integrative Medicine, CIM) nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi CIM: interventi di agopuntura, yoga, Tai Chi – Qigong, e massaggio terapeutico. In accordo con la definizione proposta dal National Center for Complementary and Integrative Health, la CIM comprende una serie di interventi e/o pratiche che normalmente non sono considerate della terapia convenzionale (cit).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione (effettuata in data 21/10/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = Moderato)

Esito	Nr dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Qualsiasi altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con gli interventi di yoga
CRF	1094 (11 RCT)	GGGOO Bassa RPO	-0.35	-	SMD 0.35 SD inferiore (0.61 inferiore a 0.09 inferiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1–8) e post trattamento/survivors (7,9–12) **traggono beneficio dall'erogazione di interventi di yoga, con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -0.35 [-0.61; -0.09]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando che gli studi differivano principalmente per caratteristiche di popolazione e tipologia di intervento, una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=11) risulta essere di un EFFETTO MODERATO e l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) gli studi si posizionano simmetricamente, suggerendo come improbabile il publication bias (Allegato 6.9, **Figura 1,2**).

Analisi per sottogruppo

L'alta eterogeneità degli studi inclusi ($I^2=76\%$) è determinata principalmente dalle caratteristiche della popolazione inclusa (donne con carcinoma mammario in trattamento versus donne con carcinoma mammario post-trattamento) e dalla variabilità della tipologia di intervento erogata. A seguire una descrizione di sintesi degli studi inclusi (Tabella 1).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento di yoga		
Chakrabarty 2015	Nel gruppo sperimentale è stato erogato un intervento di "pranayama" che prevedeva diversi esercizi di respirazione: nadi sodhana, sheethali, brahmari. Tale intervento è stato erogato per 5 volte a settimana, mattino e sera, per sei settimane in corso di trattamento. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento adiuvante di radioterapia
Bower (2012)	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga (forma tradizione di Iyengar yoga) della durata complessiva di 12 settimane: una lezione di 90 min due volte a settimana. Tale programma si focalizzava prevalentemente su tecniche posturali e di respirazione. Invece, il gruppo di controllo prevedeva un intervento educativo della durata complessiva di 120 minuti una volta a settimana per 12 settimane: approccio didattico sul tema della fatigue e relative complicanze (fisiche e psicologiche), con domande e discussioni di gruppo.	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, post-trattamento (survivors) con CRF persistente
Lötzke 2016	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga (forma tradizione di Iyengar yoga) della durata complessiva di 12 settimane: una lezione di 60 min una volta a settimana, facendo riferimento agli elementi tradizionali dello yoga: asanas e pranayama. Invece, il gruppo di controllo prevedeva esercizi fisici terapeutici (PEI) della durata di 60 min una volta a settimana, per 12 settimane. Entrambi i gruppi potevano riprodurre gli esercizi a domicilio.	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento neo-adiuvante
Moadel 2007	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga (forma tradizione di Iyengar yoga) della durata complessiva di 12 settimane: una lezione di un ora e mezza, una volta a settimana. Tale programma si focalizzava prevalentemente su tecniche posturali, di respirazione e tecniche di meditazione (dhyana). Inoltre, i pazienti del gruppo sperimentale potevano riprodurre giornalmente tali tecniche anche a domicilio mediante l'utilizzo di una guida registrata. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali.	Popolazione: Donne con carcinoma mammario (gruppo multietnico), in trattamento adiuvante e post-trattamento
Vadiraja 2017	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga (forma tradizione di Iyengar yoga): programma individuale che si focalizzava prevalentemente su tecniche posturali, di respirazione, tecniche di meditazione (dhyana) e counseling. Il gruppo di controllo ha ricevuto una terapia educativa di supporto individuale. In entrambi i gruppi la durata dell'intervento è stata pari a tre mesi.	Popolazione: Donne con carcinoma mammario metastatico, non in trattamento
Cramer 2015	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga (forma tradizione di Iyengar yoga) della durata complessiva di 12 settimane: una lezione di 90	Popolazione:

	min, una volta a settimana. Tale programma si focalizzava prevalentemente su tecniche posturali, di respirazione e tecniche di meditazione Buddhista (dhyana). Le donne nel gruppo sperimentale sono state incoraggiate alla riproduzione di tali tecniche anche a domicilio. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Donne con carcinoma mammario, post-trattamento (survivors)
Chaoul 2018	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma tibetano Yoga (Tibetan yoga program, TYP) della durata complessiva di 12 settimane: una lezione di 75-90 min, per quattro volte in corso di trattamento. Il programma TYP comprendeva quattro principali componenti: mindfulness e meditazione, esercizi di respirazione, movimenti posturali Tsa Lung, meditazione. Il secondo gruppo di intervento "stretching program" (STP) prevedeva esercizi fisici specifici per il recupero psico-fisico di donne in trattamento. I gruppi TYP e STP al termine delle quattro sessioni, sono seguite altre tre sessioni di rinforzo fino a sei mesi. I pazienti arruolati nei due gruppi erano incoraggiati a riprodurre gli esercizi a domicilio. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento chemioterapico
Chandwani 2010	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Yoga (forma tradizione di Patanjali yoga) della durata complessiva di 6 settimane: due lezioni di 60 min per settimana, in corso di trattamento (per un massimo di 12 lezioni). Il programma prevedeva un modulo multidimensionale, da riprodurre a domicilio almeno una volta al giorno. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento radioterapico
Chao-Jung 2014	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di <u>Yoga focalizzato sull'esercizio fisico</u> , della durata complessiva di 8 settimane: due lezioni di 60 min due volte a settimana, in corso di trattamento (per un massimo di 16 lezioni). Nello specifico, erano previsti esercizi fisici di anusara yoga, esercizi di stretching, rilassamento e di riscaldamento. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento chemioterapico adiuvante
Banasik 2010	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Iyengar Yoga della durata complessiva di 8 settimane: lezioni di 90 min per due volte a settimana, in corso di trattamento. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, post-trattamento (survivors)
Kiecolt-Glaser 2014	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Hatha Yoga per gruppi di 4-20 partecipanti, della durata complessiva di 12 settimane: lezioni di 90 min per due volte a settimana (per un massimo di 24 lezioni); in tale gruppo, i partecipanti erano incoraggiati a riprodurre gli	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, post-trattamento (survivors)

	esercizi a domicilio. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	
Jong 2018	Nel gruppo di intervento è stato erogato un programma di Dru Yoga (programma specifico designato per donne con carcinoma mammario): lezioni di 75 min, una volta a settimana per 12 settimane. Inoltre, i partecipanti erano incoraggiati a riprodurre gli esercizi a domicilio per un minimo di 5 min/die. Il gruppo di controllo ha ricevuto le cure tradizionali (waited-list control).	Popolazione: Donne con carcinoma mammario, in trattamento chemioterapico neo-adiuvante

L'intervento complementare di yoga risulta essere efficace nella riduzione della CRF sia in corso di trattamento neo-adiuvante/adiuvante ($SMD_{overall} = -0.30 [-0.54; -0.05]$) che nel post-trattamento, nella popolazione di survivors ($SMD_{overall} = -0.69 [-1.13; -0.25]$) (Allegato 6.9, Figura 3,5). Tuttavia, l'effetto più piccolo negli studi che hanno testato l'efficacia dell'intervento di yoga nella popolazione in corso di trattamento è in parte dovuto agli alti livelli di CRF che la donna può sperimentare in corso di trattamento. Come dimostrato nello studio di Chao-Jung (2018), coloro che presentano più alti livelli di CRF alla baseline l'intervento di yoga non è risultato essere efficace. Pertanto, è proprio in questa categoria di pazienti (in corso di trattamento e con alti livelli di CRF al baseline) che si riscontra un minore tasso di aderenza all'intervento (2,5,11), e per i quali è richiesto un maggiore tempo di erogazione dell'intervento. Per quanto riguarda invece le caratteristiche della tipologia di intervento, è stata effettuata un'analisi di sotto-gruppo in base alla frequenza totale di lezioni di yoga erogate durante l'intervento: n=12 lezioni (1,3–5,10), n=16 lezioni (9,12), n=24 lezioni (6,11). In tutte le analisi di sotto-gruppo, l'effetto è risultato essere significativo (Allegato 6.9, Figura 7,8,9)

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I risultati ottenuti dalle analisi sono in linea con le più recenti revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate a riguardo (13–15). Di fatto, lo yoga risulta essere un intervento complessivo, che racchiude dunque la componente fisica, mentale e spirituale, funzionale alla gestione multidimensionale della CRF. Tuttavia, gli studi inclusi hanno adottato tecniche di yoga differenti: Hatha yoga (forma tradizionale di Iyengar yoga che si focalizza sugli esercizi di postura e tecniche di respirazione) (4–7,9–12), Yoga tibetano (che si orienta più sugli esercizi di meditazione) (2), Patanjali Yoga (approccio che origina dalla tradizione indiana) (1) e Dru Yoga (programma specifico di Yoga per donne con carcinoma mammario che origina dalla forma tradizionale

di yoga) (3); forme di yoga e tecniche spesso erogate in modo combinato e/o come singolo intervento, in modo individuale e/o in gruppo. Infine, gli effetti stimati si possono considerare come validi solo per la popolazione di donne affette da carcinoma mammario; risulta dunque necessario espandere la conoscenza anche in altre popolazioni.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Piccola)

Nel complesso, solo due studi hanno descritto l'insorgenza di eventi avversi. Nello studio di Jong 2018, le donne in trattamento chemioterapico neo-adiuvante, sia nel gruppo di intervento (n=57) che nel gruppo sperimentale (n=45), hanno presentato: neuropatia, fatigue e nausea; sintomi potenzialmente correlati al trattamento in corso. Tuttavia, nello studio di Kiecolt-Glaser 2014, sono stati descritti solo due casi di donne post-trattamento che hanno presentato dei sintomi potenzialmente correlati all'intervento di yoga, quali: lombalgia e algia alla spalla.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione (effettuata in data 21/10/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare l'assenza significativa di effetti indesiderati derivati dall'intervento di yoga.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come **BASSA**, quindi ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

In tutti gli studi inclusi l'allocazione è avvenuta in modo random, garantendo un occultamento dell'allocazione al baseline; tuttavia, sono negli studi di Lotzke et al. (2016) e di Banasik et al. (2010) non sono rilevabili informazioni specifiche rispetto a questo primo elemento di valutazione (allocation bias). Considerando la natura della tipologia di intervento, sia i partecipanti allo studio che i professionisti erogatori dell'intervento erano a conoscenza del gruppo di appartenenza (performance bias); inoltre, in otto studi (1–4,6,8,10,11) non viene specificato se colui responsabile della valutazione degli esiti fosse in cieco rispetto all'assegnazione del

gruppo, e considerando la natura di misurazione dell'esito (i.e., self-report) la conoscenza rispetto al gruppo di apparenza può aver influenzato la valutazione dell'esito (detection bias). In alcuni studi (2,3), l'elevata percentuale di abbandono allo studio (attrition bias) può aver generato gruppi di confronto non bilanciati, determinando dunque delle distorsioni sulla stima dell'effetto. Complessivamente, la maggiore percentuale di abbandono si è verificata nel gruppo di intervento (circa del 20% nello studio di Jong e circa del 40% nello studio di Chaoul), per motivi legati principalmente ad una volontà personale del paziente di abbandonare lo studio (e.g., mancanza di tempo, difficoltà logistiche, etc), un cambiamento dello stato di salute del paziente, oppure pazienti persi al follow-up. Questi due studi hanno pertanto adottando un approccio di analisi "per protocol, PP"; tale approccio di analisi non consente dunque di testare l'effectiveness dell'intervento, pertanto, valutare se l'abbandono allo studio è legato alla tipologia di intervento. Infine, è importante sottolineare come l'elevata percentuale di abbandono descritta in questi due studi, possa essere in parte attribuita alle condizioni di studio che prevedevano un arruolamento di donne per carcinoma mammario in corso di trattamento (neo e/o adiuvante). Di fatto, gli stessi autori specificano come in questa specifica fase del trattamento, possano essere maggiori le difficoltà di reclutamento e di aderenza a trattamenti non farmacologici complementari.

L'elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q = 54,29$, $p = 0,00$, $I^2 = 76\%$) non consente una riproducibilità dell'efficacia degli interventi di yoga nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (inconsistency). Nonostante tutti gli studi abbiano testato l'efficacia dell'intervento di yoga nella popolazione di donne affette da carcinoma mammario, la mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze che riguardano la tipologia trattamento (chemioterapia, radioterapia, nessun trattamento), la tipologia di stadiazione della malattia (I-III, IV, IV, malattia metastatica), e a differenze metodologiche, quest'ultime relative alle diverse modalità/variazioni di erogazione dell'intervento di yoga. Inoltre, gli strumenti utilizzati per la misurazione della CRF (come outcome primario) sono tutti strumenti self-report, tale per cui i pazienti arruolati possono aver fornito delle risposte socialmente desiderabili (response bias). A tal proposito, solo lo studio di Chakrabarty ha utilizzato uno strumento di misurazione della CRF non conforme agli strumenti identificati dall'ErT come idonei alla valutazione dell'esito; pertanto, questo studio è stato escluso dalle analisi finali.

Infine, la ridotta numerosità campionaria per alcuni degli studi inclusi (9–11) non consente di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per

ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1). Tuttavia, l'ErT suggerisce di considerare come la ridotta numerosità campionaria sia giustificabile in funzione della natura della tipologia di intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

VALORI (Giudizi = Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica dello yoga (in tutte le sue accezioni) per la gestione della CRF e negli studi inclusi (N=12) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono prevalenti rispetto a quelli negativi (uno studio ha descritto l'insorgenza di eventi avversi quali neuropatia, fatigue e nausea, tutti sintomi potenzialmente correlati al trattamento in corso; in uno studio sono invece segnalati solo due casi di donne post-trattamento che hanno presentato dei sintomi potenzialmente correlati all'intervento di yoga, quali: lombalgia e algia alla spalla). Gli effetti desiderabili si dimostrano dunque a favore dell'intervento di yoga nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sotto-gruppo effettuate.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli lo yoga non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza (negli studi inclusi i contesti analizzati sono quelli di USA, India, Taiwan, Germania e Olanda). L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di yoga come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. Solo Moadel e colleghi (2007) asseriscono esplicitamente "l'economicità" di tali interventi rispetto a quelli standard, ma non fornendo dettagli che possano far desumere il razionale che sottende tale affermazione. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che nella totalità dei casi sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono *yoga instructors* (non medici) con esperienza comprovata nel settore ma comunque esterni al contesto sanitario; questo aspetto si allinea al contesto italiano, dove lo yoga non è pratica ascrivibile ad un particolare professionista della salute (se non specificamente a professionisti della riabilitazione con percorsi di studio in ambito della medicina orientale), elemento che in generale porta a considerare elevate le risorse necessarie.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Non favorisce né l'intervento né il confronto)

L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata per definire il prezzo di procedure innovative (come l'introduzione di classi di yoga che rientrano in senso lato all'interventistica sanitaria terapeutica) attraverso la valorizzazione del beneficio clinico. L'analisi costo-efficacia in questo caso è probabilmente a favore dell'intervento anche se i costi degli interventi di yoga non sono dettagliati in nessun modo negli studi inclusi

(N=12) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. Se da un lato i costi non sono chiaramente definiti, l'ipotesi è che siano comunque ingenti (posto che il personale formato sia già presente o facilmente inseribile nella realtà di cura del contesto) rispetto a un beneficio che si mostra moderatamente a favore dell'intervento. Nessun autore sottolinea come future ricerche in merito debbano essere orientate ad analisi di costo-efficacia poiché costi elevati – e quindi inevitabili disparità di accesso alle cure – potrebbero dare adito a un ridotto accesso alle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

EQUITÀ (Giudizi = Varia)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se gli interventi di yoga abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (come sottolineato dagli studi inclusi) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto dello yoga su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Però nello scenario in cui lo yoga - seppur limitatamente efficace come evidenziato - non fosse disponibile per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento fisico e psicosociale. Per sua natura, lo yoga non è un intervento attuabile in tutti i contesti italiani e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure. Moadel e colleghi (2007) ipotizzano a questo proposito limitatamente all'intervento realizzato in classi ampie di donne affette da neoplasia della mammella, ragionando però su un diverso outcome rispetto a quanto analizzato nel presente documento, un possibile effetto di aumento del *social well-being* in donne appartenenti a minoranze e/o senza supporto sociale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi di yoga nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, media (il 53 e il 93%). Tuttavia, è da considerare – sul totale degli studi – come gli interventi di yoga erogati o i follow-up possono rappresentare una sfida (come dichiarato dagli autori) per l’impegno logistico e il tempo necessario a erogare l’intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l’intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

FATTIBILITÀ (Giudizi = Varia)

Gli studi inclusi (N=12) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento, aderenza al trattamento di yoga e di soddisfazione da parte dei pazienti (soprattutto nel lavoro Chakrabarty e colleghi che riportano un aumento della “coesione sociale” nei partecipanti all’intervento). La totalità degli studi inclusi prevedeva l’erogazione di interventi erogati in modo diretto da professionisti formati come istruttori di yoga. L’implementazione dell’intervento si presenta come probabilmente attuabile, gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi di yoga per pazienti oncologici con CRF, questo però al netto dei problemi di costo-efficacia e conseguente equità del trattamento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Lo yoga, nel tempo/quindi facendo una valutazione dei potenziali benefici a lungo termine, può essere svolto in autonomia anche dalla persona.

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l’intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (7)	Forza della raccomandazione

BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento di yoga come intervento complementare/integrativo nel ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
<i>COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n.5)</i>		

5.3.7.1 CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di yoga, quale intervento non farmacologico di medicina complementare e integrativa (CIM), per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 7: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di yoga (EFFETTO MODERATO) che include 11 RCT. Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Pertanto, bias metodologici circa il disegno di studio (ovvero performance bias, detection bias, attrition bias ed imprecision bias) e l'eterogeneità tra gli studi inclusi non consentono una riproducibilità degli interventi nella realtà clinica e condizionano la qualità delle evidenze. Quindi, si rimanda alle considerazioni per sottogruppi per ulteriori suggerimenti circa l'utilizzo della raccomandazione nei contesti di pratica clinica.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 7: l'intervento di yoga risulta essere efficace nella riduzione della CRF sia in corso di trattamento che nella fase post-trattamento. Inoltre, calcolando la stima degli effetti per intensità dell'intervento, lo yoga risulta essere efficace con un'intensità di 12, 16 e 24 lezioni.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Si consiglia l'utilizzo di corsi di formazione per diffondere maggiormente la consapevolezza degli interventi di medicina complementare tra gli operatori sanitari.

v) Monitoraggio e valutazione

La registrazione nella documentazione clinica delle caratteristiche dell'intervento di yoga, in termini tipologia e frequenza, può consentire una revisione critica dell'effetto di tale intervento sulla fatigue. Si suggeriscono audit di monitoraggio per l'identificazione di fattori facilitanti o ostacolanti l'applicazione di questa raccomandazione.

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi con maggiore validità interna ed esterna.

Bibliografia

1. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, Raghuram NV, Spelman A, Nagarathna R, et al. Randomized, Controlled Trial of Yoga in Women With Breast Cancer Undergoing Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1 aprile 2014;32(10):1058–65.
2. Chaoul A, Milbury K, Spelman A, Basen-Engquist K, Hall MH, Wei Q, et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: Tibetan Yoga in Breast Cancer Patients. *Cancer*. 1 gennaio 2018;124(1):36–45.
3. Jong MC, Boers I, Schouten van der Velden AP, Meij S van der, Göker E, Timmer-Bonte ANJH, et al. A Randomized Study of Yoga for Fatigue and Quality of Life in Women with Breast Cancer Undergoing (Neo) Adjuvant Chemotherapy. *J Altern Complement Med*. settembre 2018;24(9–10):942–53.
4. Lötze D, Wiedemann F, Rodrigues Recchia D, Ostermann T, Sattler D, Ettl J, et al. Iyengar-Yoga Compared to Exercise as a Therapeutic Intervention during (Neo)adjuvant Therapy in Women with Stage I–III Breast Cancer: Health-Related Quality of Life, Mindfulness, Spirituality, Life Satisfaction, and Cancer-Related Fatigue. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:1–8.
5. Moadel AB, Shah C, Wylie-Rosett J, Harris MS, Patel SR, Hall CB, et al. Randomized Controlled Trial of Yoga Among a Multiethnic Sample of Breast Cancer Patients: Effects on Quality of Life. *J Clin Oncol*. 1 ottobre 2007;25(28):4387–95.
6. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, Chen SM, Huang WT, Chen SW. The Effect of Yoga Exercise on Improving Depression, Anxiety, and Fatigue in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Nurs Res*. settembre 2014;22(3):155–64.
7. Vadiraja H, Rao R, Nagarathna R, Nagendra H, Patil S, Diwakar R, et al. Effects of yoga in managing fatigue in breast cancer patients: A randomized controlled trial. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(3):247.
8. Chakrabarty J, Fernandes D, Joisa G, Varghese P, Mayya S, Vidyasagar M. Effectiveness of pranayama on cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy: A randomized controlled trial. *Int J Yoga*. 2015;8(1):47.
9. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, Ganz PA, Irwin MR, Olmstead R, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer*. 1 agosto 2012;118(15):3766–75.

10. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, Kümmel S, Dobos G. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors-A randomized controlled trial: Yoga for Menopausal Symptoms. *Cancer*. 1 luglio 2015;121(13):2175–84.
11. Banasik J, Williams H, Haberman M, Blank SE, Bendel R. Effect of Iyengar yoga practice on fatigue and diurnal salivary cortisol concentration in breast cancer survivors: Yoga fatigue, and cortisol in breast cancer. *J Am Acad Nurse Pract*. marzo 2011;23(3):135–42.
12. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, Peng J, Shapiro CL, Malarkey WB, et al. Yoga's Impact on Inflammation, Mood, and Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 1 aprile 2014;32(10):1040–9.
13. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann Oncol*. giugno 2020;31(6):713–23.
14. Haussmann A, Schmidt M, Illmann M, Schröter M, Hielscher T, Cramer H, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on Yoga, Psychosocial, and Mindfulness-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue: What Intervention Characteristics Are Related to Higher Efficacy? *Cancers*. 15 aprile 2022;14(8):2016.
15. Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, Sohl SJ, Van Puymbroeck M, Albinati NK, et al. Yoga for symptom management in oncology: A review of the evidence base and future directions for research. *Cancer*. 15 giugno 2019;125(12):1979–89.

5.3.8 EtD Framework 8° quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

PROBLEMA (Giudizi = Sì)

La gestione dei sintomi cancro-correlati rappresenta un'area clinico-assistenziale complessa, a fronte di un tasso di sopravvivenza sempre più elevato dei pazienti oncologici e per l'epidemiologia di rilievo dei sintomi, nonché un ambito di indagine della ricerca clinica sempre più rilevante in Italia. Di fatto, la percentuale di sopravvivenza per tutti i tumori maligni a cinque anni dalla diagnosi è di 46,7% negli uomini e di 57,7% nelle donne, valori percentuali superiore alla media europea. Tra i sintomi cancro-correlati, la fatigue-cancro correlata (CRF) risulta essere un problema di massima priorità dato che frequentemente caratterizza la traiettoria clinica dei pazienti oncologici, dalla diagnosi al fine vita. Diversi studi in letteratura hanno inoltre dimostrato come la CRF è un sintomo fortemente associato e determinante la qualità di vita, nonché predittore della sopravvivenza e dell'aderenza terapeutica. A tal proposito, il National Comprehensive Cancer Network Guidelines (NCCN) e le recenti linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO), raccomandano come prima opzione di trattamento della fatigue cancro-correlata (CRF) interventi non farmacologici. Fra questi interventi, la letteratura presenta diversi studi volti a testare l'efficacia degli interventi di medicina integrativa e complementare (Complementary Integrative Medicine, CIM) nel ridurre i livelli di CRF. Nello specifico, la presente linea guida ha valutato i seguenti interventi CIM: interventi di agopuntura, yoga, Tai Chi – Qigong, e massaggio terapeutico. In accordo con la definizione proposta dal National Center for Complementary and Integrative Health, la CIM comprende una serie di interventi e/o pratiche che normalmente non sono considerate della terapia convenzionale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Il panel di esperti (n=9), sia nel corso della riunione (effettuata in data 21/10/2022) che sulla base di un secondo riscontro ottenuto a posteriori dagli assenti giustificati attraverso una revisione dell'EdT Framework, concorda in modo unanime nel considerare la gestione della CRF come un problema prioritario. Pertanto non è stato necessario ricorrere ad un processo di votazione formale.

EFFETTI DESIDERABILI (Giudizi = GRANDE)

Esito	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato	
				Rischio assunto	
				Altro intervento (farmacologico e non)	Differenza tra rischi con i massaggi terapeutici
CRF valutato con: BFI, MFI, FSS, MIDASI	374 (4 RCT)	 Molto bassa ^{MOD}	-	-	SMD 1.39 SD inferiore (2.47 inferiore a 0.32 inferiore)

I pazienti con fatigue-cancro correlata (CRF) in trattamento adiuvante e/o neo-adiuvante (1–3) e post trattamento (4) **traggono beneficio dall'erogazione di interventi complementari di massaggio terapeutico, con una riduzione complessiva della fatigue** ($SMD_{overall} = -1.39 [-2.47; -0.32]$).

La stima degli effetti è stata calcolata attraverso la differenza delle medie standardizzate (standardized mean difference, SMD o Cohen's effect size) a cui è associato l'intervallo di confidenza al 95% (IC 95%). Considerando l'eterogeneità degli studi ($I^2=92\%$), una possibilità analitica è data dai modelli ad effetti random. La SMD consente di misurare l'effetto di un intervento in unità di misura standardizzata (compreso tra -1/+1), anziché nell'unità di misura originaria. In accordo con Cohen et al. (1988), valori SMD minori/uguali |0.2| corrispondono ad un effetto piccolo, valori compresi tra |0.3| e |0.4| rappresentano effetti moderati/piccoli, valori compresi tra |0.5| e |0.8| corrispondono ad un effetto moderato, infine, valori maggiore/uguale |0.8| corrispondono ad un effetto grande. In luce di tali considerazioni, il valore SMD “overall” (del modello complessivo) ottenuto dalla meta-analisi degli studi inclusi (n=4) risulta essere di un EFFETTO GRANDE. Tuttavia, l'analisi del Funnel plot mostra come nella relazione tra la dimensione degli studi (errore standard sull'asse y) e l'effect size (SMD sull'asse X) ci sia una possibilità di publication bias (Allegato 6.19, **Figura 1,2**).

Analisi per sottogruppo

L'eterogeneità alta ($I^2=92\%$) è determinata dalla presenza di popolazioni di pazienti con caratteristiche differenti e dalla variabilità della tipologia di intervento. Tuttavia, la ridotta numerosità degli studi inclusi non ha consentito di effettuare delle analisi specifiche per sottogruppi. Riportiamo dunque a seguire una descrizione di sintesi rispetto alle caratteristiche di popolazione, contenuti e modalità di erogazione degli interventi di massaggio terapeutico (Tabella 1).

Tabella 1. Descrizione dell'intervento di massaggio terapeutico		
Ozdelikata et al. (2017)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti a tre sessioni di massaggio riflessogeno per ciascun ciclo di chemioterapia. La durata dell'intervento, erogato in corso di trattamento, era di 30-40 min. Per ogni sessione sono state utilizzate tecniche di rilassamento partendo mediante la manipolazione della fascia plantare (con effetto di rilassamento e di omeostasi sull'apparato gastro-enterico e urinario). Gruppo di controllo: standard care.	Popolazione: K mammella in trattamento chemioterapico (stage I-III)
Nourmohammadi et al. (2019)	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti a quattro sessioni di massaggio riflessogeno, due volte a settimana. La durata dell'intervento era di 20 min. Per ogni sessione sono state utilizzate tecniche di rilassamento mediante la manipolazione della fascia plantare. Gruppo di controllo: standard care.	Popolazione: K mammella in trattamento chemioterapico (stage I-III)
Wyatt et al. (2017)	Nel gruppo sperimentale sono state arruolate le diadi (paziente-famigliare) per l'erogazione a domicilio di quattro sessioni settimanali di massaggio riflessogeno. Il familiare è stato formato mediante specifico protocollo di formazione. Gruppo di controllo: ha ricevuto solo chiamate di controllo, senza l'erogazione dell'intervento.	Popolazione: Diadi (paziente-caregiver) per K mammella in trattamento chemioterapico (stage III-IV)
Kinkead et al. 2018	I pazienti nel gruppo sperimentale sono stati sottoposti a sei sessioni settimanali di Swedish Massage Therapy (SMT) (forma di massaggio tradizionale della cultura occidentale, dalle spalle ai piedi in posizione prona, e dai piedi alle spalle, in posizione supina), dalla durata dell'intervento di 45 min per sessione. Gruppo di controllo attivo: del tocco leggero, e gruppo in cui non è stato erogato nessun intervento.	Popolazione: K mammella (stage 0-III), post-trattamento (survivors)

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

I risultati ottenuti dalle analisi sono in linea con le revisioni sistematiche e meta-analisi pubblicate disponibili a riguardo (5–7). Tuttavia, l'effetto a favore dell'intervento deve essere interpretato con cautela, nonché risulta essere limitato alla sola popolazione di donne affetta da carcinoma mammario. Pertanto, è necessario fare diverse considerazioni sul piano dei contenuti e del metodo degli studi inclusi. Tutti gli studi, ad eccezione di Wyatt et al. (2017), presentano un disegno di studio sperimentale pre-post e una ridotta numerosità campionaria (n=186 nel gruppo sperimentale, n= 188 nel gruppo di controllo). Tali caratteristiche determinano un maggiore rischio di distorsione di pubblicazione dei risultati, ovvero di sovrastimare l'effetto dell'intervento (per i

dettagli si rimanda all'analisi di qualità metodologica degli studi). Inoltre, l'elevata eterogeneità degli studi inclusi è attribuirle sia alle caratteristiche della popolazione (per tipologia di trattamento, stadiazione della malattia) che alla modalità di erogazione e tipologia di intervento (i.e., massaggio riflessogeno versus massaggio sistemico), nonché per tipologia di confronto (vedi Tabella 1). Di fatto, l'utilizzo di determinate forme di massaggio terapeutico sono dipendenti dal contesto culturale: il massaggio terapeutico sistemico e/o tradizionale (denominato anche come massaggio svedese) trova un maggiore utilizzo nei contesti di cultura occidentale, a differenza del massaggio riflessogeno che origina dalla cultura orientale. Solo lo studio di Kinkead et al (2018) ha dimostrato come il massaggio terapeutico fosse efficace nella riduzione della CRF versus un gruppo di controllo attivo in cui è stato erogato il "tocco terapeutico" (i.e., light touch). Tuttavia, non abbiamo abbastanza evidenze per confermare l'efficacia di un intervento complementare di massaggio terapeutico verso altre forme di intervento attivo nella riduzione della CRF.

La ridotta numerosità degli studi primari disponibili in letteratura è indicativa di una mancata attenzione circa l'efficacia degli interventi complementari di massaggio terapeutico e/o pratiche manipolative nella gestione dei sintomi cancro-correlata, a differenza di altri interventi complementari (e.g., utilizzo di integratori, di vitamine e/o di preparati a base di erba, yoga, agopuntura) rispetto ai quali il corpo delle evidenze è più robusto. Infine, una ridotta descrizione circa la modalità di erogazione dell'intervento e la valutazione dell'efficacia dell'intervento sull'esito nel breve termine (massimo a due mesi di distanza dall'erogazione dell'intervento) determinano una comprensione limitata dei benefici reali derivati degli interventi di massaggio terapeutico. In questo scenario, nonostante la stima dell'effetto ottenuta sia significativa e a favore dell'intervento, il panel di esperti suggerisce di valutare tale effetto come soggetto a bias di pubblicazione, dunque considerevole di altri futuri studi di ricerca.

EFFETTI INDESIDERABILI (Giudizi = Piccola)

Solo lo studio di Kinkead et al. (2018) ha riportato la presenza di eventi avversi moderati, quali: presenza di lividi (12/39 soggetti) e disconfort dovuto ad iperestensione muscolare (2/39 soggetti). Tuttavia, dallo studio, l'insorgenza di tali complicanze non differisce per gruppo di appartenenza.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Gli interventi complementari di massaggio terapeutico non espongono la persona ad un maggiore rischio di gravi eventi avversi.

QUALITÀ DELLE PROVE (Giudizi = Molto Bassa)

La qualità delle evidenze (confidenza) degli effetti stimati è stata giudicata come **MOLTO BASSA**, quindi i dati esaminati sono da considerare come inaffidabili, e pertanto non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili. Si riportano a seguire le principali motivazioni.

Per quanto riguarda il rischio di distorsione, la principale criticità riguarda il “blinding” sia nella procedura di randomizzazione (allocation bias) che nella conduzione dello studio (performance bias). Nello specifico, in due studi (2,3) non viene dichiarato se il processo di randomizzazione sia avvenuto in cieco per il paziente. Invece, per tutti gli studi inclusi, sia il terapeuta che i soggetti arruolati erano a conoscenza del gruppo sperimentale di appartenenza. Quest’ultimo aspetto può aver condizionato i pazienti nell’auto valutazione della propria percezione di CRF (response bias), nonostante tale limite sia implicito nella natura di questa tipologia di interventi. Un’altra problematica riguarda la perdita di pazienti nel corso dell’intervento e nel follow-up (drop out) senza riportare giustificazioni e senza specificare gli approcci di analisi statistica adottati per la gestione dei dati mancanti (attrition bias) (2). Solo lo studio di Wyatt ha dimostrato una maggiore perdita di pazienti al follow-up nel gruppo sperimentale (pari a 39/128 pazienti), nonostante tale differenza non sia attribuibile a caratteristiche della popolazione o dell’intervento, adottando un approccio di analisi di “intention-to-treat”.

L’elevata eterogeneità statistica dei dati analizzati ($Q=43.70$, $p=0.00$, $I^2=92\%$) non consente dunque una riproducibilità dell’efficacia degli interventi di massaggio terapeutico nella realtà clinica e condiziona la qualità delle evidenze (inconsistency). Nello specifico, tale mancanza di riproducibilità è dovuta a differenze cliniche, in quanto sono state incluse popolazioni differenti per tipologia di tumore e trattamento, e differenze

metodologiche, quest'ultime relative alle diverse forme di massaggio terapeutico adottate. Infine, la ridotta numerosità campionaria degli studi inclusi (N=374) non consente di effettuare un ragionamento inferenziale degli effetti sulla popolazione generale di adulti affetti da cancro con CRF per ridotta potenza statistica (imprecision) (vedi il peso dell'effetto [% weight] di ciascun studio riportato nella Figura 1).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

VALORI (Giudizi = Probabile nessuna importante incertezza o variabilità)

Le evidenze sottolineano la rilevanza clinica del massaggio terapeutico (in tutte le sue accezioni) per la gestione della CRF e negli studi inclusi (N=4) non si evince incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito all'esito principale.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

BILANCIO DEGLI EFFETTI (Giudizi = Probabilmente favorisce l'intervento)

Gli effetti desiderabili sono prevalenti rispetto a quelli negativi (solo lo studio di Kinkead e colleghi ha riportato la presenza di eventi avversi moderati, quali: presenza di lividi e discomfort dovuto ad iperestensione muscolare). Tuttavia, dallo studio, l'insorgenza di tali complicanze non differisce per gruppo di appartenenza; gli effetti desiderabili si dimostrano dunque a favore dell'intervento di massaggio terapeutico nel ridurre la CRF (outcome critico). Tale affermazione è valida anche per tutte le analisi di sotto-gruppo effettuate.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Varia)

I costi degli interventi favorevoli al massaggio terapeutico non sono dettagliati negli studi inclusi (sia in termini di personale che in termini organizzativi) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza

(negli studi inclusi i contesti analizzati sono quelli di USA, Iran e Turchia). L'ipotesi è che negli studi inclusi, i costi siano stati coperti dai progetti di ricerca o dal personale già adibito a tali interventi, ma non è noto quanto l'implementazione di programmi strutturali di massaggio terapeutico come pratica erogata in modo standard – perché inserita nell'offerta sanitaria del sistema sanitario – possa rappresentare un costo diretto per il servizio sanitario nazionale. In termini di risorse del personale, i professionisti sanitari che sono coinvolti nella pianificazione ed erogazione degli interventi sono *licensed massage therapists* (non medici), infermieri e ricercatori che hanno svolto un corso *ad hoc* in riflessologia. Per la maggior parte, ad esclusione degli infermieri, le figure coinvolte sono comunque esterne al contesto sanitario; questo aspetto si allinea al contesto italiano, dove il massaggio terapeutico non è pratica ascrivibile ad un particolare professionista della salute (se non specificamente a professionisti della riabilitazione con percorsi di studio nell'ambito), elemento che in generale porta a considerare elevate le risorse necessarie. Lo studio di Wyatt e colleghi (2017) indica i caregiver come erogatori dell'intervento, questi hanno ricevuto formazione in materia di massaggio terapeutico nella sede di arruolamento; tuttavia non si dettaglia nello studio il costo dell'intervento educativo in termini economici ma solo di tempo (formazione di 30 minuti).

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

QUALITÀ DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE (Giudizi = Nessuno studio incluso)

Nessuna prova di evidenza è stata identificata.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

COSTO-EFFICACIA (Giudizi = Non favorisce né l'intervento né il confronto)

L'analisi costo-efficacia può essere utilizzata per definire il prezzo di procedure innovative (come l'introduzione di metodiche di massaggio terapeutico che rientrano in senso lato all'interventistica sanitaria terapeutica) attraverso la valorizzazione del beneficio clinico. L'analisi costo-efficacia in questo caso è probabilmente a favore dell'intervento anche se i costi degli interventi di massaggio terapeutico non sono

dettagliati in nessun modo negli studi inclusi (N=4) e risentono della variabilità del contesto geografico di appartenenza. Se da un lato i costi non sono chiaramente definiti, l'ipotesi è che siano comunque ingenti (posto che il personale formato sia già presente o facilmente inseribile nella realtà di cura del contesto) rispetto a un beneficio che si mostra moderatamente a favore dell'intervento. Nessun autore sottolinea come future ricerche in merito debbano essere orientate ad analisi di costo-efficacia poiché costi elevati – e quindi inevitabili disparità di accesso alle cure – potrebbero dare adito a un ridotto accesso alle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

EQUITÀ (Giudizi = Varia)

Le prove di evidenza reperite sono estremamente limitate e risulta complesso valutare se gli interventi di massaggio terapeutico abbiano o meno un reale impatto sull'equità in sanità a causa dell'incertezza circa la sua accessibilità e i suoi effetti. Tuttavia, considerando l'elevata epidemiologia della CRF in diversi stadi e tipologie di cancro (come sottolineato dagli studi inclusi) e prendendo in considerazione la stima dell'effetto del massaggio terapeutico su questa sintomatologia, è ipotizzabile un probabile aumento dell'equità. Però nello scenario in cui queste tecniche di massaggio - seppur limitatamente efficaci come evidenziato - non fossero disponibili per qualche popolazione o gruppo, per qualsiasi causa di sistema, allora l'equità risulterebbe diminuita, poiché sarebbe probabile che maggiori risorse siano indirizzate alla gestione del sintomo in sé e della copresenza sintomatologica di problematiche connesse, considerando che in oncologia i sintomi spesso si manifestano in cluster sintomatologici e la CRF influenza il funzionamento fisico e psicosociale. Per sua natura, il massaggio terapeutico non è un intervento attuabile in tutti i contesti italiani e pertanto la non implementazione rappresenta un limite all'equità nel contesto delle cure.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

ACCETTABILITÀ (Giudizi = Probabilmente sì)

La percentuale di aderenza agli interventi di massaggio terapeutico nel gruppo di intervento risulta essere, nel complesso, media (il 71 e il 93%). Tuttavia, è da considerare – sul totale degli studi – come gli interventi di massaggio terapeutico erogati o i follow-up possono rappresentare una sfida per l'impegno logistico e il tempo necessario a erogare l'intervento. Tuttavia, nel complesso e soprattutto al netto dei dati sulla percentuale di aderenza, i principali stakeholders possono considerare probabilmente accettabile l'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

FATTIBILITÀ (Giudizi = Varia)

Gli studi inclusi (N=4) hanno testato la fattibilità in termini di percentuale di reclutamento e aderenza al trattamento di massaggio terapeutico. La totalità degli studi inclusi prevedeva l'erogazione di interventi erogati in modo diretto da professionisti formati come istruttori, a vario titolo, di massaggio terapeutico e una percentuale ampia di intervento al domicilio nel caso dello studio di Wyatt e colleghi che ha coinvolto i caregivers in maniera attiva nell'erogazione dell'intervento. L'implementazione dell'intervento si presenta come molto probabilmente attuabile, gli studi presentano infatti prove incoraggianti riguardo alla fattibilità di condurre interventi di massaggio terapeutico per pazienti oncologici con CRF, questo però al netto dei problemi di costo-efficacia e conseguente equità del trattamento. Si evidenzia inoltre, a favore della fattibilità dell'intervento, il fatto che gli esercizi possano essere svolti al domicilio e da caregiver con minima formazione, applicando in autonomia - dopo una curva di apprendimento sicura - gli elementi fondanti del massaggio terapeutico. Studi come quello di Wyatt e colleghi (2017) dimostrano quanto le tecniche di massaggio terapeutico siano di facile apprendimento, elemento che supporta la fattibilità dell'intervento.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

Nessun commento

PROPOSTA DI RACCOMANDAZIONE CLINICA

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?		
Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica (8)	Forza della raccomandazione
MOLTO BASSA	Nei pazienti adulti affetti da cancro si suggerisce l'intervento di massaggio terapeutico come intervento complementare/integrativo <i>nel</i> ridurre la fatigue cancro-correlata (CRF).	POSITIVA CONDIZIONATA
<i>COI: nessun conflitto di interesse dichiarato da parte dei membri del panel alla votazione (vedi verbale n.5)</i>		

5.3.8.1. CONCLUSIONI

i) Raccomandazione

Nel paziente adulto affetto da cancro che presenta CRF in tutte le possibili fasi del percorso diagnostico-terapeutico, si suggerisce l'intervento di massaggio terapeutico, quale intervento non farmacologico di medicina complementare e integrativa (CIM), per la riduzione della CRF [raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, prove di qualità bassa].

ii) Giustificazione

Raccomandazione 8: deriva dalla stima del modello complessivo a favore dell'intervento di yoga (EFFETTO GRANDE) che include 4 RCT. Tuttavia, risulta essere basso il livello di confidenza rispetto agli effetti stimati. Inoltre, la ridotta numerosità degli studi inclusi è indicativa anche di una ridotta attenzione circa l'efficacia degli interventi di massaggio terapeutico/pratiche manipolative nella gestione dei sintomi cancro-correlati, a differenza di altre tipologie di intervento complementare rispetto a quali il corpo delle evidenze è più robusto.

iii) Considerazioni relative ai sottogruppi

Raccomandazione 8: gli studi sugli interventi complementari di massaggio terapeutico presentano numerose criticità, tale per cui non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

iv) Considerazioni per l'implementazione

Si suggeriscono gli interventi di medicina complementare, sempre più diffusi nel panorama europeo, sia nella fase di diagnosi, trattamento e post-trattamento, nonostante sia necessario il riconoscimento di figure professionali competenti nel panorama nazionale per l'erogazione degli interventi di CIM.

v) Monitoraggio e valutazione

La registrazione nella documentazione clinica delle caratteristiche dell'intervento di massaggio terapeutico, in termini tipologia e frequenza, può consentire una revisione critica dell'effetto di tale intervento sulla fatigue. Si suggeriscono audit di monitoraggio per l'identificazione di fattori facilitanti o ostacolanti l'applicazione di questa raccomandazione.

vi) Priorità della ricerca

Sono auspicabili studi con maggiore validità interna ed esterna.

Bibliografia

1. Wyatt G, Sikorskii A, Tesnjak I, Frambes D, Holmstrom A, Luo Z, et al. A Randomized Clinical Trial of Caregiver-Delivered Reflexology for Symptom Management During Breast Cancer Treatment. *J Pain Symptom Manage*. novembre 2017;54(5):670–9.
2. Nourmohammadi H, Motaghi M, Borji M, tarjoman A, Soltani B. The Effects of Reflexology on Fatigue Severity of Patients with Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 1 febbraio 2019;20(2):391–4.
3. Özdelikara A, Tan M. The effect of reflexology on chemotherapy-induced nausea, vomiting, and fatigue in breast cancer patients. *Asia-Pac J Oncol Nurs*. luglio 2017;4(3):241–9.
4. Kinkead B, Schettler PJ, Larson ER, Carroll D, Sharenko M, Nettles J, et al. Massage therapy decreases cancer-related fatigue: Results from a randomized early phase trial: Massage Decreases Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors. *Cancer*. 1 febbraio 2018;124(3):546–54.
5. Lee J, Han M, Chung Y, Kim J, Choi J. Effects of Foot Reflexology on Fatigue, Sleep and Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Korean Acad Nurs*. 2011;41(6):821.
6. Yeun YR, Kwak YS, Kim HY. The Effects of Foot Reflexology on the Physical Symptoms of Cancer Patients. *Exerc Sci*. 28 febbraio 2021;30(1):8–15.
7. Berretta M, Pepa CD, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. :14.

N. meeting: 1

Data meeting: 1/04/2021

Sede meeting: Online con piattaforma Zoom al link

<https://us02web.zoom.us/j/88283442633?pwd=cWtuSERuOFVHd3pGa2VHRUxCUGsyZz09>

Elenco partecipanti:

- Adamo Mirella
- Bellani Marco
- Caruso Rosario
- Castaldo Anna
- Dal Molin Alberto
- De Benedetta Gabriella
- Diamanti Orejeta
- Magon Giorgio
- Mauri Silvia
- Piattelli Angela
- Piredda Alessio
- Reggiani Rita
- Spada Pierangelo
- Magon Arianna
- Conte Gianluca

Assenze giustificate:

- Arcidiacono Marco Alfredo
- Bernardi Matteo
- De Marzo Daniela
- Lagolio Erik
- Porzio Giampiero
- Serpentine Samantha

Disclosure di DdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese

Non si riportano da parte dei partecipanti conflitti di interesse e pertanto non si rendono necessarie azioni in merito

Elenco argomenti discussi:

- Presentazione dei partecipanti e ringraziamenti
- Descrizione OdG
- Presentazione della Linea Guida

- Presentazione del Draft Scope
- Indicazione sull'iter metodologico della Linea Guida
- Presentazione dei ruoli assunti dai gruppi di lavoro
- Presentazione iter di consultazione pubblica
- Varie ed eventuali

Contenuti sintetici delle discussioni:

Caruso R. apre l'incontro ringraziando il panel e il CTS, particolare enfasi va alla rappresentante dei pazienti. Parola poi al Developer Magon A. che ripercorre i punti come da OdG, presenta i lavori con alto carattere multisocietario e multidisciplinare.

La Linea Guida (LG) ad aprile 2020 è stata valutata come eleggibile dal CNEC, in quanto la tematica della LG risponde a criteri di prioritarizzazione. La LG verterà sugli interventi non farmacologici per contrastare la fatigue cancro-correlata in tutti contesti di cura.

Magon A. presenta il Draft Scope e le sei macrocategorie di interventi non farmacologici, aprendo poi alla proposta di eventuali modifiche.

Congiuntamente Bellani e De Benedetta propongono una revisione che precisi meglio alcune ambiguità sugli interventi volti al supporto psicologico. Piredda propone di inserire la nutraceutica fra gli interventi di tipo complementare/integrativo. Reggiani porta al gruppo di lavoro la proposta di includere anche l'aromaterapia.

Dal Molin fa una riflessione di tipo metodologico invitando al gruppo a riflettere sulla declinazione così nel dettaglio. Caruso supporta l'idea proponendo macrocategorie più snelle e complianti alla declinazione nel PICO. Caruso sottolinea inoltre come ulteriori specifiche saranno comunque fornite a supporto del panel.

Magon A. spiega l'iter che seguirà il Draft Scope per la fase di consultazione pubblica da parte degli stakeholder. Entro la fine di aprile si conta di ottenere il report con i commenti del CNEC e sottoporre a CTS e panel per valutare le modifiche e creare la versione finale del Draft Scope.

Magon A. prosegue illustrando i ruoli dei vari gruppi di lavoro, indica in Caruso R. e Piredda A. i referenti per il CTS, stesso ruolo è assunto da Diamanti O. e Arcidiacono M. A. nel panel di esperti.

Magon A. procede poi ad illustrare la fase successiva dei lavori: definizione del quesito di ricerca e prioritarizzazione degli outcome. Si seguirà l'approccio metodologico GRADE, i riferimenti di metodo sono i manuali prodotti dal CNEC. In tempi brevi il gruppo di lavoro riceverà a mezzo di link una survey per la definizione del PICO. A breve si riceverà link per survey inerente alla formulazione del quesito di ricerca.

Caruso ribadisce il fatto che verrà inviata al gruppo la versione aggiornata del Draft Scope per una valutazione finale prima dell'invio all'ISS.

Magon indica la fine di aprile come prossimo periodo per un incontro, così da permettere all'evidence review team di rendersi operativo per la metà di maggio.

Scheda reportistica verbali. Linee Guida *“Interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro-correlata”*.

Orario inizio e fine meeting:
11:00 - 12:00
Informazioni aggiuntive:
Non si segnalano informazioni aggiuntive

Redatto da

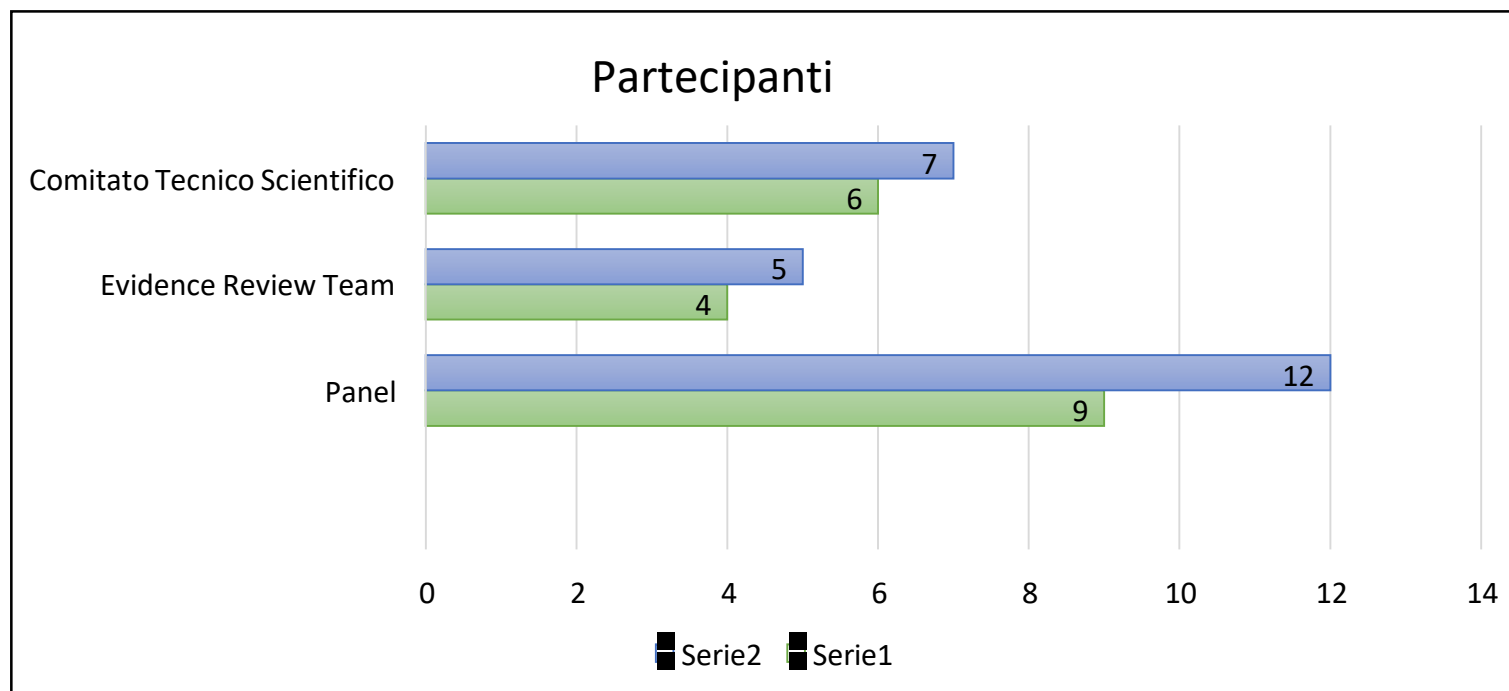
Magon Arianna
Conte Gianluca

Rating Outcome & Quesiti di Ricerca

Linee Guida

*Interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro-
correlata*

Partecipanti



Complessivamente, una buona percentuale di risposte da parte di tutti i gruppi di lavoro

QUESITO 1.

Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'attività fisica è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlate?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	2	14	7,69	58.50%
QoL	0	4	12	7,44	
Dolore	0	9	7	6,44	
Ansia	0	5	11	6,81	
Depressione	0	5	11	6,94	

Proposte: capacità funzionali attività di vita

QUESITO 2.

Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi psicosociali sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	3	13	7,69	56.33%
QoL	0	3	13	7,75	
Dolore	1	9	6	6,38	
Ansia	0	5	11	7,38	
Depressione	0	6	10	7,31	

QUESITO 3.

Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi di terapie complementari integrative sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	5	14	7,58	52.75%
QoL	0	5	14	7,32	
Dolore	0	7	12	6,29	
Ansia	0	9	10	6,76	
Depressione	0	9	10	6,65	

Proposta outcome: sonno

QUESITO 4.

Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, la terapia del sonno è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	3	13	7,69	53.67%
QoL	0	4	12	7,25	
Dolore	0	8	8	6,44	
Ansia	0	8	8	6,75	
Depressione	0	9	7	6,56	

QUESITO 5.

Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, la terapia della luce è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	5	11	7,13	49.50%
QoL	0	6	10	6,81	
Dolore	0	10	6	5,94	
Ansia	0	8	8	6,33	
Depressione	0	8	8	6,19	

QUESITO 6.

Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi digitali di promozione dell'autogestione sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

	NON IMPORTANTE (1-2-3)	IMPORTANTE MA NON ESSENZIALE (4-5-6)	ESSENZIALE O CRITICO (7-8-9)	VALORE MEDIO	Kappa di Fleiss
Fatigue	0	3	13	7,44	53.50%
QoL	0	4	12	7,13	
Dolore	0	8	8	6,25	
Ansia	0	8	8	6,50	
Depressione	0	8	8	6,31	

Come valuteremo le evidenze?

▼ Dovrebbe Interventi non farmacologici vs interventi farmacologici essere utilizzato per ridurre la fatigue cancro-correlata ☐ Bottom panel [Spiegazioni](#)

Interventi non farmacologici rispetto a interventi farmacologici per ridurre la fatigue cancro-correlata

Partecipanti (studi)	ⁱ Rischio di distorsione	ⁱ Mancanza di riproducibilità dei risultati	ⁱ Mancanza di generalizzabilità	ⁱ Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ⁱ Qualità complessiva delle prove di evidenza	Frequenza di eventi nello studio (%)		ⁱ Effetto relativo (95% CI)	Effetto assoluto anticipato		
	Rischio con interventi farmacologici	Rischio con Interventi non farmacologici	Rischio con interventi farmacologici	Differenza tra rischi con Interventi non farmacologici								
Fatigue												
0 (studi)						-			non stimabile	0 per 1.000		
Qualità della vita												
0 (studi)						-			non stimabile	0 per 1.000		
Dolore												
0 (studi)						-			non stimabile	0 per 1.000		
Ansia/Depressione												
0						-			non stimabile	0 per 1.000		

N. meeting: 1

Data meeting: 22/04/2021

Sede meeting: Online con piattaforma Zoom
Elenco partecipanti: • Baroni Irene (ERT) • Belloni Silvia (ERT) • Caruso Rosario (Chair metodologico, CTS) • Dellafiore Federica (ERT) • Ghizzardì Greta (ERT) • Villa Giulia (ERT) • Arianna Magon (Developer) • Gianluca Conte (Developer)
Assenze giustificate: N/A
Disclosure di DdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese Non si riportano da parte dei partecipanti conflitti di interesse e pertanto non si rendono necessarie azioni in merito
Elenco argomenti discussi: • Definizione dell’organizzazione interna all’Evidence Review Team • Proposta di PICO da condividere con CTS e panel
Contenuti sintetici delle discussioni: Caruso, presente in quanto <i>Chair</i> metodologico del Comitato Tecnico Scientifico, apre l’incontro ringraziando l’Evidence Review Team (ERT) appena riunitosi. Parola poi al Developer Magon che ripercorre i punti come da OdG. Caruso sottolinea l’importanza di identificare un <i>Chair o coordinatore</i> anche per l’ERT che assuma funzione di peacemaker e contatto diretto con i Developer. L’ERT è unanime nell’attribuire il ruolo a Belloni Silvia che accetta. Il gruppo discute delle caratteristiche che dovrebbe avere il PICO. Belloni relaziona in merito alla sua esperienza relativa all’ambito cancer-related fatigue, avendo contezza della letteratura sul topic: sono in essere dei lavori di sintesi della letteratura (relative a esercizio fisico, terapie

farmacologiche e terapie integrative) ed informa il gruppo sullo stato dell’arte di questi lavori di ricerca secondaria.

Magon ricorda che il riferimento di questa fase dei lavori è il Draft Scope precedentemente approvato, a cui fare capo per la classificazione generale di interventi non farmacologici e obiettivi declinati nei PICO. Magon sottolinea come il lavoro, secondo indicazione dei manuali metodologici, dovrà essere sviluppato tenendo a mente soprattutto gli outcome.

L’ERT condivide una proposta di PICO con i developer sulla base dell’elenco dei sei quesiti clinici, quindi da mandato ai developeps di attivare i contatti con il panel ed il CTS.

Magon ricorda i prossimi passi che vedranno impegnato l’ERT: rating degli outcome su piattaforma di survey, a seguire il planning delle SOF PICO-specifiche.

Orario inizio e fine meeting:

16:00 - 17:00

Informazioni aggiuntive:

Non si segnalano informazioni aggiuntive

Redatto da

Magon Arianna
Conte Gianluca

N. meeting: 3

Data meeting: 24/05/2021

Sede meeting: Online con piattaforma Zoom
Elenco partecipanti: • Greta Ghizzardi (ERT) • Federica Dellafiore (ERT) • Caruso Rosario (Chair metodologico, CTS) • Giulia Villa (ERT) • Pierangelo Spada (Panel) • Giorgio Magon (Panel) • Matteo Bernardi (Panel) • Silvia Mauri (Panel) • Anna Castaldo (Panel) • Samantha Serpentine (Panel) • Alessio Piredda (CTS) • Marco Bellani (CTS) • Gabriella De Benedetta (CTS) • Arianna Magon (Developer)
Assenze giustificate: • Angela Piattelli (CTS) • Alberto Dal Molin (CTS) • Erik Lagolio (CTS) • Orejeta Diamanti (Panel) • Marco Arcidiacono Alfredo (Panel) • Daniela De Marzo (Panel) • Rita Reggiani (Panel) • Giampiero Porzio (Panel) • Mirella Adamo (Panel) • Irene Baroni (ERT) • Silvia Belloni (ERT) • Gianluca Conte (Developer)
Disclosure di DdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese Non si riportano da parte dei partecipanti conflitti di interesse e pertanto non si rendono necessarie azioni in merito
Elenco argomenti discussi: • Presentazione dell'ERT al panel di esperti e CTS • Formalizzazione e condivisione del rating degli outcome e quesiti di ricerca proposti

Contenuti sintetici delle discussioni:

Il Dr. CARUSO Rosario comunica l’approvazione ufficiale del *“Draft Scope”* in *“Scope”* da parte del CNEC.

La Dr.ssa MAGON Arianna presenta le statistiche complessive in merito al rating degli outcome proposti per ciascun quesito di ricerca (n=6). Si invia ai gruppi di lavoro la presentazione in Power Point e il file word in cui si analizza nel dettaglio la strutturazione dei PICO. Si apportano in quest’ultimo documento alcune correzioni di lessico.

Complessivamente, per ciascun quesito è stato raggiunto un grado di accordo maggiore del 50%. Tutti gli outcome sono stati valutati come essenziali (rating 7-8-9) e/o importanti (rating 4-5-6), pertanto, verranno considerati da parte dell’ERT nel processo di avvio della revisione sistematica.

Orario inizio e fine meeting:

11:00-11:40

Informazioni aggiuntive:

Non si segnalano informazioni aggiuntive

Redatto da

Magon Arianna
Conte Gianluca

N. meeting: 5

Data meeting: 08/04/2021

Sede meeting: Online con piattaforma Zoom al link

<https://us02web.zoom.us/j/86459549258>

Elenco partecipanti:

- Caruso Rosario
- Castaldo Anna
- Diamanti Orejeta
- Spada Pierangelo
- Conte Gianluca
- Baroni Irene
- Serpentine Samantha
- Belloni Silvia
- Serravillo Giuseppa

Assenze giustificate:

- Arcidiacono Marco Alfredo
- Bernardi Matteo
- De Marzo Daniela
- Lagolio Erik
- Porzio Giampiero
- Magon Arianna
- Magon Giorgio
- Adamo Mirella
- Bellani Marco
- Dal Molin Alberto
- De Benedetta Gabriella
- Mauri Silvia
- Piattelli Angela
- Piredda Alessio
- Reggiani Rita

Disclosure di DdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese

Non si riportano da parte dei partecipanti conflitti di interesse e pertanto non si rendono necessarie azioni in merito

Elenco argomenti discussi:

- Presentazione risultati degli interventi psicosociali
- Varie ed eventuali

Contenuti sintetici delle discussioni:

Caruso R. apre l'incontro presentando al Panel di esperti e al Comitato Tecnico Scientifico i risultati degli interventi psicosociali. Pertanto, si è deciso di scorporare il quesito di ricerca per specifici ambiti di intervento:

- 2° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi di mindfulness sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
- 3° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi cognitivo-comportamentali sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?
- 4° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi psicoeducativi sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

L'attuale versione discussa dei documenti sarà oggetto di valutazione da parte del Panel di esperti e dal Comitato Tecnico Scientifico, pertanto si specifica come siano presenti dei commenti che saranno poi perfezionati cogliendo specifiche o suggerimenti utili a costruire la versione finale.

Orario inizio e fine meeting:

15:30 - 17:30

Informazioni aggiuntive:

Non si segnalano informazioni aggiuntive

Redatto da

Magon Arianna
Conte Gianluca

N. meeting: 5

Data meeting: 21/10/2022

Sede meeting: Online con piattaforma Zoom al link

<https://us02web.zoom.us/j/86459549258>

Elenco partecipanti:

- Caruso Rosario
- Castaldo Anna
- Diamanti Orejeta
- Baroni Irene
- Serpentine Samantha
- Serravillo Giuseppa
- Arianna Magon
- Piattelli Angela
- Greta Ghizzardi
- Piredda Alessio
- De Benedetta Gabriella
- Reggiani Rita
- Dal Molin Alberto
- Dellafiore Federica
- Lagolio Erik

Assenze giustificate:

- Arcidiacono Marco Alfredo
- Bernardi Matteo
- De Marzo Daniela
- Porzio Giampiero
- Magon Giorgio
- Adamo Mirella
- Bellani Marco
- Mauri Silvia
- Spada Pierangelo
- Conte Gianluca
- Belloni Silvia
-

Disclosure di DdI dei partecipanti e azioni/decisioni intraprese

Non si riportano da parte dei partecipanti conflitti di interesse e pertanto non si rendono necessarie azioni in merito.

Elenco argomenti discussi:

- Presentazione risultati degli interventi di medicina complementare/integrativa
- Varie ed eventuali

Contenuti sintetici delle discussioni:

- Dato il raggiungimento del quorum per la votazione delle raccomandazioni (6,7,8), in base al numero dei pannellisti presenti (pari al 90%), si esprime il parere in corso di riunione.
- Il Dr. Caruso Rosario presenta le raccomandazione di ciascun quesito in merito agli interventi di medicina complementare. Tutti i partecipanti approvano le valutazioni proposte, senza revisioni.

Orario inizio e fine meeting:

14:00/15:00

Informazioni aggiuntive:

Non si segnalano informazioni aggiuntive

Redatto da

Magon Arianna
Conte Gianluca

1° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'esercizio fisico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall

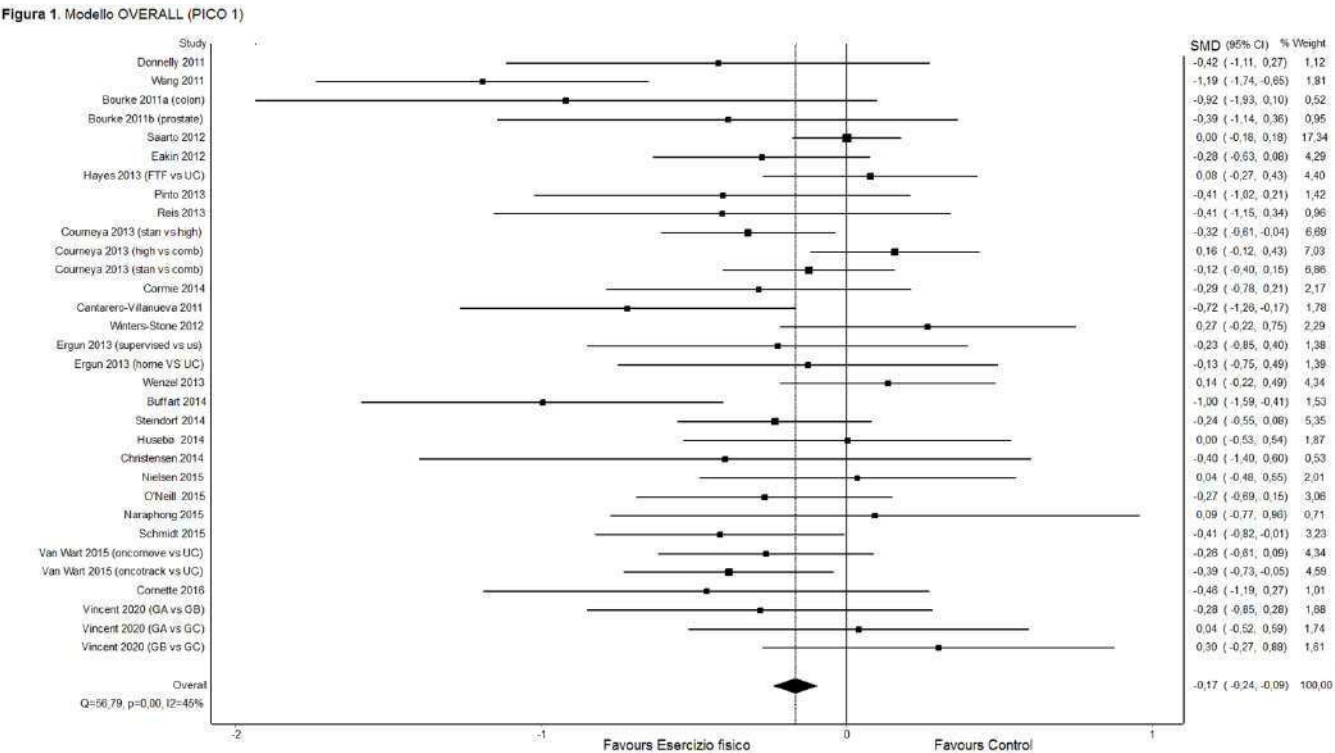


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall

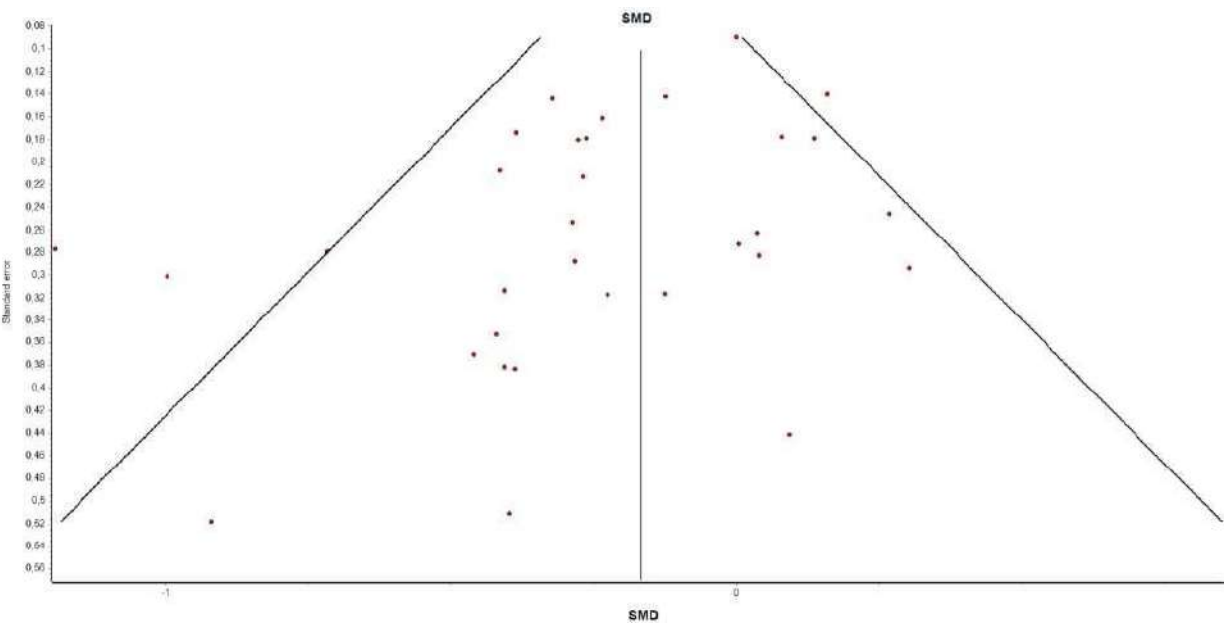


Figura 3. Forest plot – analisi di sotto-gruppo per tipologia di tumore

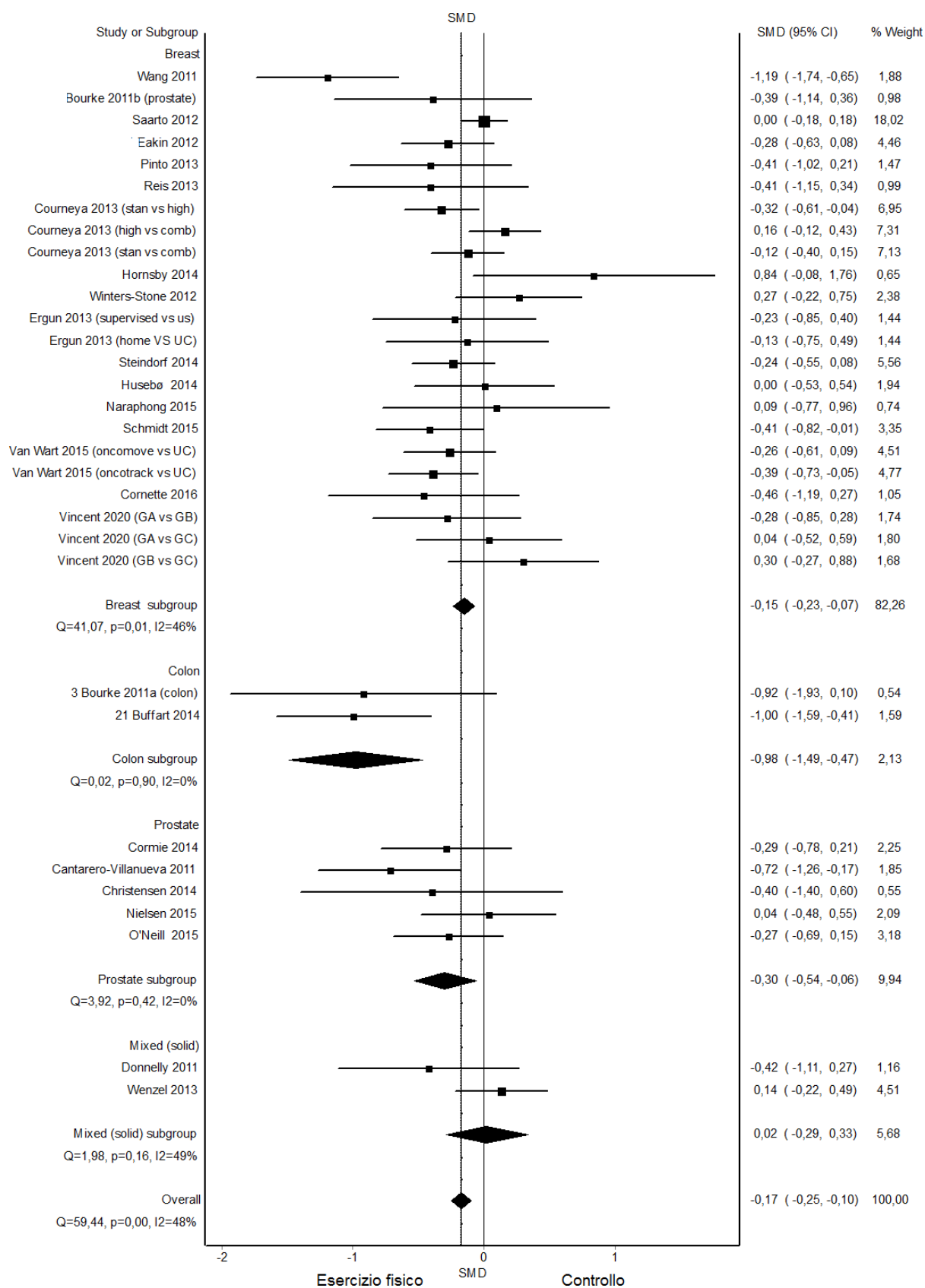


Figura 4. Funnel plot – analisi di sotto-gruppo per tipologia di tumore

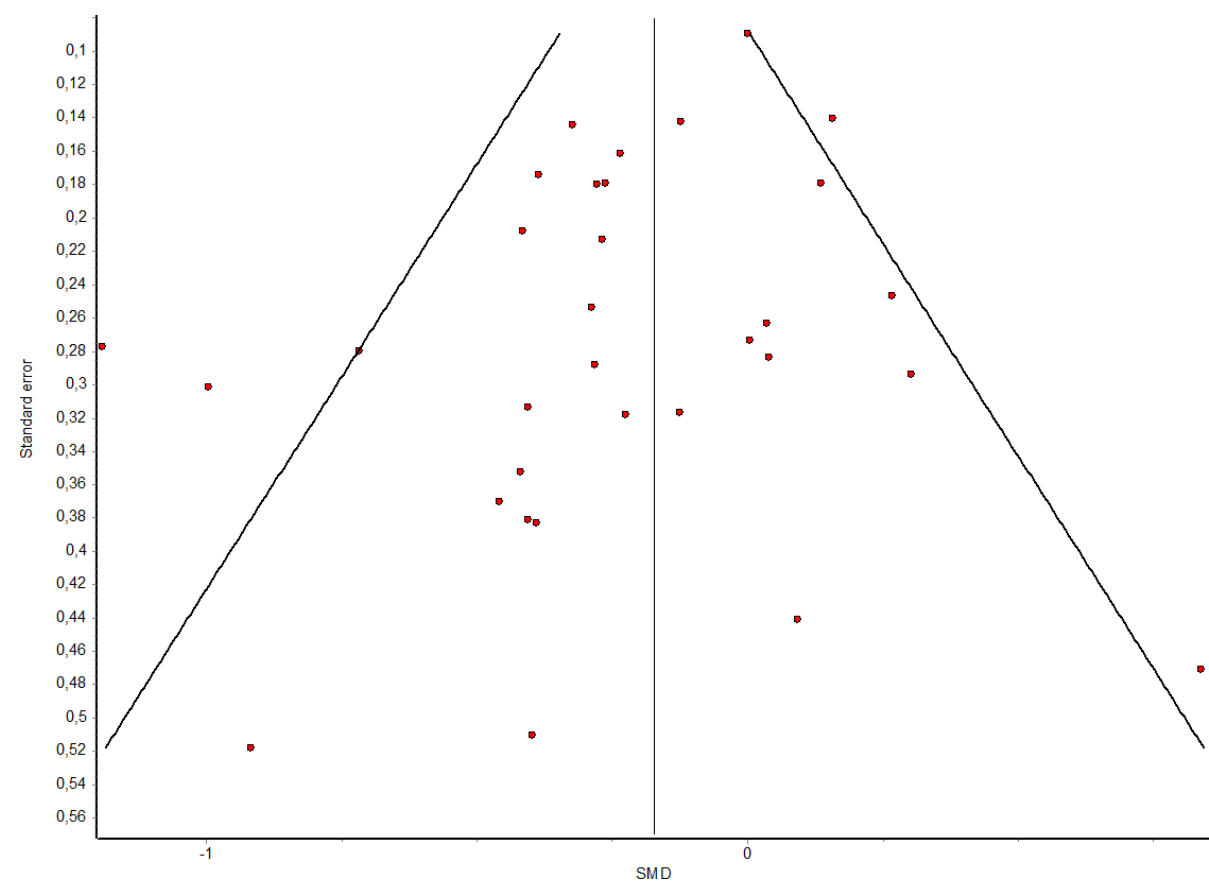


Figura 5. Forest plot – analisi di sotto-gruppo per tempi di erogazione dell'intervento (i.e., esercizio fisico)

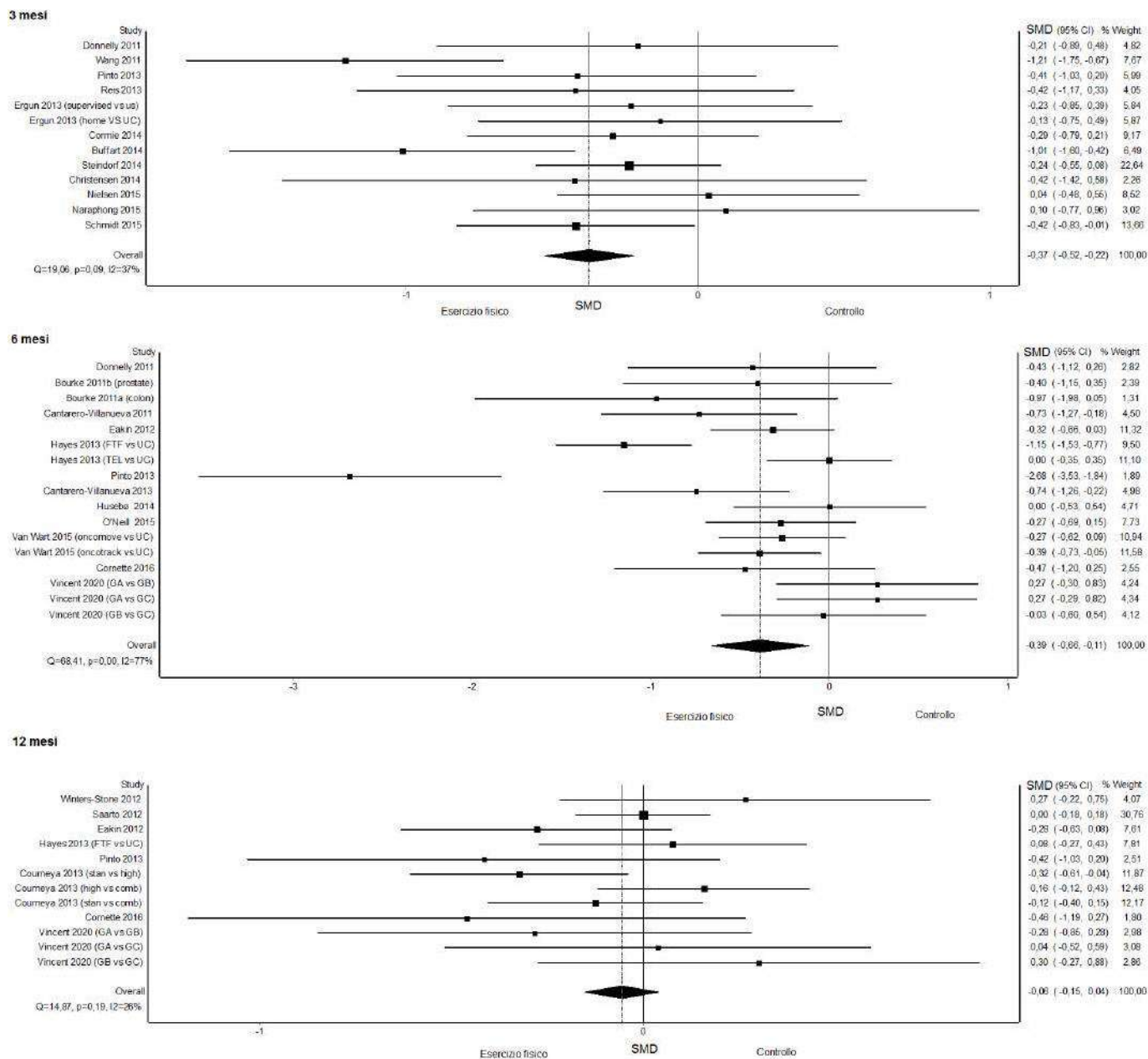


Figura 6. Forest plot – analisi di sotto-gruppo per tipologia di erogazione dell'intervento (i.e., esercizio fisico)

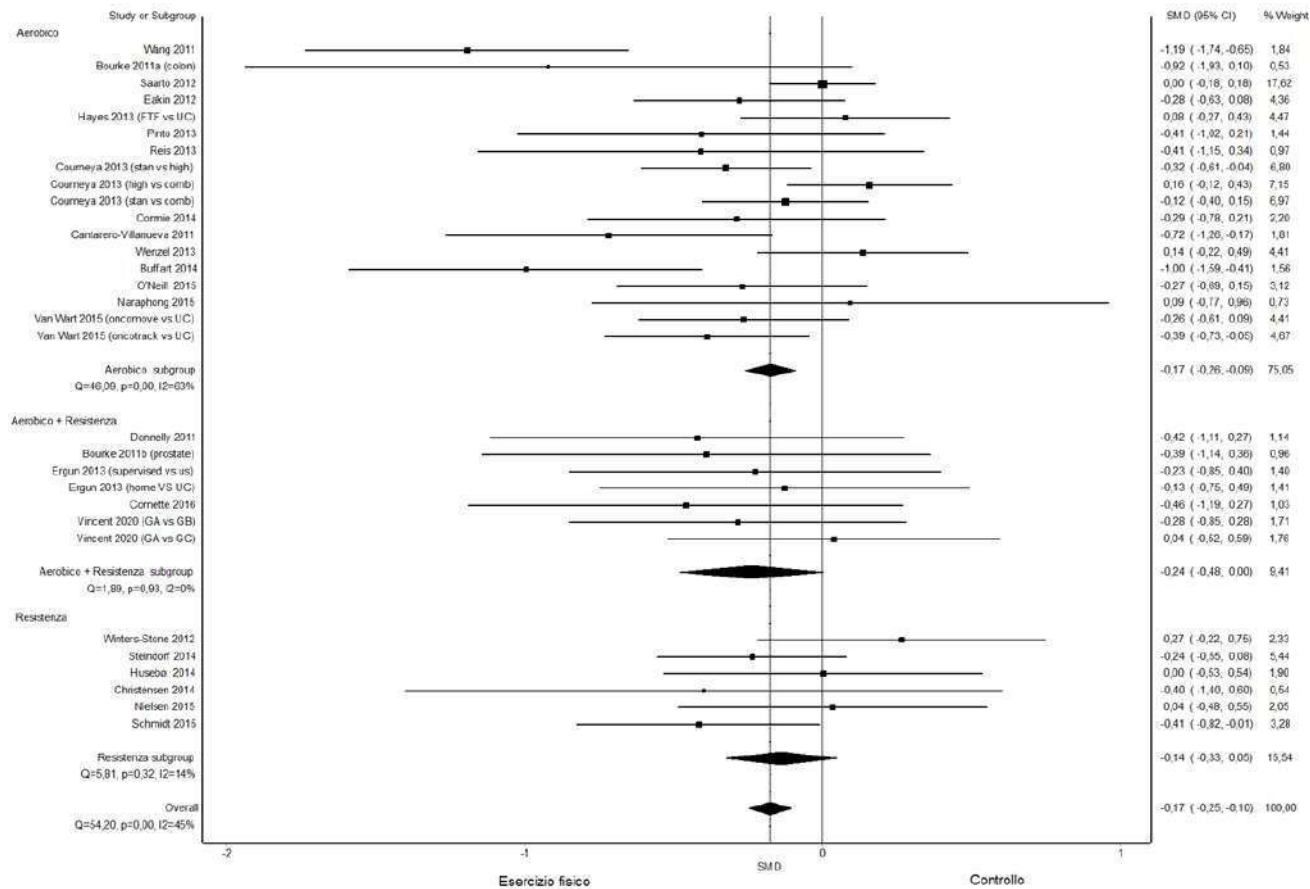


Figura 7. Forest plot – analisi di sotto-gruppo per tipologia di strumenti dell'intervento (i.e., esercizio fisico)

Figura 5a. Gruppo di studi con misurazione attraverso FACIT-F; FACT-F

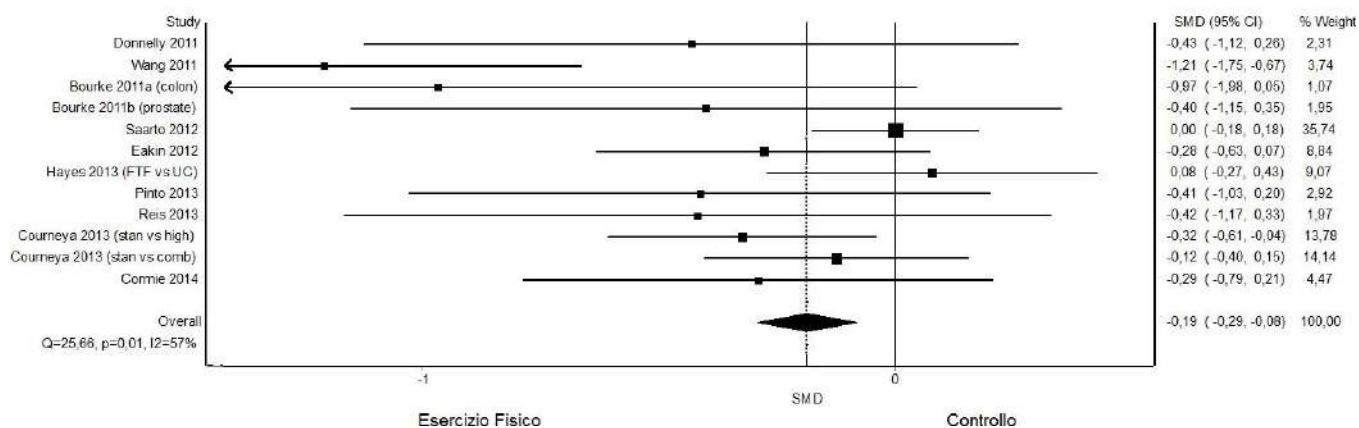
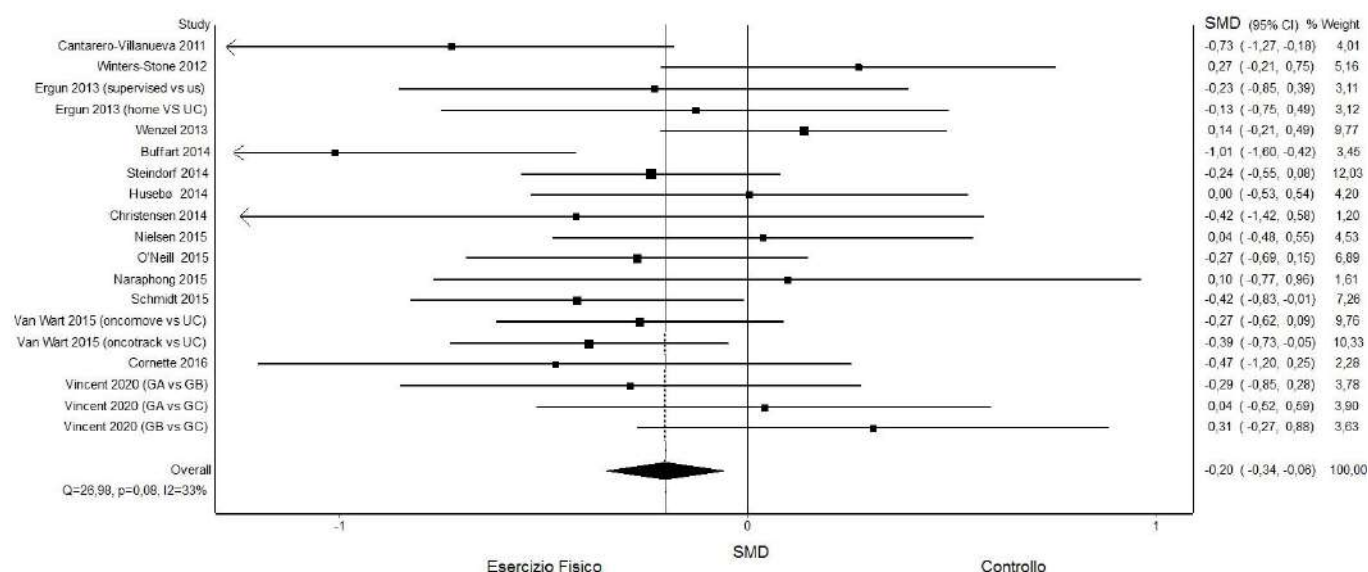


Figura 8. Forest plot – analisi di sotto-gruppo per tipologia di strumenti dell'intervento (i.e., esercizio fisico)

Figura 5b. Gruppo di studi con misurazione attraverso PFS; SCF; BFI; EORTC-Q30; FAQ; FSS; MFI



2° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di mindfulness è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi di mindfulness sulla CRF

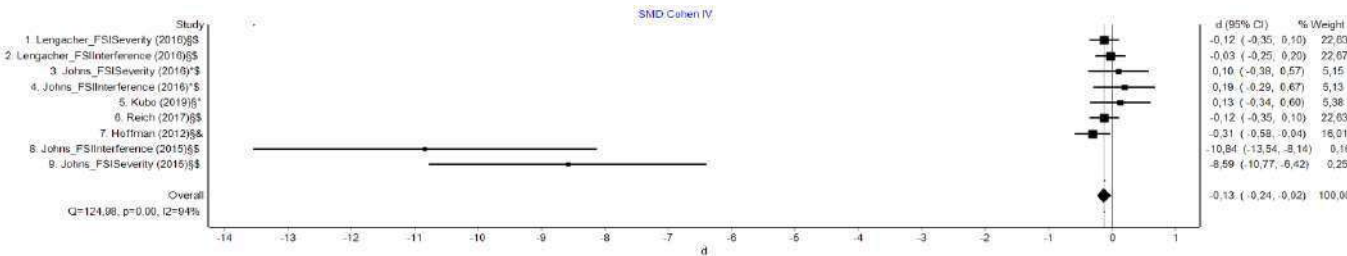


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi di mindfulness sulla CRF

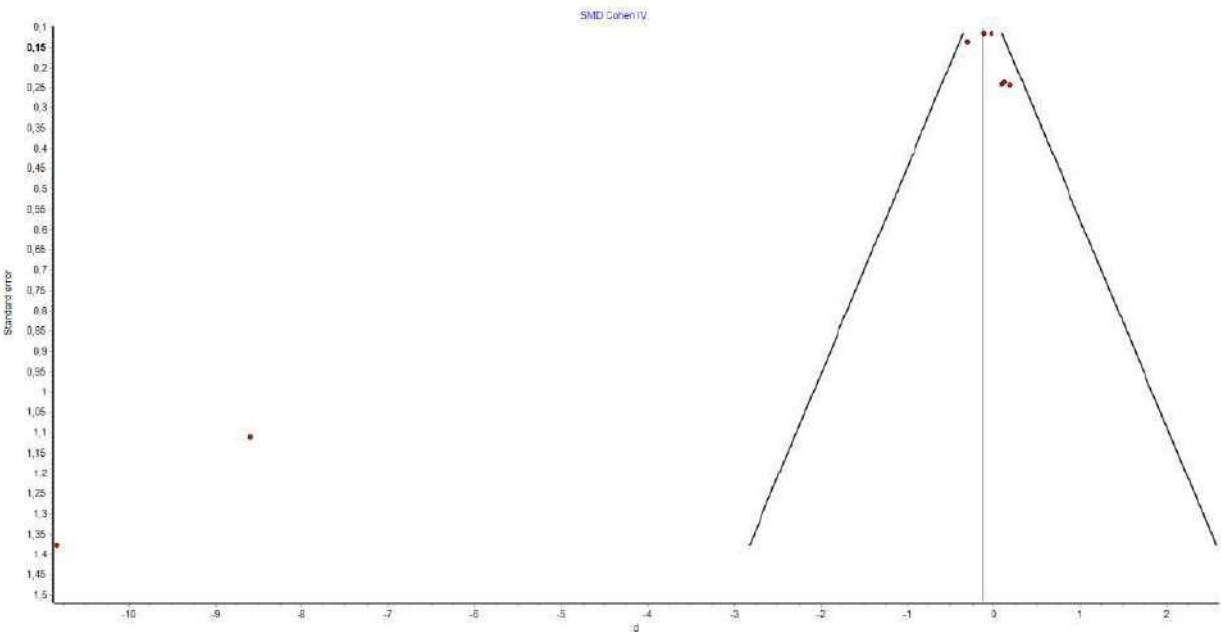


Figura 3. Forest plot – efficacia degli interventi di mindfulness nel post-intervento (range 6-8 settimane)

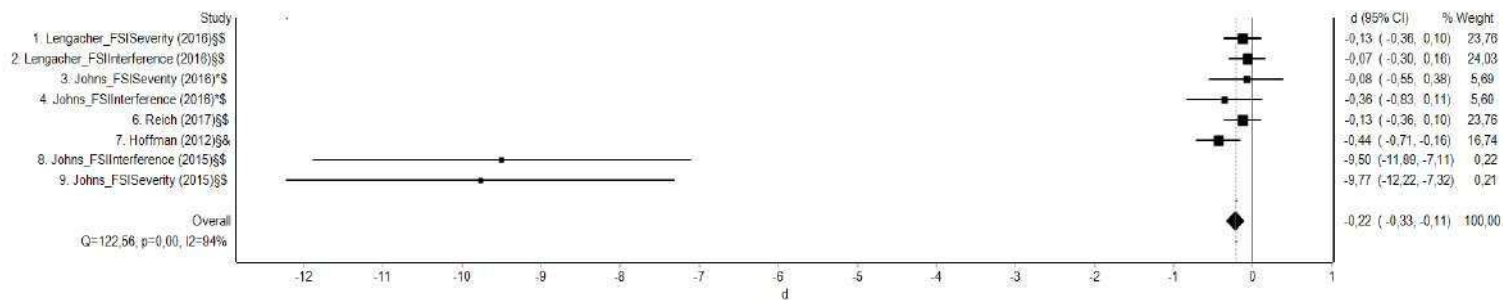


Figura 4. Funnel plot – efficacia degli interventi di mindfulness nel post-intervento (range 6-8 settimane)

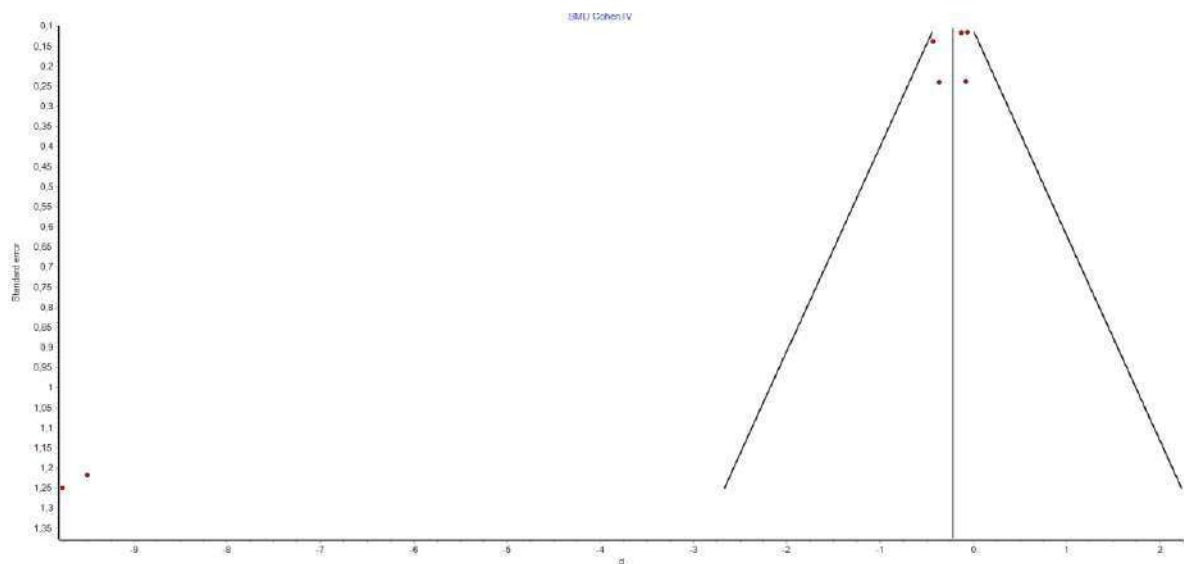


Figura 5. Forest plot – efficacia degli interventi di mindfulness a due mesi

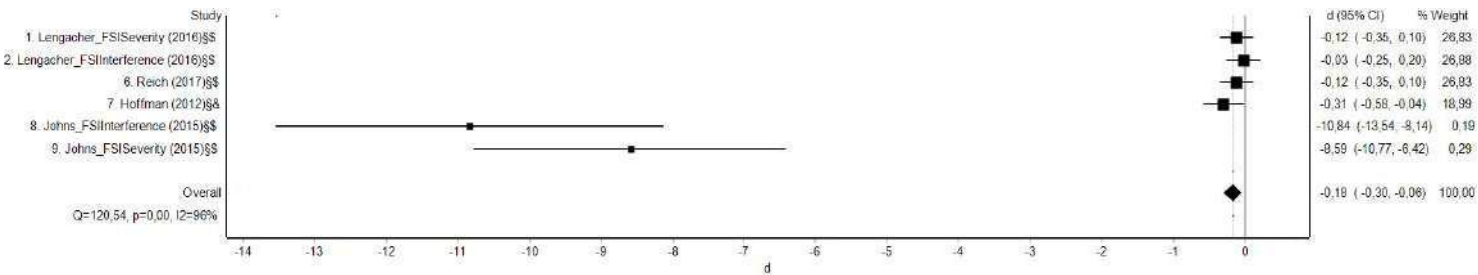
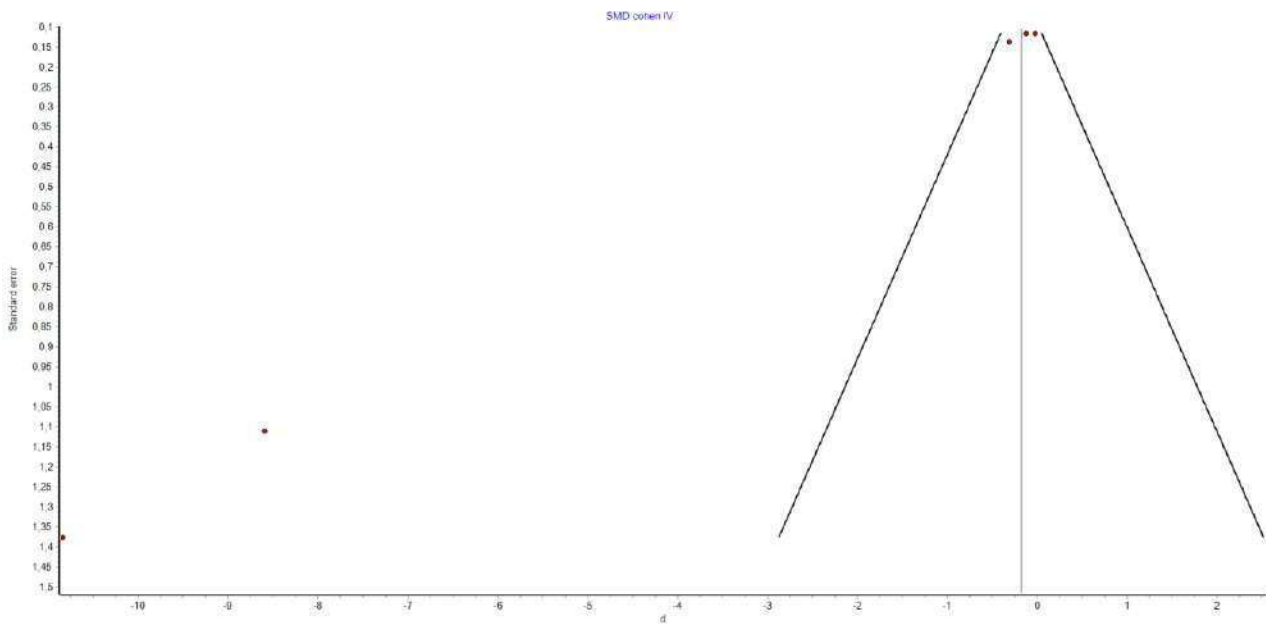


Figura 6. Funnel plot - efficacia degli interventi di mindfulness a due mesi



3° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento cognitivo-comportamentale (CBT) è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi CBT sulla CRF

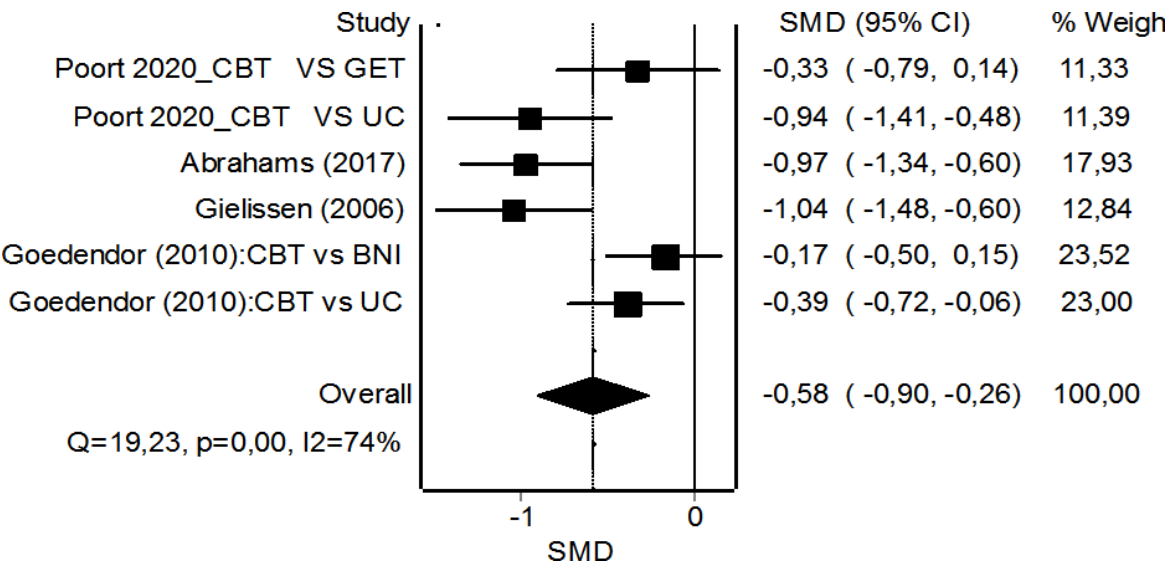
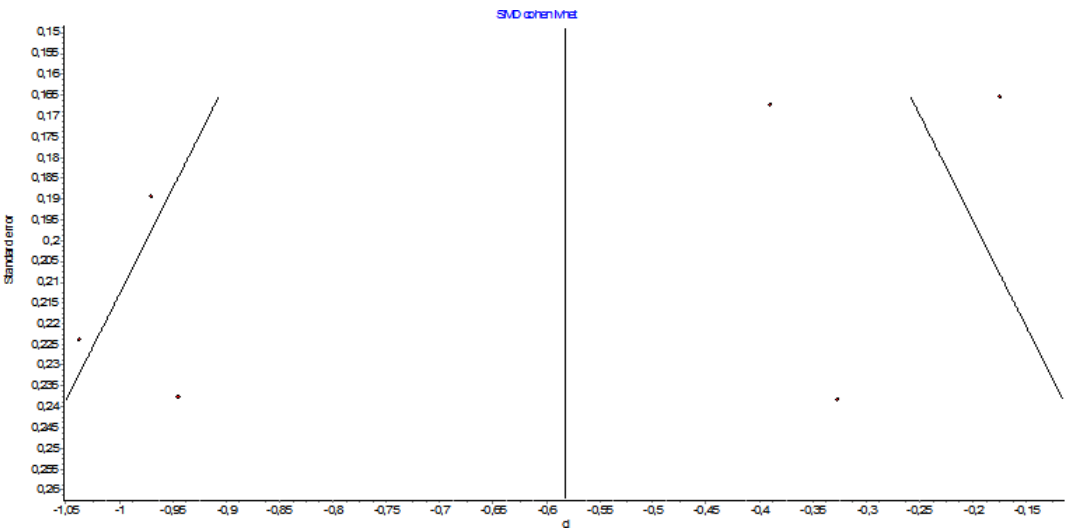


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi CBT sulla CRF



4° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento psico-educativo è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF

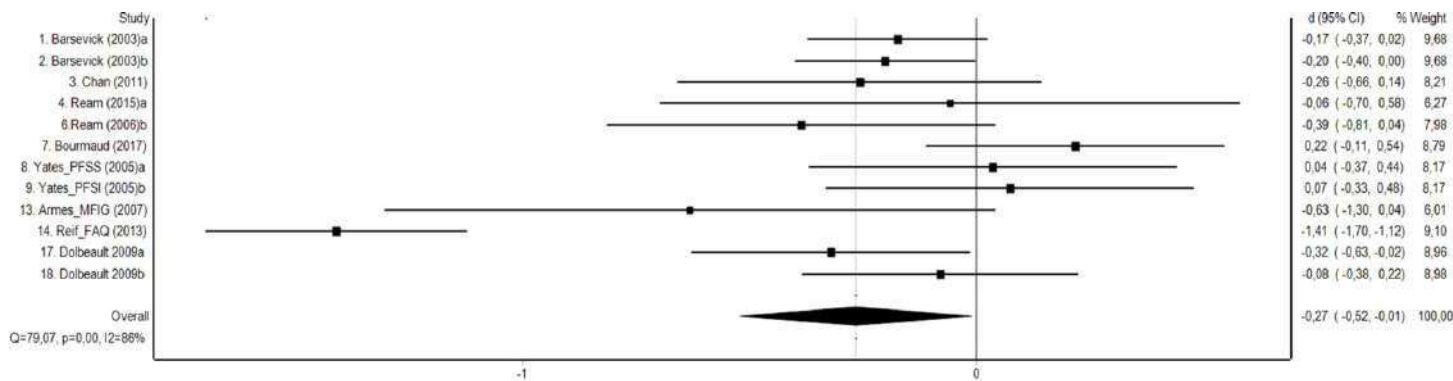


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF

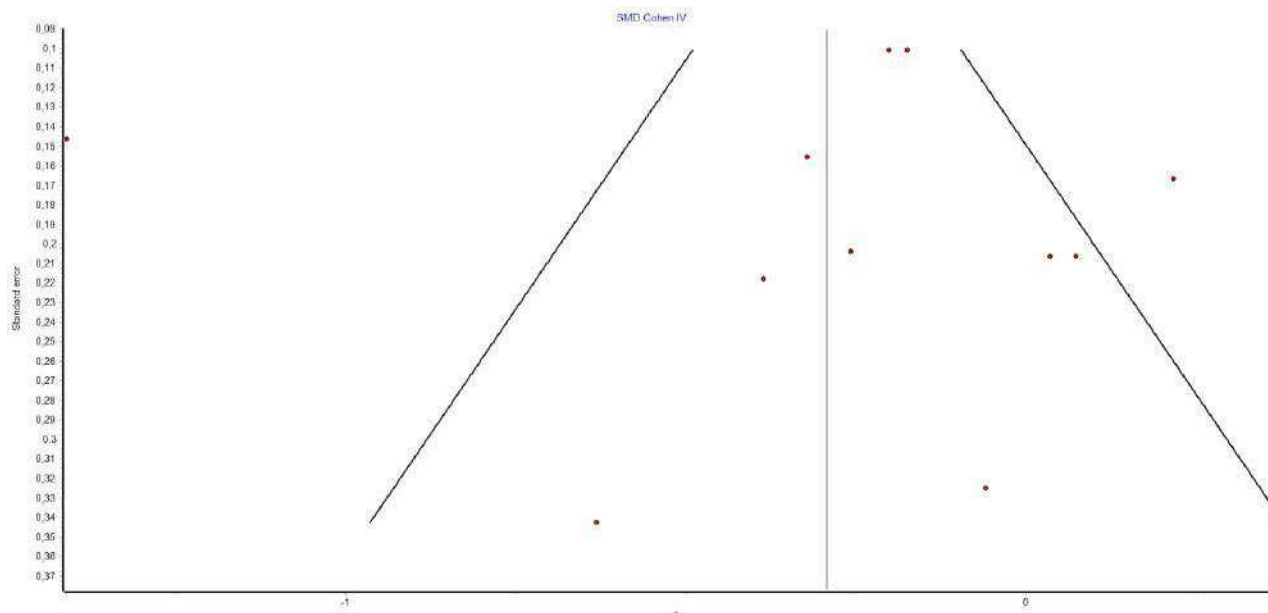


Figura 3. Forest plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF nel post-intervento (range 3-6 settimane)

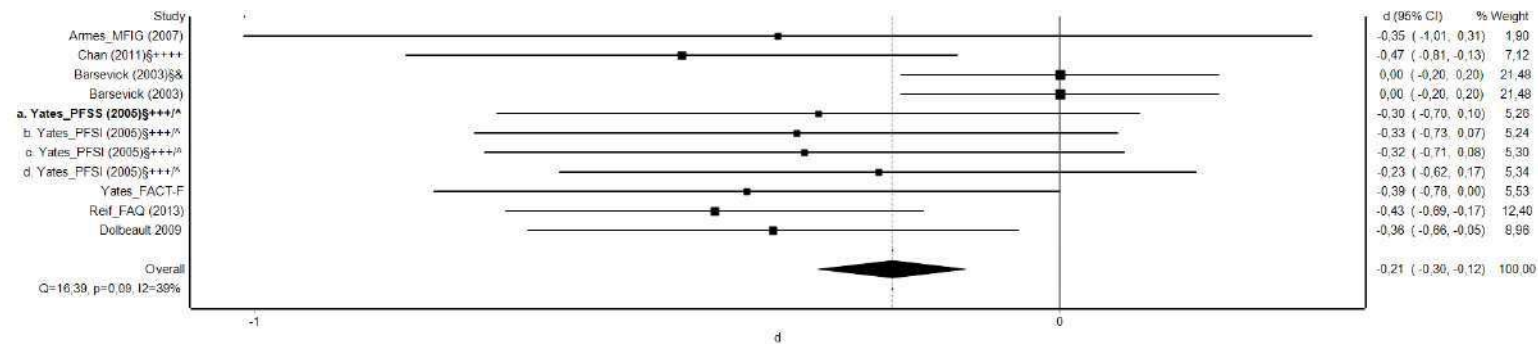


Figura 4. Funnel plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF nel post-intervento (range 3-6 settimane)

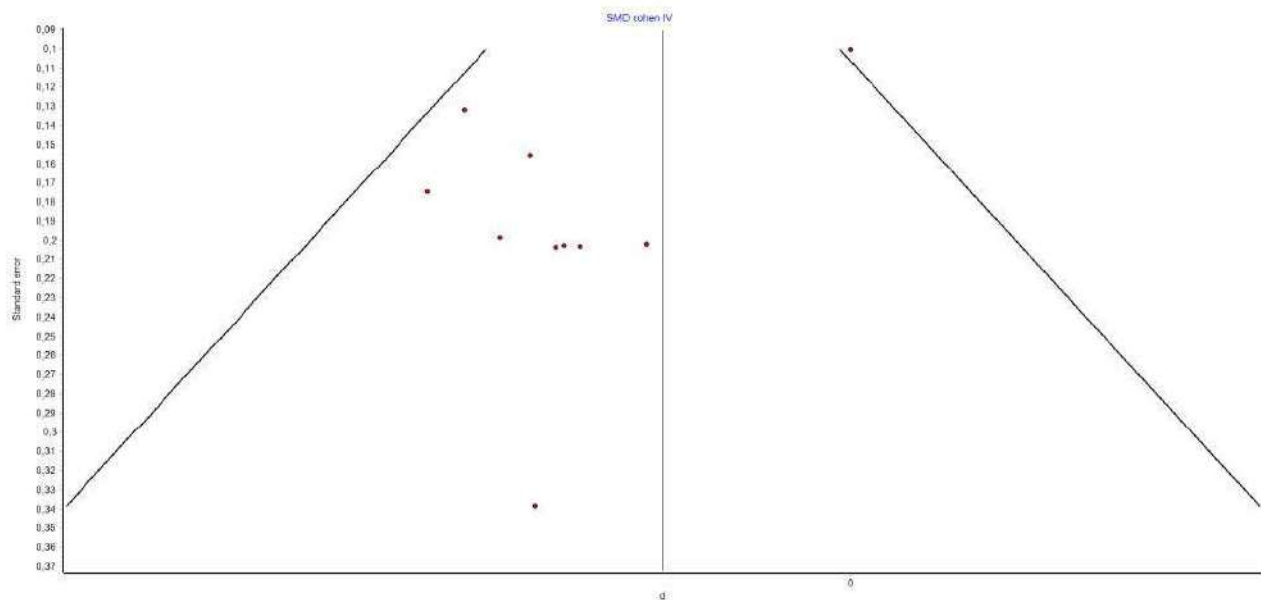


Figura 5. Forest plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF ad un mese

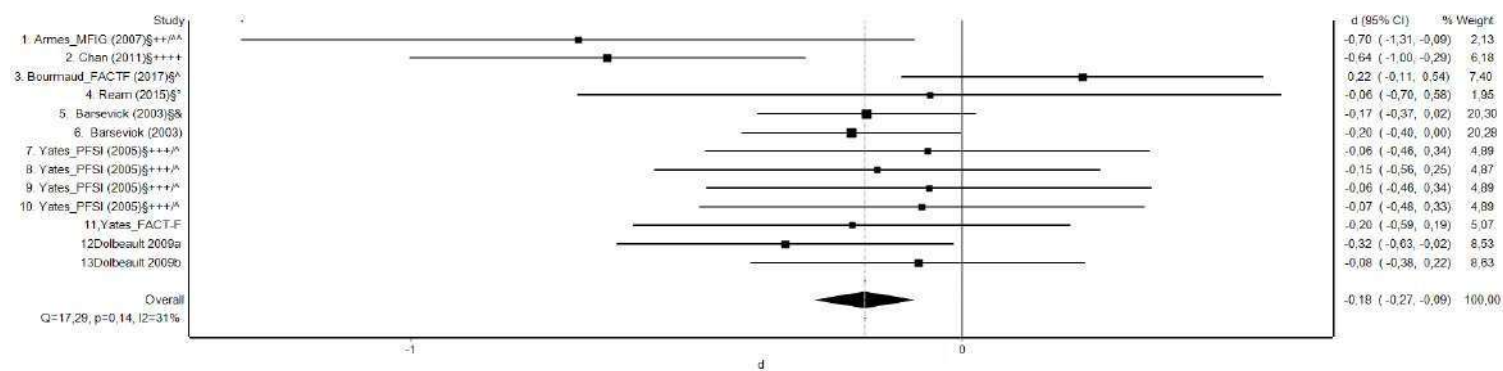


Figura 6. Funnel plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF ad un mese

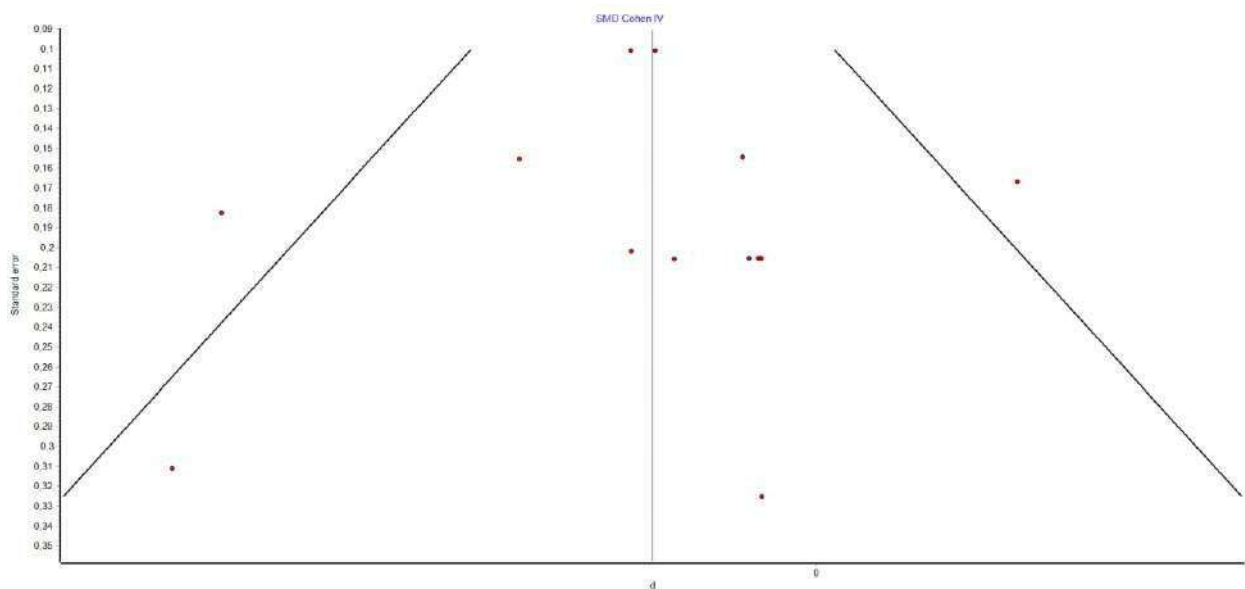


Figura 7. Forest plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF per modalità di erogazione "face-to-face"

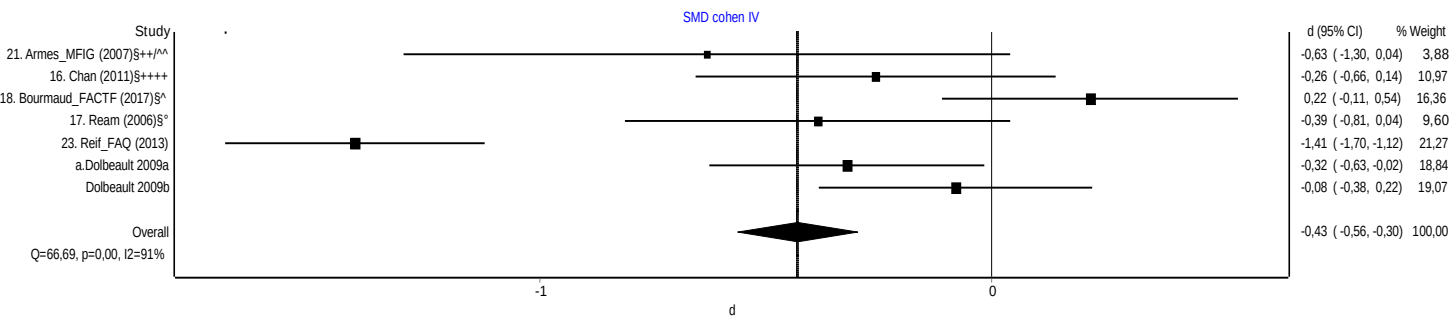


Figura 8. Funnel plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF per modalità di erogazione "face-to-face"

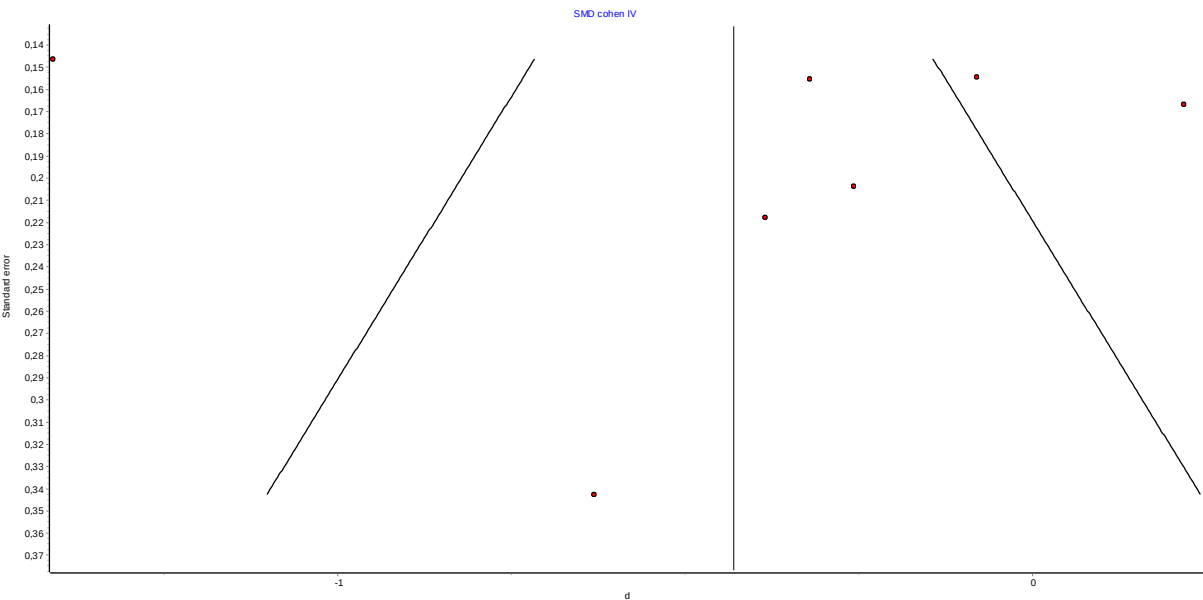


Figura 8. Forest plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF per modalità di erogazione da remoto

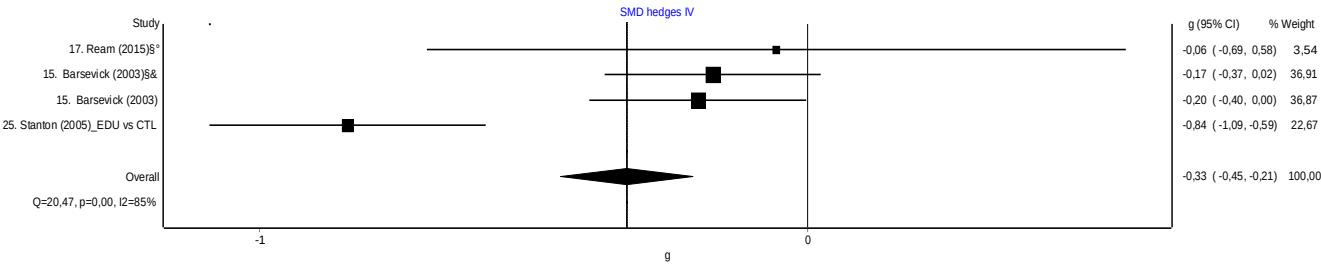
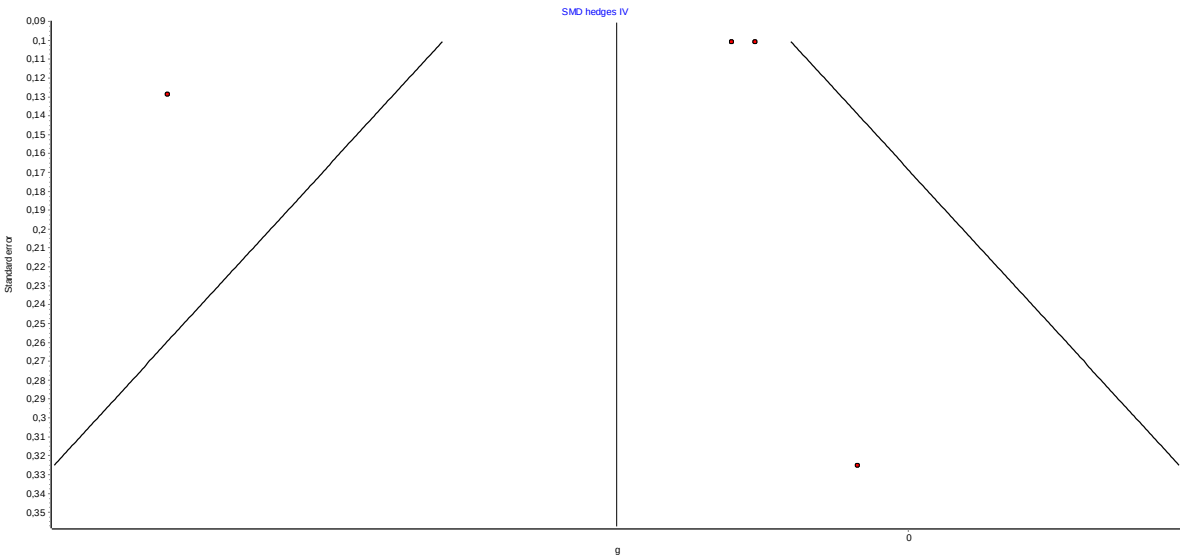


Figura 9. Funnel plot dell'efficacia degli interventi psicoeducativi sulla CRF per modalità di erogazione da remoto



5° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di agopuntura è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi di agopuntura sulla CRF

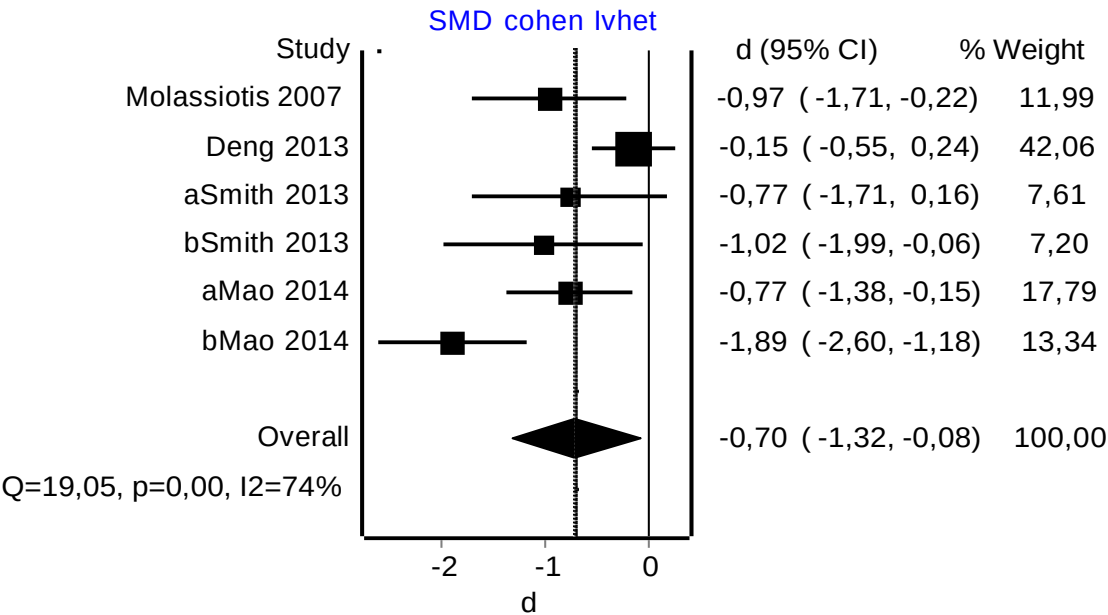


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia degli interventi di agopuntura sulla CRF

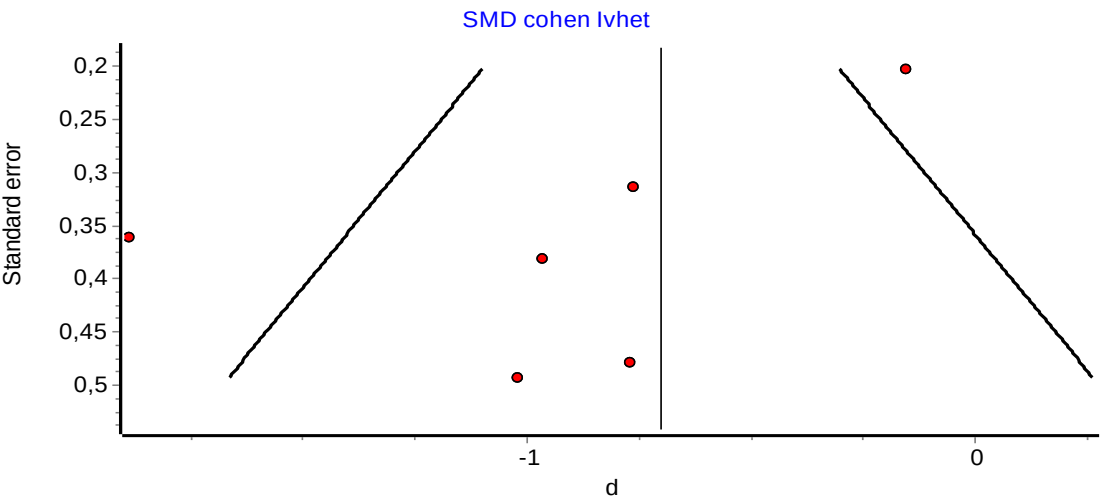


Figura 3. Forest plot per tipologia di intervento

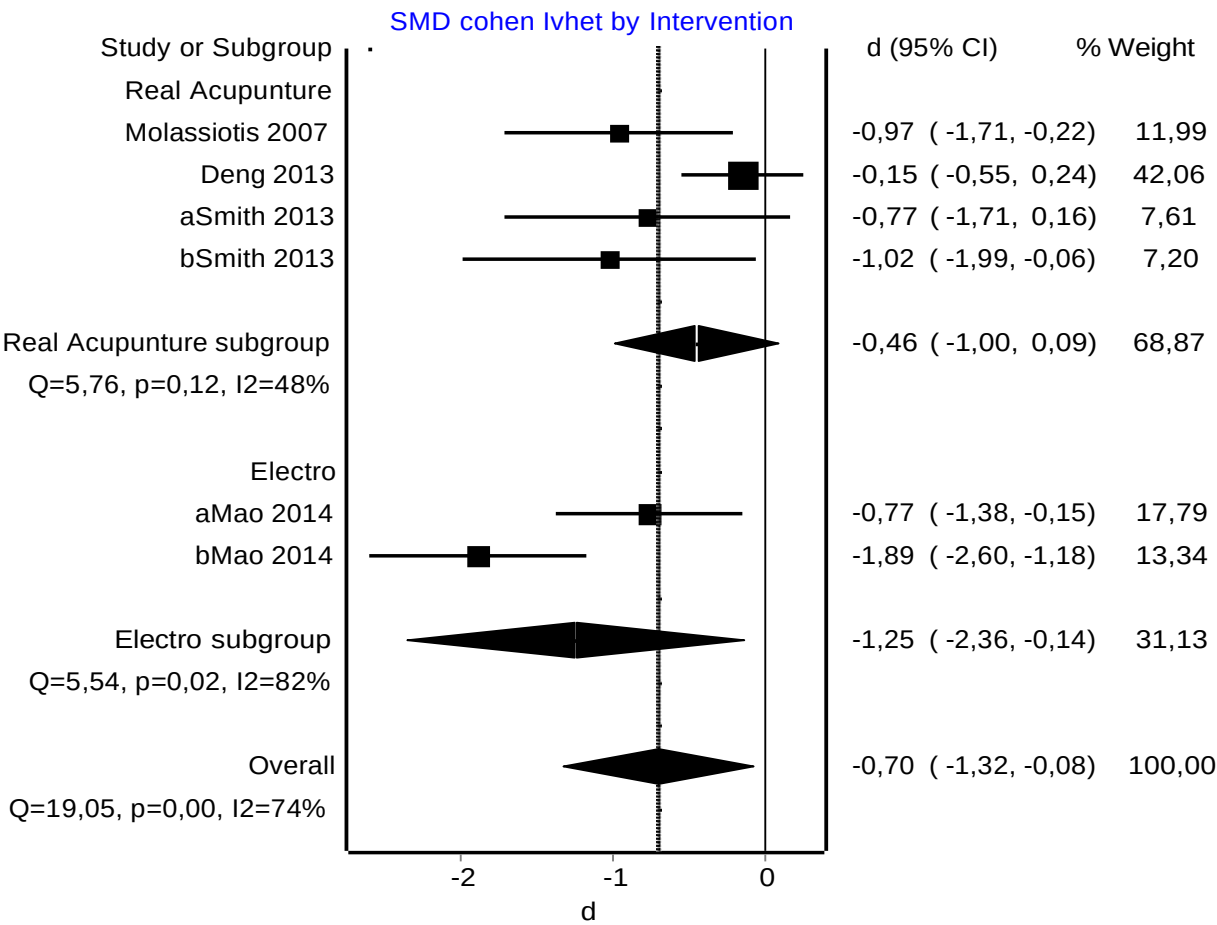
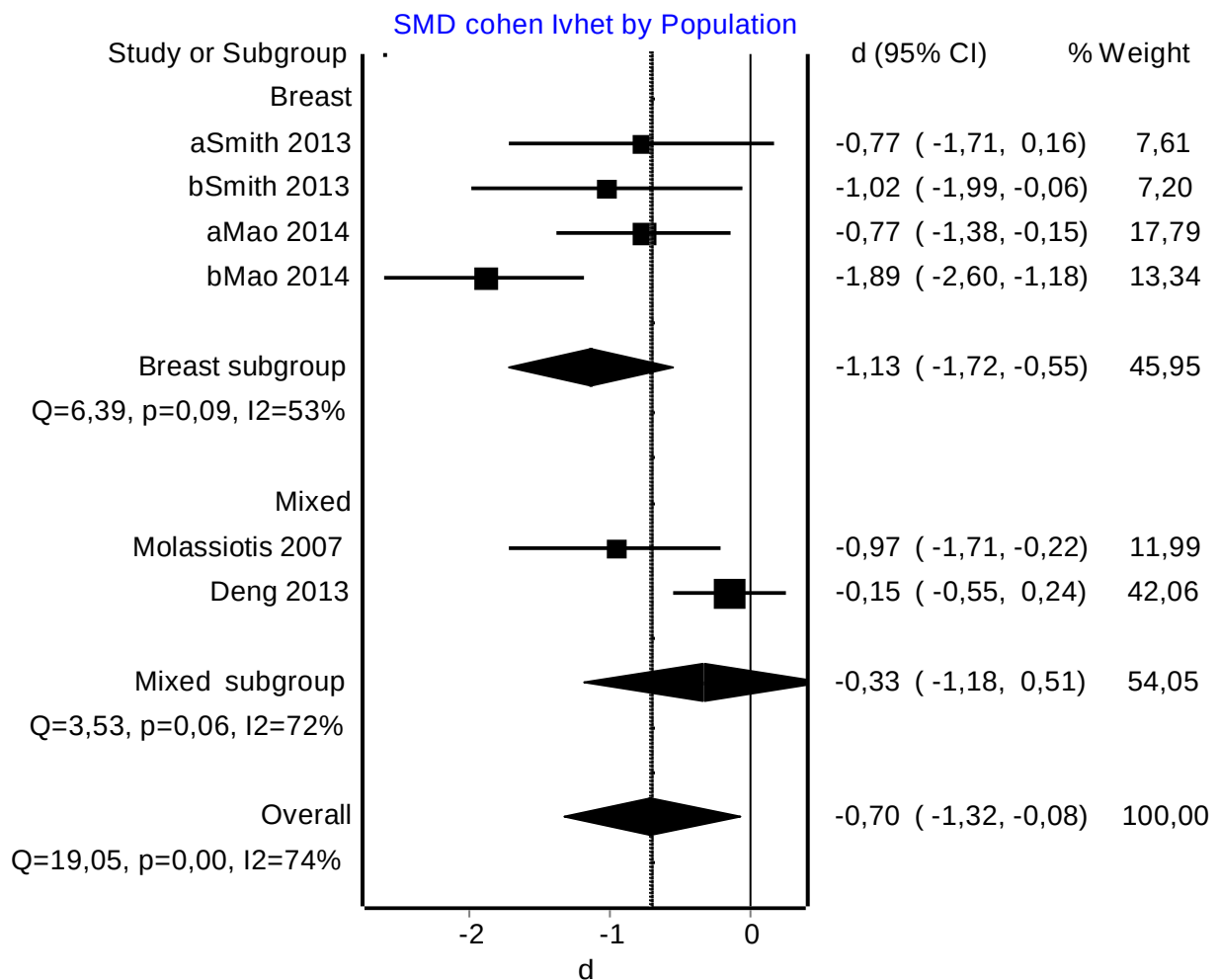


Figura 4. Forest plot dell'efficacia degli interventi di agopuntura sulla CRF per tipologia di tumore



6° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, gli interventi di Tai Chi/Qigong sono efficaci nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell’efficacia degli interventi di Tai chi/Chigong sulla CRF

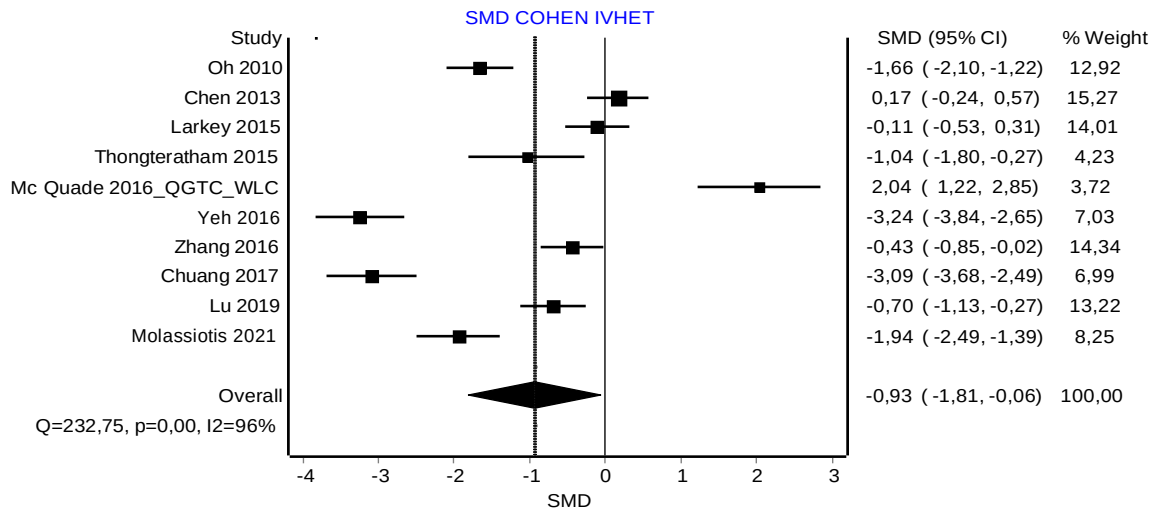


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell’efficacia degli interventi di Tai chi/Chigong sulla CRF

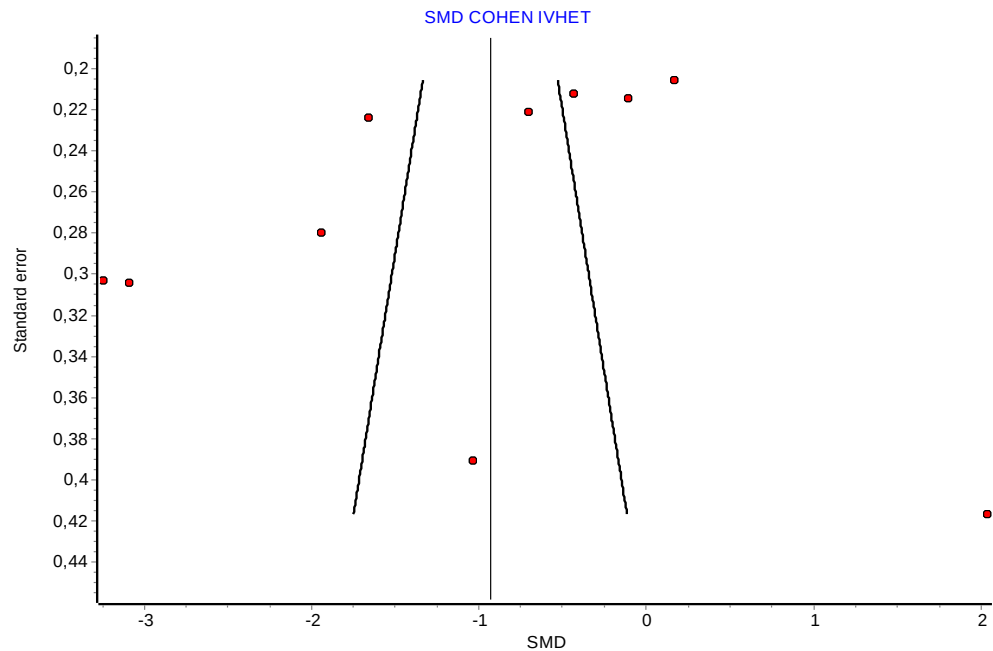


Figura 3. Forest plot per tipologia di confronto – confronto con gruppo di controllo attivo

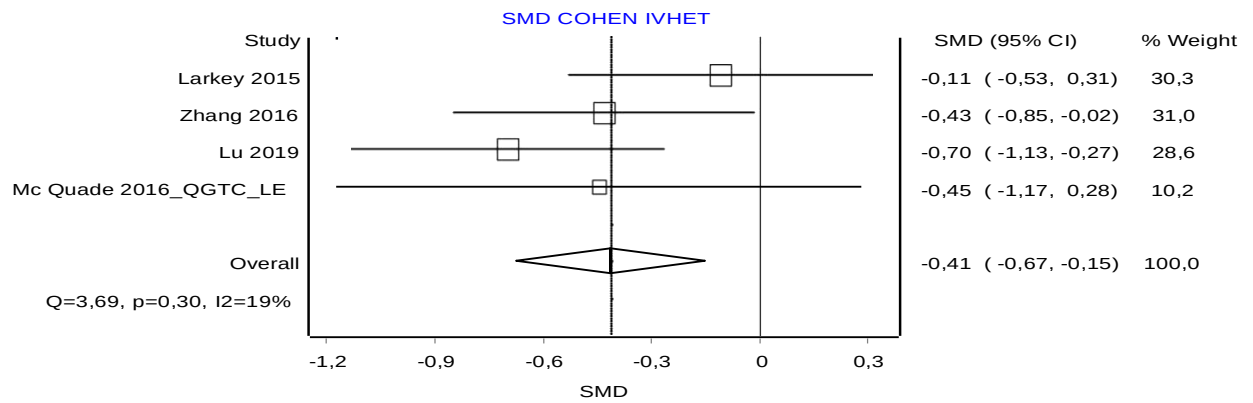


Figura 4. Forest plot per tipologia di confronto – confronto con gruppo di controllo attivo

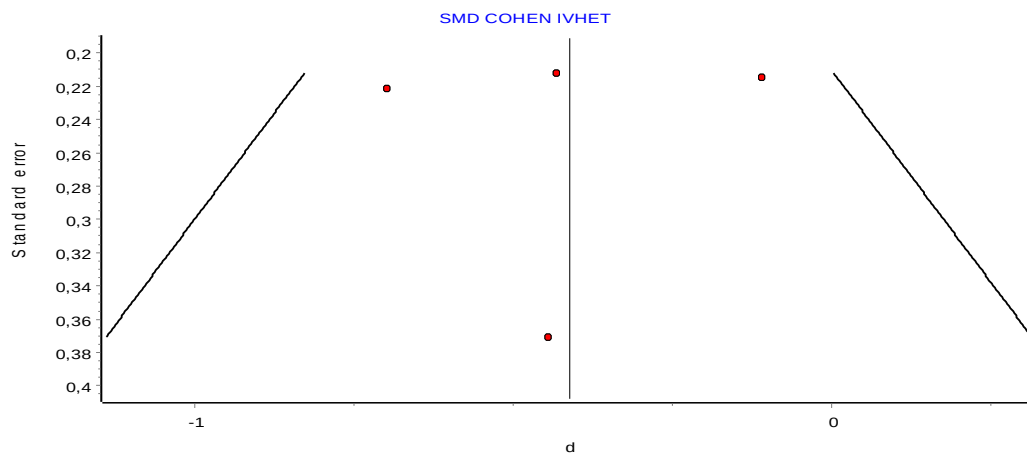


Figura 5. Forest plot – analisi di sottogruppo per durata interventi TCQ

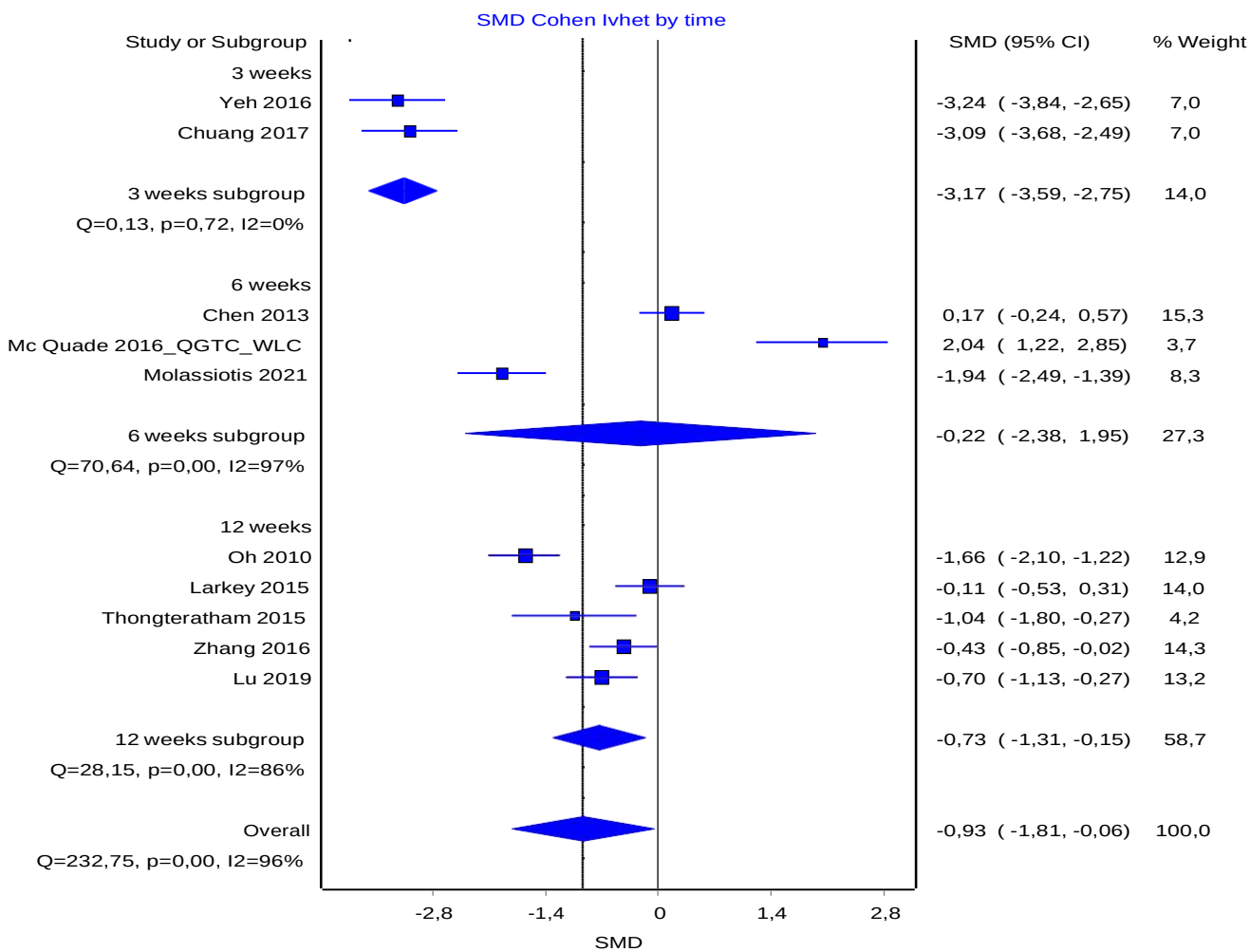


Figura 6. Forest plot – analisi dell’efficacia TCQ sulla CRF post-intervento

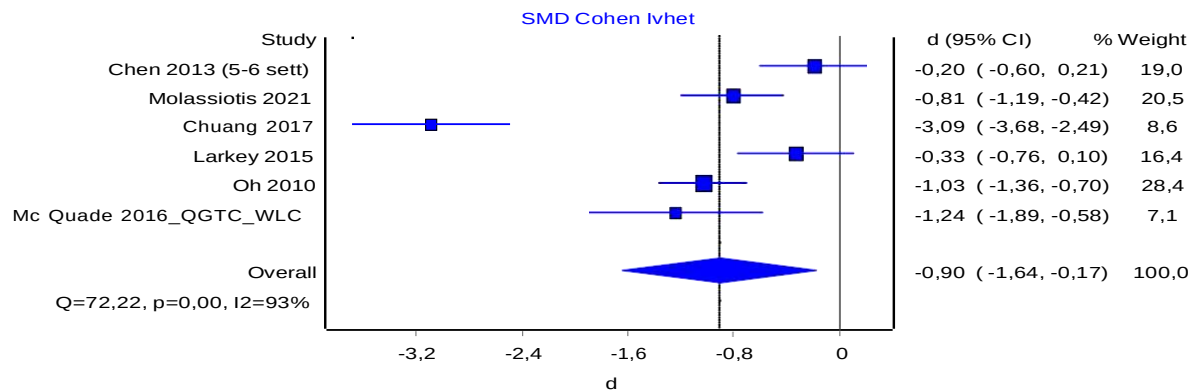


Figura 7. Forest plot – analisi dell’efficacia TCQ sulla CRF ad un mese

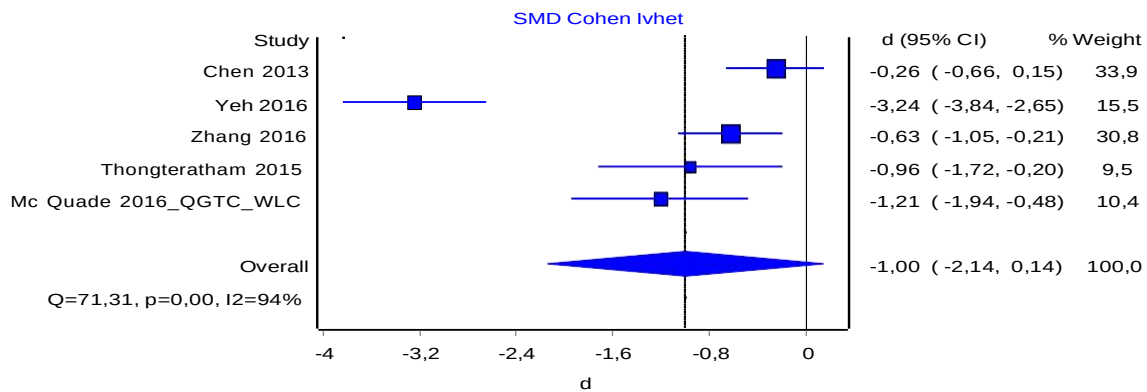


Figura 8. Forest plot – analisi dell’efficacia TCQ sulla CRF a due mesi

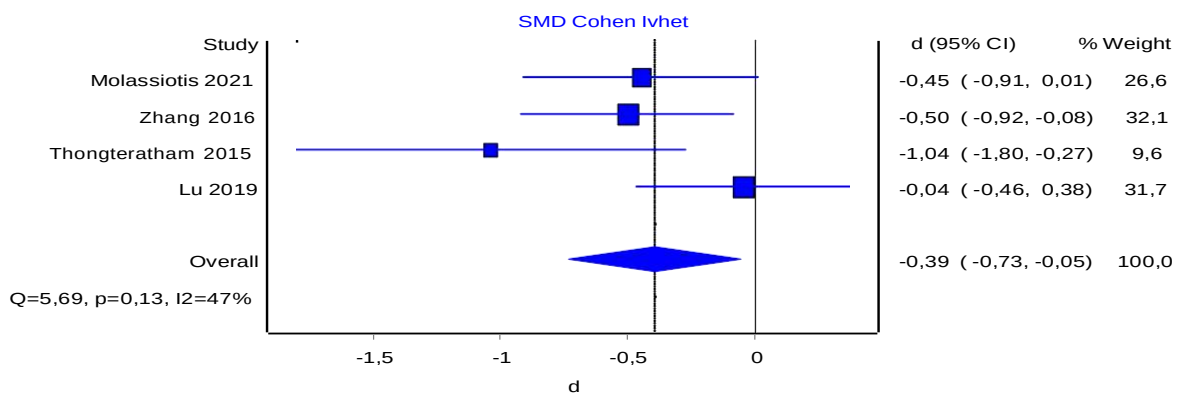


Figura 9. Forest plot – analisi dell’efficacia TCQ sulla CRF a tre mesi

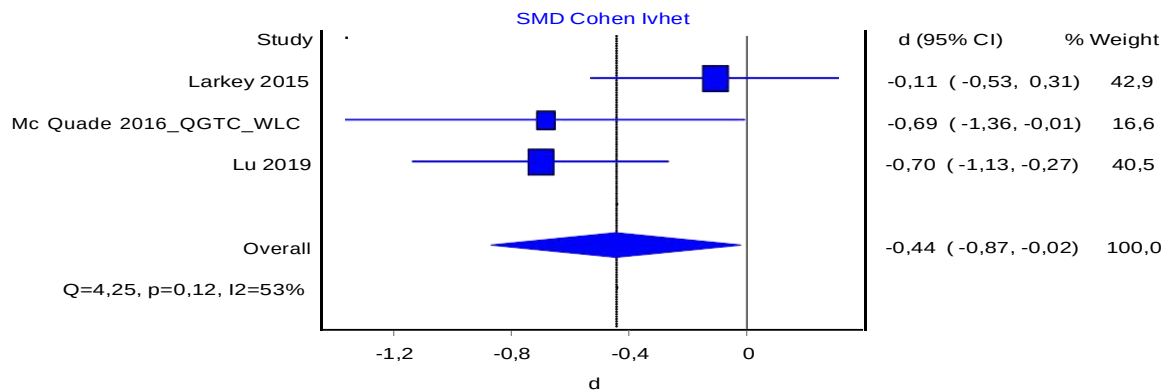
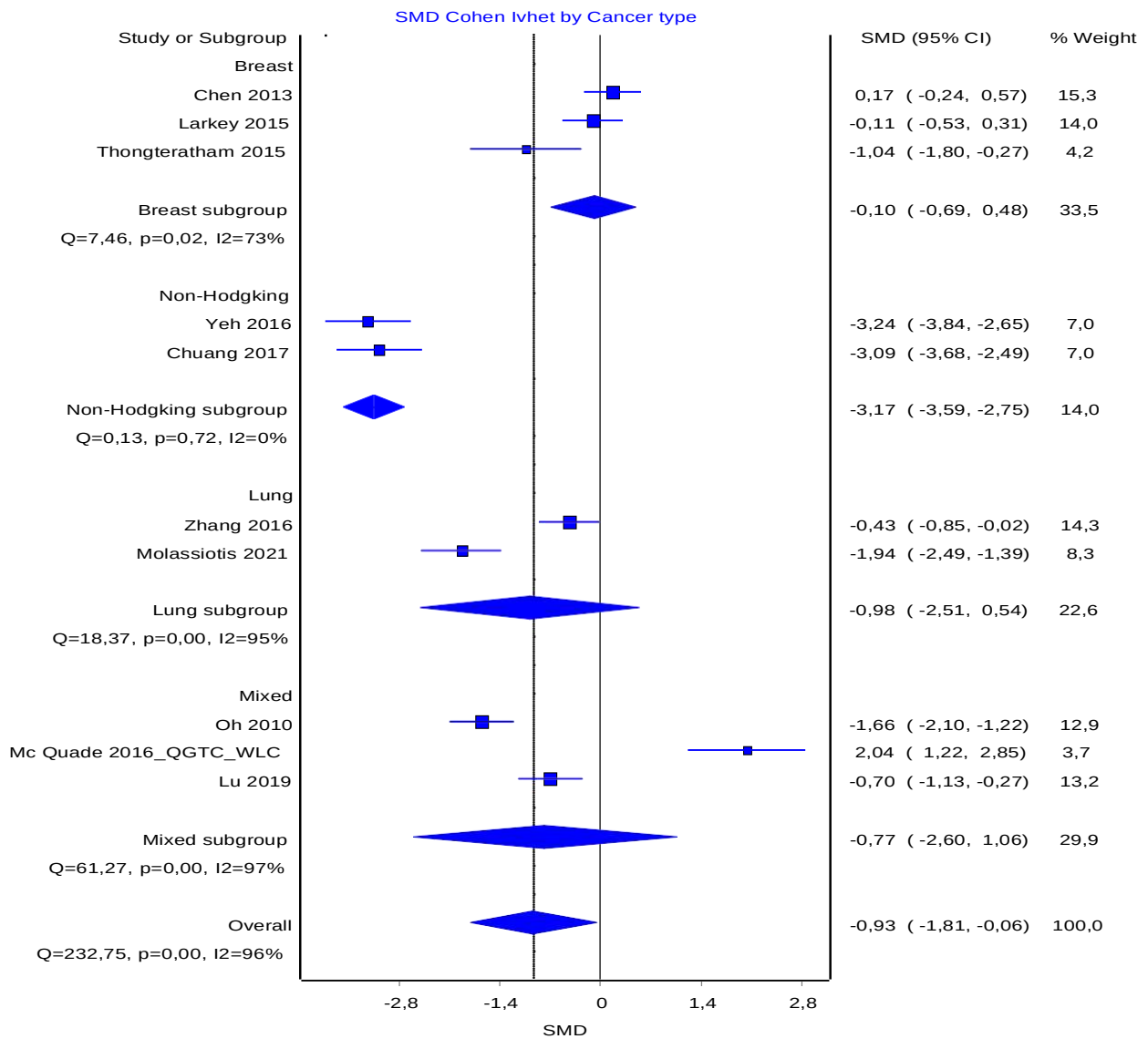


Figura 10. Forest plot – analisi dell’efficacia TCQ sulla CRF per tipologia di popolazione



7° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di yoga è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia dell'intervento di yoga sulla CRF

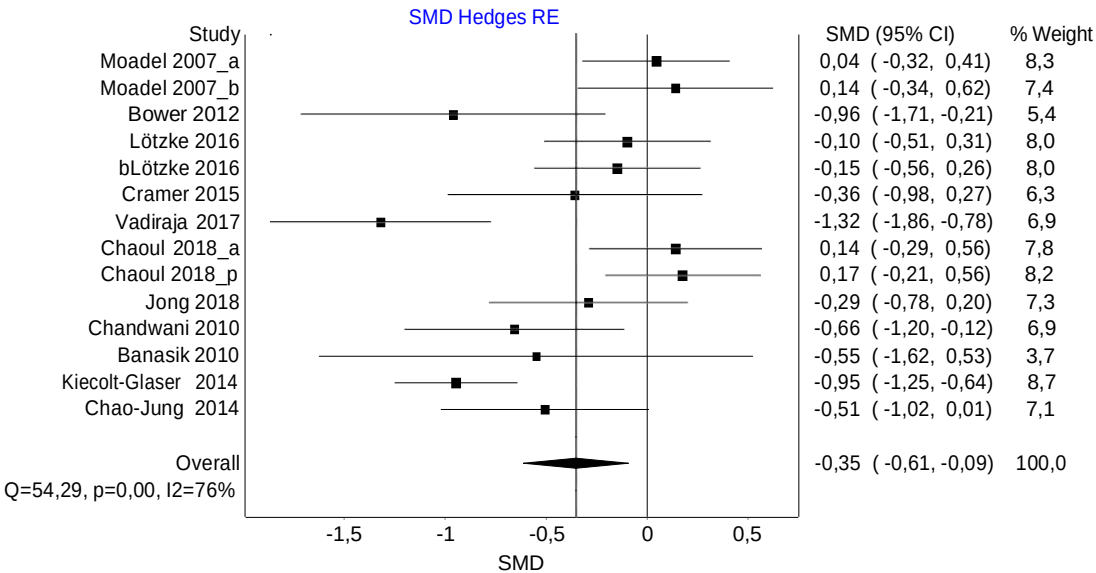


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia dell'intervento di yoga sulla CRF

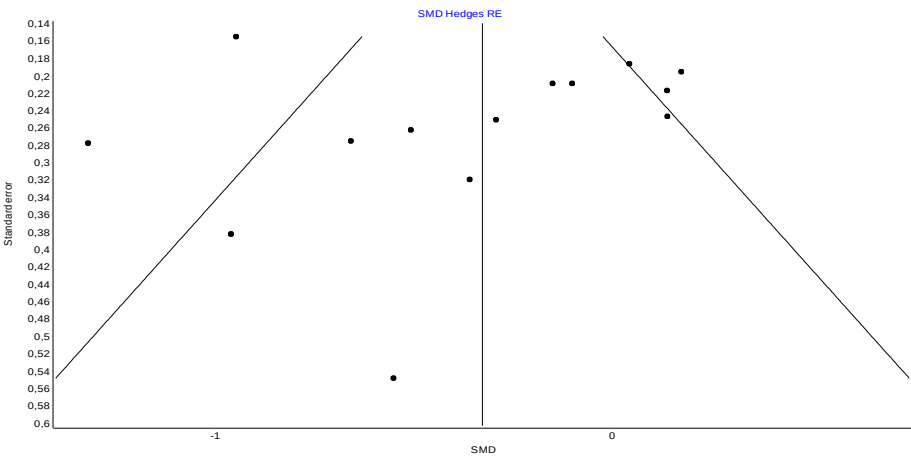


Figura 3. Forest plot dell'efficacia degli interventi di yoga sulla CRF in trattamento neo/adiuvante – adiuvante (chemioterapico e/o di radioterapia)

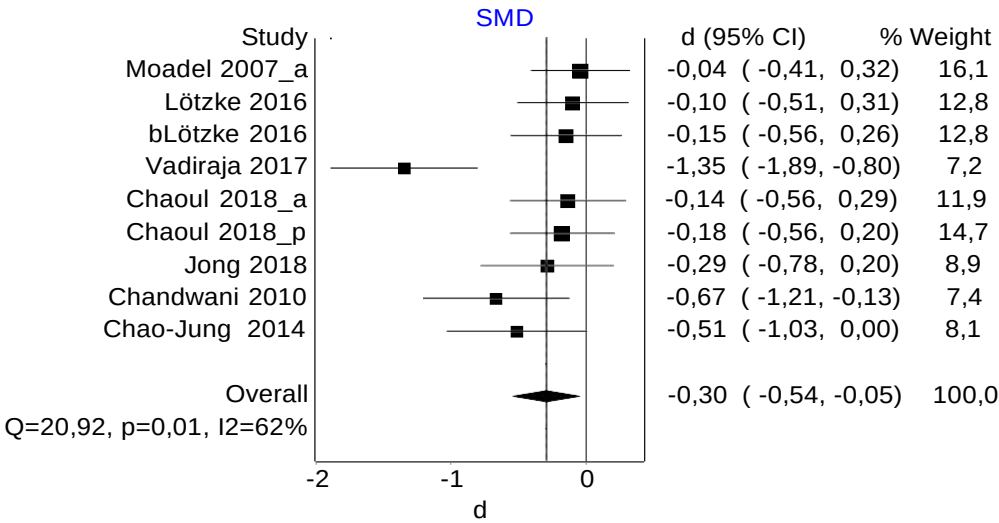


Figura 4. Funnel plot dell'efficacia degli interventi di yoga sulla CRF in trattamento neo/adiuvante – adiuvante (chemioterapico e/o di radioterapia)

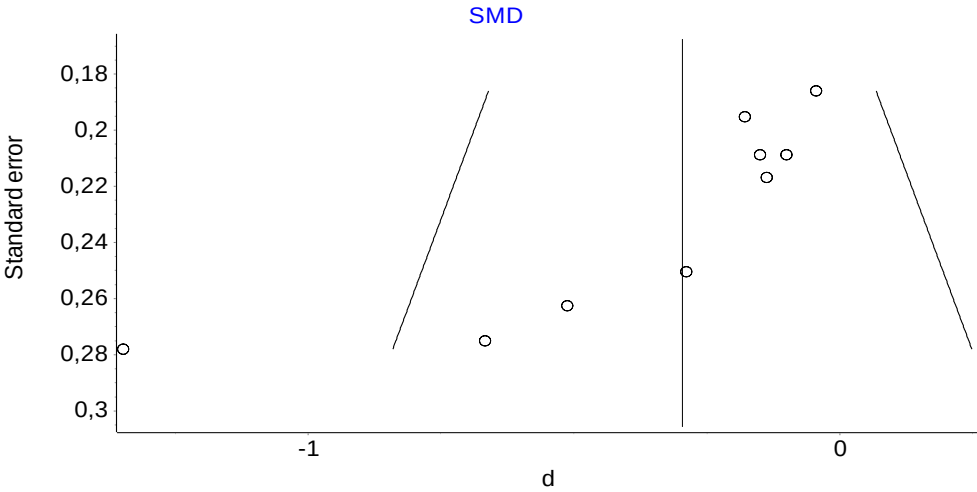


Figura 5. Forest plot dell'efficacia degli interventi di yoga sulla CRF post-trattamento

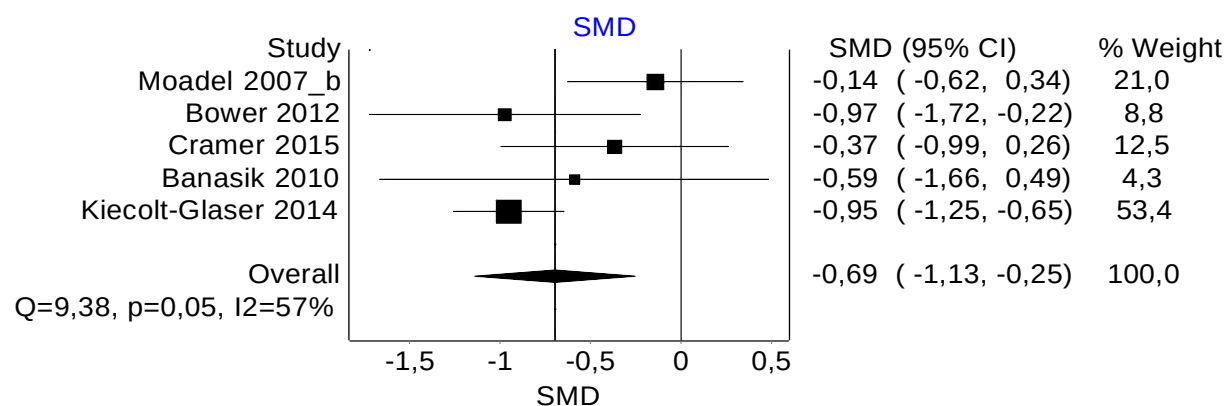


Figura 6. Funnel plot dell'efficacia degli interventi di yoga sulla CRF post-trattamento

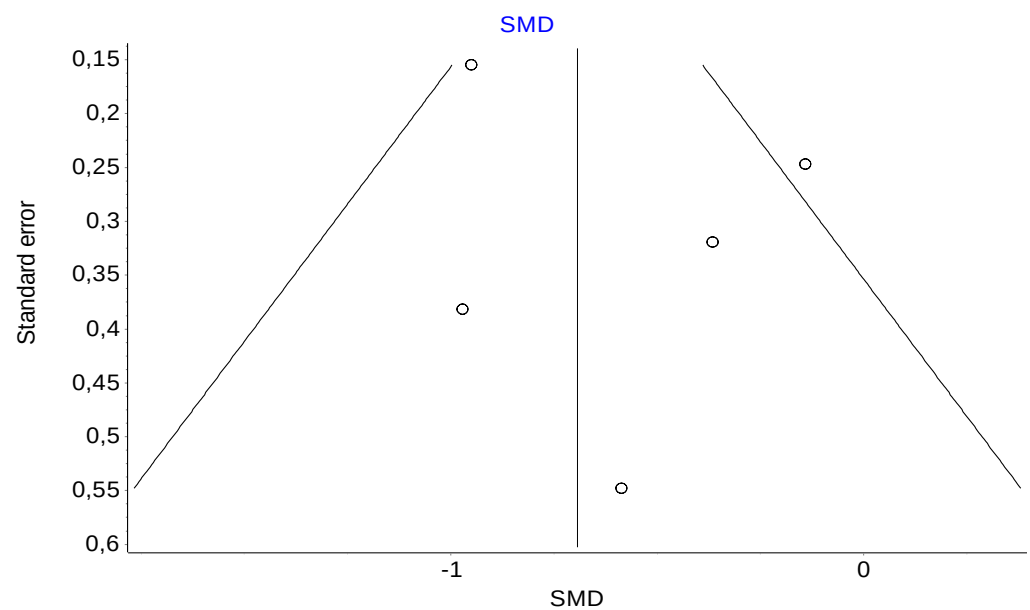


Figura 7. Forest plot dell'efficacia di N=12 lezioni interventi di yoga sulla CRF

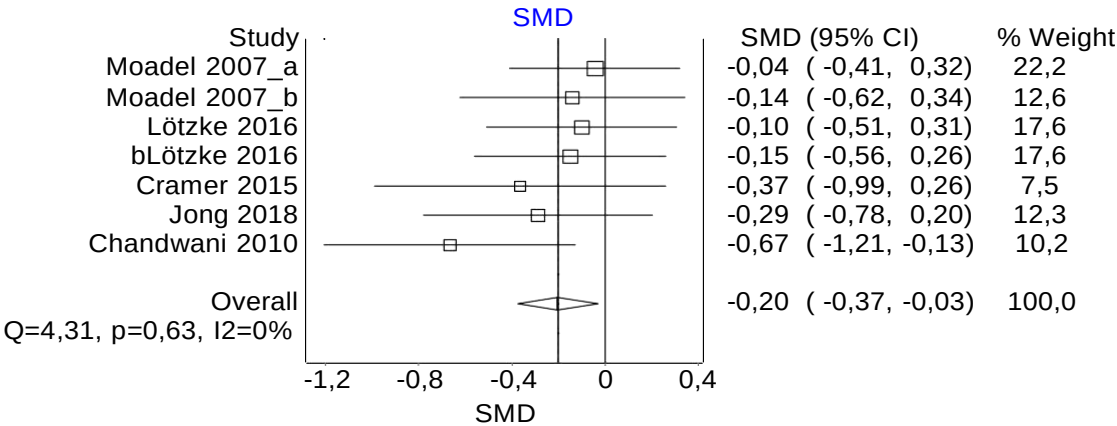


Figura 8. Funnel plot dell'efficacia di N=12 lezioni interventi di yoga sulla CRF

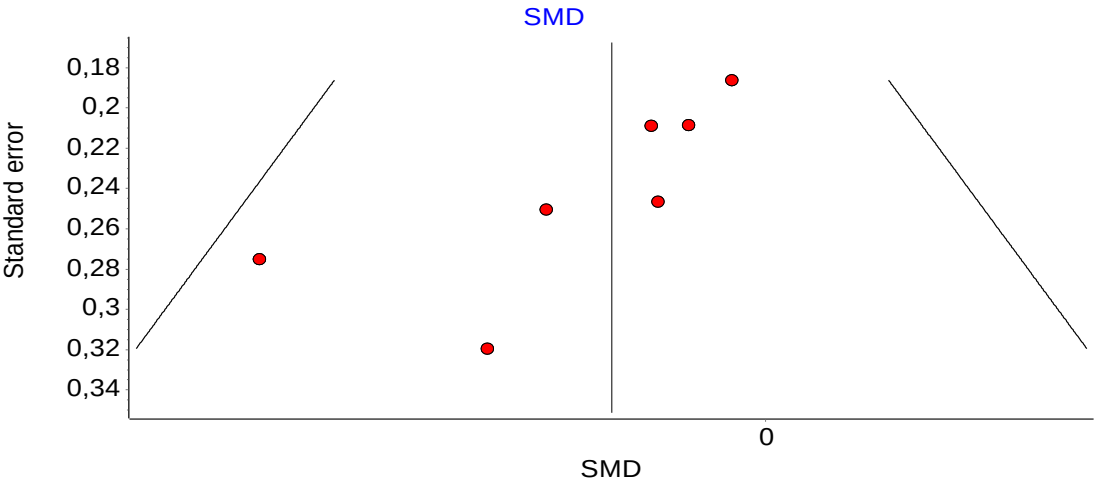


Figura 9. Forest plot dell'efficacia di N=16 lezioni interventi di yoga sulla CRF

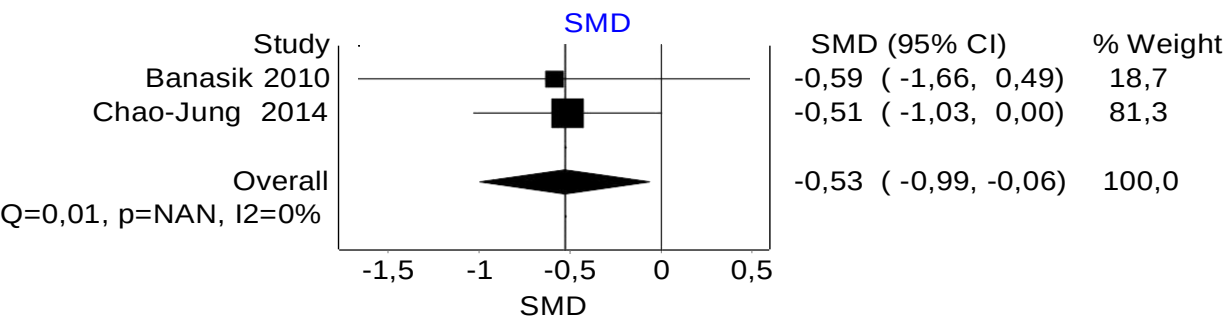
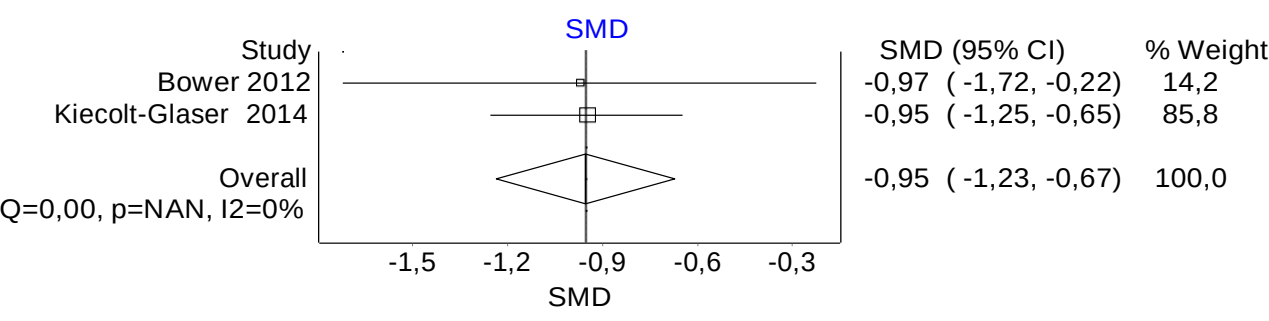


Figura 10. Forest plot dell'efficacia di N=24 lezioni interventi di yoga sulla CRF



8° Quesito clinico: Nei pazienti adulti affetti da cancro, l'intervento di massaggio terapeutico è efficace nel ridurre la fatigue cancro-correlata?

Figura 1. Forest plot complessivo/overall dell'efficacia dell'intervento di massaggio terapeutico sulla CRF

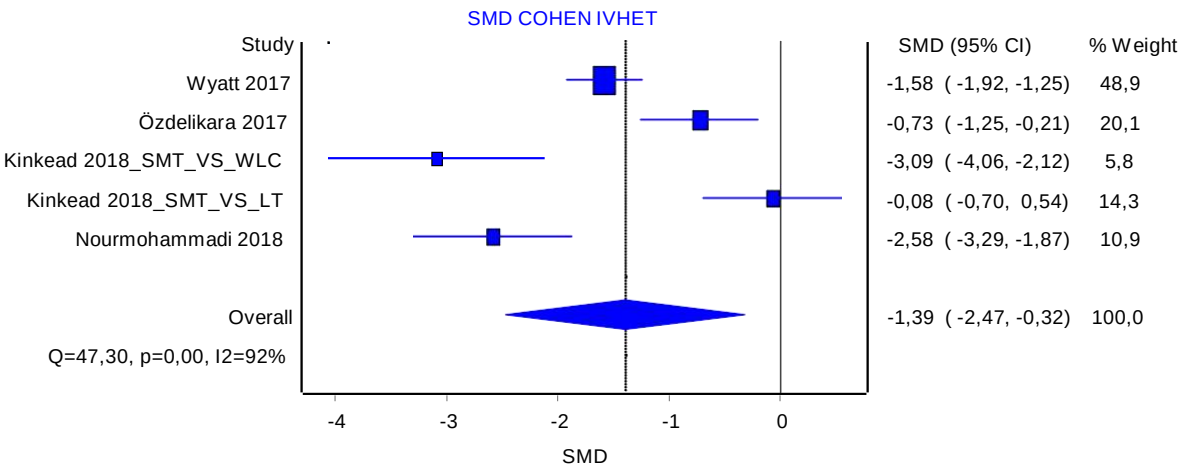
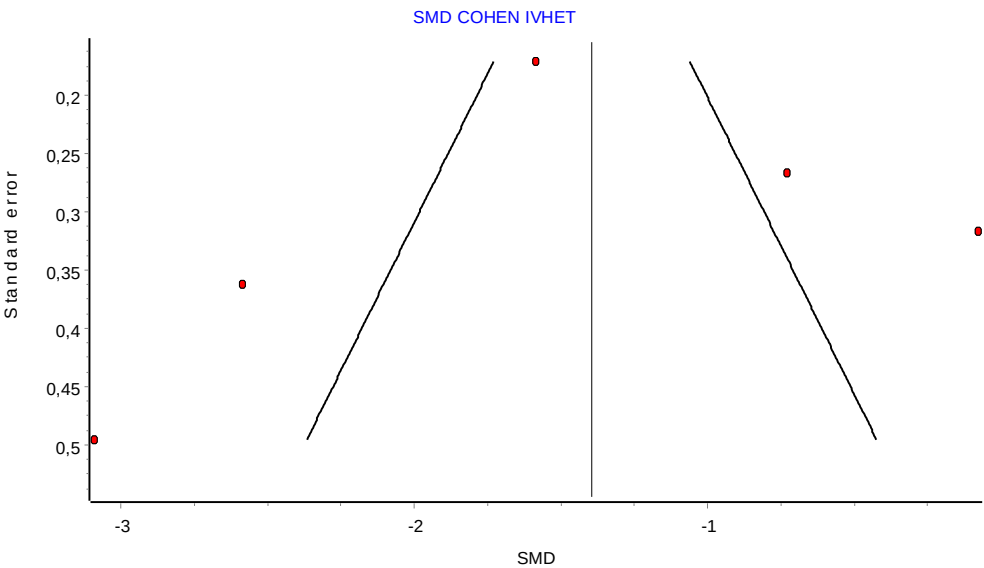


Figura 2. Funnel plot complessivo/overall dell'efficacia dell'intervento di massaggio terapeutico sulla CRF



Nome e cognome valutatore: Revisore Daniela D'Angelo

Titolo LG:

Gli interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro correlata (CRF)

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	☒ Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) ☒ Target (es. paziente, popolazione, società) ☒ Benefici o risultati attesi	8,9

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

AGREE II item 1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti: Si consiglia di riportare gli obiettivi della LG in un 'apposita sezione/paragrafo

2. QUESITI

Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.

- ☒ Popolazione target
- ☒ Interventi o esposizioni
- ☒ Confronti (se appropriati)
- ☒ Outcome
- ☒ Setting o contesto assistenziale

12-19

AGREE II item 2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti:

3. POPOLAZIONE

Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) cui si applica la linea guida.

- ☒ Popolazione target, genere ed età
- ☒ Condizioni cliniche (se rilevanti)
- ☒ Severità/stadio della malattia (se rilevante)
- ☐ Comorbidità (se rilevanti)
- ☐ Popolazioni escluse (se rilevanti)

9,12-19

AGREE II item 3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti:

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #				
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Nome e cognome ☐ Professione (es. medico, ostetrico, economista) ☐ Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) ☒ Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) ☒ Area geografica (es. Seattle, WA) ☒ Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	3-4				
AGREE II item 4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome</i>	☒ Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) ☒ Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). ☐ Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini ☐ Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	8				
AGREE II item 5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:			Nel panel di esperti era presente un caregiver			
6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	☒ Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) ☒ Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	10				
AGREE II item 6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:			A seguito di una survey italiana, la fatigue è risultata essere una sintomo la cui gestione risulta difficoltosa e non omogenea			

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO

Item e descrizione	Criteria di reporting	Pag #				
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) ☒ Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) ☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) ☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	20-22,25,28,31,34,37,40,43				
AGREE II item 7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) ☒ Disegno di studio ☒ Interventi (o esposizioni) ☐ Confronti (se rilevante) ☒ Outcome ☒ Lingua di pubblicazione (se rilevante) ☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	22,26,29,32,34,38,40,44				
AGREE II item 8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	☒ Disegno degli studi inclusi ☒ Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati ☒ Rilevanza degli outcome primari e secondari ☒ Consistenza dei risultati tra i diversi studi ☒ Direzione dei risultati tra i diversi studi ☒ Entità dei benefici rispetto ai rischi ☒ Applicabilità al contesto assistenziale reale					
AGREE II item 9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						

10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	☒ Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) ☒ Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) ☒ Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	9,62,65,82,94,108,125,				
AGREE II item 10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto ☒ Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto ☒ Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni ☒ Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni					
AGREE II item 11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
12. LEGAME ESPlicito TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	☒ Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni ☒ Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) ☒ Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabelle delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida					
AGREE II item 12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti:						
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	☐ Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) ☐ Metodi utilizzati per la revisione esterna (es. sistema a score, domande aperte)					

		☐ Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) ☐ Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) ☐ Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)				
AGREE II item 13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti: 						
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO		☒ Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata ☒ Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida ☒ Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida		10		
Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.						
AGREE II item 14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida						
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
Commenti: 						

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	☒ Raccomandazione ☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) ☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) ☒ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) ☒ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
AGREE II item 15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	☒ Descrizione delle varie opzioni ☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	
AGREE II item 16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi ☐ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	
AGREE II item 17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		

Dimensione 5: APPLICABILITÀ

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #							
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	☒ Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati ☒ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali stakeholders, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) ☒ Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) ☒ Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni								
AGREE II item 18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti: 									
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: ▪ sommario dei documenti della linea guida ▪ link a checklist e algoritmi ▪ link a manuali <i>how-to</i> ▪ soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ▪ strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ▪ risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida								
AGREE II item 19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti: 									
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) ☐ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) ☒ Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) ☒ Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni								
AGREE II item 20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti: 									

21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO

Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.

- ☒ Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni
- ☒ Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche
- ☐ Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori
- ☐ Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori

AGREE II item 21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti:

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	☐ Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento ☐ Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione	
AGREE II item 22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	☐ Tipologie di conflitti di interessi considerate ☒ Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse ☒ Descrizione dei conflitti di interesse ☒ Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	9
AGREE II item 23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		

AGREE II - VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLA LINEA GUIDA

Per ogni domanda scegliere la risposta che meglio caratterizza la linea guida valutata

1. Qualità complessiva della linea guida

1 ☐ Qualità più bassa possibile	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☒	7 ☐ Qualità più elevata possibile
--	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------------------	--

2. Raccomanderei l'utilizzo di questa linea guida

☐	Sì
☒	Sì, con modifiche
☐	No

NOTE

(si prega di vedere i commenti nel corpo della LG)

Nome e cognome valutatore: Revisore Laura Iacorossi

Titolo LG: Gli interventi non farmacologici a supporto della fatigue cancro correlata (CRF)

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
1. OBIETTIVI <i>Riportare gli obiettivi generali della linea guida.</i> <i>I benefici attesi devono essere specifici per la malattia/condizione oggetto della linea guida.</i>	☒ Obiettivi sanitari (es. prevenzione, screening, diagnosi, trattamento, etc.) ☒ Target (es. paziente, popolazione, società) ☒ Benefici o risultati attesi	8,9

Dimensione 1: OBIETTIVI E AMBITI DI APPLICAZIONE

AGREE II item 1. Gli obiettivi generali della linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti:
2. QUESITI

Riportare i quesiti sanitari trattati dalla linea guida, in particolare per le raccomandazioni principali.

- ☒ Popolazione target
- ☒ Interventi o esposizioni
- ☒ Confronti (se appropriati)
- ☒ Outcome
- ☒ Setting o contesto assistenziale

12-19

AGREE II item 2. I quesiti sanitari trattati dalla linea guida sono descritti in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti:
3. POPOLAZIONE

Descrivere la popolazione (es. pazienti, cittadini, etc.) cui si applica la linea guida.

- ☒ Popolazione target, genere ed età
- ☒ Condizioni cliniche (se rilevanti)
- ☒ Severità/stadio della malattia (se rilevante)
- ☐ Comorbidità (se rilevanti)
- ☐ Popolazioni escluse (se rilevanti)

9,12-19

AGREE II item 3. La popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) a cui applicare la linea guida è descritta in modo specifico

1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
-------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------------------------

Commenti: Si suggerisce di integrare nella popolazione target lo specifico dei tumori, all'interno dei vari quesiti, altrimenti potrebbero sembrare due tipologie di popolazioni diverse

Es: "• Persone adulte (età > 18 anni), affette da tumori maligni solidi e non solidi di qualunque tipologia o stadiazione, con fatigue cancro correlata al momento della diagnosi, del trattamento terapeutico e nel post-trattamento, compresi i lungo viventi.

Dimensione 2: COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDERS

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #														
4. MEMBRI DEL GRUPPO <i>Riportare tutti i soggetti coinvolti nel processo di sviluppo della linea guida: componenti del gruppo di lavoro, professionisti coinvolti nella ricerca, selezione e valutazione delle evidenze, soggetti coinvolti nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Nome e cognome ☐ Professione (es. medico, ostetrico, economista) ☐ Specialità (es. neurochirurgo, oncologo) ☒ Istituzione di appartenenza (es. St. Peter's hospital) ☒ Area geografica (es. Seattle, WA) ☒ Ruolo nel gruppo che ha sviluppato la linea guida	3-4														
AGREE II item 4. Il gruppo che ha elaborato la linea guida include tutte le categorie professionali rilevanti																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #e1f5fe;"> <tr> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">6</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Disaccordo totale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Accordo totale</td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	Disaccordo totale						Accordo totale
1	2	3	4	5	6	7										
Disaccordo totale						Accordo totale										
Commenti: Manca il profilo professionale di alcuni membri del Panel. Si suggerisce di inserire laddove mancante anche per tutto il gruppo di lavoro.																
5. PUNTI DI VISTA E PREFERENZE DELLA POPOLAZIONE TARGET <i>Riportare come sono stati acquisiti punti di vista e preferenze della popolazione target e presi in considerazione i relativi outcome</i>	☒ Descrizione delle strategie utilizzate per raccogliere punti di vista e preferenze di pazienti/cittadini (es. partecipazione al gruppo che ha elaborato la linea guida, revisione della letteratura su valori e preferenze) ☒ Metodi con cui sono state raccolte preferenze e punti di vista (es. evidenze scientifiche, survey, focus group). ☐ Outcome/informazioni acquisite sui pazienti/cittadini ☐ Modalità con cui tali informazioni sono state utilizzate nel processo di sviluppo della linea guida e/o nella formulazione delle raccomandazioni	8														
AGREE II item 5. Sono stati presi in considerazione i punti di vista e le preferenze della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.)																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #e1f5fe;"> <tr> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">6</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Disaccordo totale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Accordo totale</td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	Disaccordo totale						Accordo totale
1	2	3	4	5	6	7										
Disaccordo totale						Accordo totale										
Commenti:																
6. UTILIZZATORI TARGET <i>Riportare gli utilizzatori target della linea guida</i>	☒ Utilizzatori target della linea guida (es. specialisti, medici di medicina generale, pazienti, manager, policy maker) ☒ Possibili modalità di utilizzo della linea guida (es. informare le decisioni cliniche, manageriali e di politica sanitaria, definire standard assistenziali, etc.)	10														
AGREE II item 6. La linea guida identifica con chiarezza gli utenti target																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #e1f5fe;"> <tr> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">2</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">3</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">4</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">5</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">6</td> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">7</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Disaccordo totale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Accordo totale</td> </tr> </table>			1	2	3	4	5	6	7	Disaccordo totale						Accordo totale
1	2	3	4	5	6	7										
Disaccordo totale						Accordo totale										
Commenti:																

Dimensione 3: RIGORE METODOLOGICO

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
7. METODI DI RICERCA BIBLIOGRAFICA <i>Riportare la strategia utilizzata per ricercare le evidenze scientifiche.</i>	☒ Banche dati utilizzate per la ricerca bibliografica (es. MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL) ☒ Range temporale (es. dal 1 gennaio 2004 al 31 marzo 2016) ☒ Termini utilizzati per la ricerca bibliografica (es. testo libero, termini MeSH, <i>subheadings</i> , etc.) ☒ Report di tutte le strategie di ricerca utilizzate, possibilmente in appendice	20-22,25,28,31,34,37,40,43
AGREE II item 7. Sono stati utilizzati metodi sistematici per ricercare le evidenze scientifiche		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti: Il report delle strategie di ricerca potrebbe essere inserito in appendice		
8. CRITERI DI SELEZIONE DELLE EVIDENZE <i>Riportare i criteri (di inclusione/esclusione) utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche. Fornire il razionale, se opportuno.</i>	☒ Caratteristiche della popolazione target (pazienti, cittadini, etc.) ☒ Disegno di studio ☒ Interventi (o esposizioni) ☐ Confronti (se rilevante) ☒ Outcome ☒ Lingua di pubblicazione (se rilevante) ☐ Contesto assistenziale (se rilevante)	22,26,29,32,34,38,40,44
AGREE II item 8. La linea guida descrive con chiarezza i criteri utilizzati per selezionare le evidenze scientifiche		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti: Si suggerisce di scrivere criteri inclusione ed esclusione in grassetto o con sottolineatura per facilitare il lettore		
9. PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLE EVIDENZE <i>Descrivere punti di forza e limiti delle evidenze scientifiche. Prendere in considerazione sia i singoli studi, sia le evidenze complessive da tutti gli studi. Esistono strumenti che possono facilitare il reporting di questo concetto.</i>	☒ Disegno degli studi inclusi ☒ Limiti metodologici degli studi: campionamento, cecità, occultamento della lista di assegnazione, metodi di analisi dei dati ☒ Rilevanza degli outcome primari e secondari ☒ Consistenza dei risultati tra i diversi studi ☒ Direzione dei risultati tra i diversi studi ☒ Entità dei benefici rispetto ai rischi ☒ Applicabilità al contesto assistenziale reale	
AGREE II item 9. La linea guida descrive con chiarezza i punti di forza e i limiti delle evidenze scientifiche		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti:		

10. FORMULAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni e le modalità con cui si è giunti alle decisioni finali. Specificare sia le aree di disaccordo, sia i metodi utilizzati per raggiungere il consenso.</i>	☒ Processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. step del metodo Delphi modificato, procedure di voto prese in considerazione, etc.) ☒ Outcome del processo utilizzato per sviluppare le raccomandazioni (es. grado di consenso raggiunto utilizzando il metodo Delphi modificato, risultati delle procedure di voto, etc.) ☒ Modalità con cui il processo ha influenzato le raccomandazioni (es. influenza dei risultati del metodo Delphi sulle raccomandazioni finali, allineamento tra votazioni finali e raccomandazioni, etc.)	9,62,65,82,94,108,125,							
AGREE II item 10. La linea guida descrive con chiarezza i metodi utilizzati per formulare le raccomandazioni <table border="1" data-bbox="188 779 1406 869"> <tr> <td>1 Disaccordo totale</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									
11. BENEFICI E RISCHI <i>Riportare benefici, effetti avversi e rischi considerati nella formulazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Analisi dei benefici, con relativi dati a supporto ☒ Analisi dei rischi/effetti avversi/danni, con relativi dati a supporto ☒ Bilancio (<i>trade off</i>) tra benefici e rischi/effetti avversi/danni ☒ Raccomandazioni che riflettono tutte le considerazioni effettuate sui benefici e sui rischi/effetti avversi/danni								
AGREE II item 11. Nella formulazione delle raccomandazioni sono stati presi in considerazione benefici e rischi conseguenti alla loro applicazione <table border="1" data-bbox="188 1254 1406 1344"> <tr> <td>1 Disaccordo totale</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									
12. LEGAME ESPlicitO TRA EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI <i>Descrivere il legame esplicito tra evidenze scientifiche e raccomandazioni.</i>	☒ Metodologia con cui il gruppo che ha elaborato la linea guida ha collegato e utilizzato le evidenze per formulare le raccomandazioni ☒ Legame esplicito tra ciascuna raccomandazione e le principali evidenze che la supportano (descrizione testuale e/o lista di voci bibliografiche) ☒ Legame esplicito tra le raccomandazioni e le tabella delle evidenze nella sezione dei risultati della linea guida								
AGREE II item 12. Esiste un legame esplicito tra le raccomandazioni e le evidenze scientifiche che le supportano <table border="1" data-bbox="188 1765 1406 1854"> <tr> <td>1 Disaccordo totale</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									
13. REVISIONE ESTERNA <i>Riportare la metodologia utilizzata per la revisione esterna.</i>	☐ Finalità della revisione esterna (es. migliorare la qualità della linea guida, raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni, valutare applicabilità e fattibilità, disseminare le evidenze, etc.) ☐ Metodi utilizzati per la revisione esterna (es.								

			sistema a score, domande aperte) ☐ Elenco dei revisori esterni (es. numero, tipologia, affiliazioni, etc.) ☐ Risultati/informazioni ottenute dalla revisione esterna (es. sintesi dei risultati principali) ☐ Modalità con cui le informazioni raccolte sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per formulare le raccomandazioni (es. i risultati sono stati utilizzati, o meno, per formulare le raccomandazioni finali)					
AGREE II item 13. Prima della pubblicazione la linea guida è stata valutata da esperti esterni								
1 ☐ Disaccordo totale	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐ Accordo totale		
Commenti: E' necessario avere almeno due revisori esperti indipendenti, specificando profilo, affiliazione e la metodologia utilizzata come richiesto dall'item 13.								
14. PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO Descrivere la procedura di aggiornamento della linea guida.			☒ Dichiarazione esplicita che la linea guida sarà aggiornata ☒ Precisi intervalli di tempo o criteri espliciti per decidere quando aggiornare la linea guida ☒ Descrizione di metodi e strumenti utilizzati per aggiornare la linea guida			10		
AGREE II item 14. È descritta la procedura per l'aggiornamento della linea guida								
1 ☐ Disaccordo totale	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☐	7 ☐ Accordo totale		
Commenti:								

Dimensione 4: CHIAREZZA ESPOSITIVA

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #
15. RACCOMANDAZIONI SPECIFICHE E NON AMBIGUE <i>Descrivere le azioni appropriate nella specifica malattia/condizione e in gruppi di popolazione/pazienti ben definiti secondo le migliori evidenze disponibili.</i>	☒ Raccomandazione ☒ Obiettivi della raccomandazione (es. migliorare la qualità della vita, ridurre gli effetti avversi, etc.) ☒ Identificazione della popolazione a cui applicare la raccomandazione (es. pazienti, cittadini, etc.) ☒ Specifiche avvertenze o controindicazioni, se rilevanti (es. pazienti o condizioni a cui la raccomandazione non dovrebbe essere applicata o è controindicata) ☒ Dichiarare eventuali incertezze sulle migliori opzioni terapeutiche	
AGREE II item 15. Le raccomandazioni sono specifiche e non ambigue		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti: 		
16. OPZIONI DI GESTIONE <i>Descrivere le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria.</i>	☒ Descrizione delle varie opzioni ☒ Popolazione o condizione clinica più appropriata per ciascuna opzione	
AGREE II item 16. La linea guida descrive con chiarezza le diverse opzioni per gestire la condizione clinica o la problematica sanitaria		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti: 		
17. IDENTIFICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI PRINCIPALI <i>Presentare le raccomandazioni più rilevanti in modo da renderle facilmente identificabili.</i>	☒ Raccomandazioni in un box riassuntivo, in grassetto, sottolineate o presentate come <i>flow chart</i> o algoritmi ☐ Raggruppare specifiche raccomandazioni in un'unica sezione	
AGREE II item 17. Le raccomandazioni principali sono facilmente identificabili		
1 Disaccordo totale	2	3
4	5	6
7 Accordo totale		
Commenti: 		

Dimensione 5: APPLICABILITÀ

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #							
18. FATTORI FACILITANTI E OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE <i>Descrivere fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione della linea guida.</i>	☒ Tipologie di fattori facilitanti e ostacoli considerati ☒ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli all'implementazione delle raccomandazioni (es. feedback dei principali stakeholders, sperimentazione pilota della linea guida prima di una estesa implementazione) ☒ Descrizione di fattori facilitanti e ostacoli emersi dall'indagine (es. i medici di medicina generale hanno le competenze per erogare le prestazioni raccomandate; non sono disponibili sufficienti tecnologie per garantire la mammografia a tutte le donne eleggibili) ☒ Modalità con cui le informazioni relative a fattori facilitanti e ostacoli hanno influenzato il processo di elaborazione della linea guida e/o la formulazione delle raccomandazioni								
AGREE II item 18. La linea guida descrive i fattori facilitanti e gli ostacoli per l'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									
19. SUGGERIMENTI E STRUMENTI PER L'IMPLEMENTAZIONE <i>Fornire suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Materiali aggiuntivi per facilitare l'implementazione della linea guida. Ad esempio: ▪ sommario dei documenti della linea guida ▪ link a checklist e algoritmi ▪ link a manuali <i>how-to</i> ▪ soluzioni collegate all'analisi degli ostacoli (vedi item 18) ▪ strumenti per potenziare i fattori facilitanti (vedi item 18) ▪ risultati di eventuali sperimentazioni pilota della linea guida								
AGREE II item 19. La linea guida fornisce suggerimenti e/o strumenti per facilitare l'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									
20. IMPLICAZIONI SULLE RISORSE <i>Descrivere il potenziale impatto economico dell'applicazione delle raccomandazioni.</i>	☒ Tipologia d'informazioni economiche considerate (es. valutazioni economiche, costi per l'acquisto di farmaci, etc.) ☐ Metodi con cui sono state ricercate le informazioni economiche (es. presenza di un economista sanitario nel gruppo di elaborazione della linea guida, utilizzo di health technology assessment reports, etc.) ☒ Descrizione dei dati economici a seguito di indagini specifiche (es. costi di acquisizione di farmaci per un ciclo di cure) ☒ Descrizione di come tali informazioni sono state utilizzate per il processo di sviluppo della linea guida e/o per la formulazione delle raccomandazioni								
AGREE II item 20. Sono state considerate le potenziali implicazioni sulle risorse conseguenti all'applicazione delle raccomandazioni									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">1 Disaccordo totale</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">2</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">3</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">4</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">5</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">6</td> <td style="width: 14.28%; background-color: #add8e6;">7 Accordo totale</td> </tr> </table>			1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale
1 Disaccordo totale	2	3	4	5	6	7 Accordo totale			
Commenti:									

21. INDICATORI PER IL MONITORAGGIO

Fornire gli indicatori per monitorare (audit) l'applicazione delle raccomandazioni della linea guida.

- ☒ Indicatori per valutare l'implementazione della linea guida o l'aderenza alle raccomandazioni
- ☒ Indicatori per valutare l'impatto delle raccomandazioni cliniche
- ☐ Indicazioni su frequenza e intervalli di monitoraggio degli indicatori
- ☐ Definizioni operative sulle modalità di misurazione degli indicatori

AGREE II item 21. La linea guida fornisce gli indicatori per il suo monitoraggio (audit)

1	2	3	4	5	6	7
Disaccordo totale						Accordo totale

Commenti: si suggerisce di inserire gli indicatori di monitoraggio, processo ed esito e le modalità di misurazione degli stessi dove assente.

Dimensione 6: INDIPENDENZA EDITORIALE

Item e descrizione	Criteri di reporting	Pag #														
22. ENTE FINANZIATORE <i>Riportare l'influenza dell'ente finanziatore sui contenuti della linea guida.</i>	☐ Nome dell'ente finanziatore, oppure dichiarazione esplicita di nessun finanziamento ☐ Dichiarazione esplicita che il contenuto della linea guida non è stato influenzato da chi ne ha finanziato la produzione															
AGREE II item 22. I contenuti della linea guida non sono stati influenzati dagli eventuali sponsor istituzionali o commerciali																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #e1f5fe;"> <tr> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Disaccordo totale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Accordo totale</td> </tr> </table>			1							Disaccordo totale						Accordo totale
1																
Disaccordo totale						Accordo totale										
Commenti: Indicare se la LG ha ricevuto un finanziamento e da quale ente. In caso affermativo, è importante specificare che non abbia in alcun modo influenzato la forza e la direzione della raccomandazione																
23. CONFLITTI DI INTERESSE <i>Dichiarare esplicitamente che tutti i componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida hanno dichiarato eventuali conflitti di interesse.</i>	☐ Tipologie di conflitti di interessi considerate ☒ Metodi con cui sono stati ricercati i potenziali conflitti di interesse ☒ Descrizione dei conflitti di interesse ☒ Descrizione delle modalità con cui i conflitti di interesse hanno influenzato il processo di sviluppo della linea guida e la formulazione delle raccomandazioni	9														
AGREE II item 23. Gli eventuali conflitti di interesse dei componenti del gruppo che ha elaborato la linea guida sono stati esplicitamente dichiarati e adeguatamente governati																
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; background-color: #e1f5fe;"> <tr> <td style="width: 14.28%; text-align: center;">1</td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> <td style="width: 14.28%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Disaccordo totale</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Accordo totale</td> </tr> </table>			1							Disaccordo totale						Accordo totale
1																
Disaccordo totale						Accordo totale										
Commenti:																

AGREE II - VALUTAZIONE COMPLESSIVA DELLA LINEA GUIDA

Per ogni domanda scegliere la risposta che meglio caratterizza la linea guida valutata

1. Qualità complessiva della linea guida

1 ☐ Qualità più bassa possibile	2 ☐	3 ☐	4 ☐	5 ☐	6 ☒	7 ☐ Qualità più elevata possibile
---	----------------------------	----------------------------	----------------------------	----------------------------	---------------------------------------	---

2. Raccomanderei l'utilizzo di questa linea guida

☐	Sì
☒	Sì, con modifiche
☐	No

NOTE

La Linea Guida segue un metodologia appropriata e rigorosa.

Si suggerisce :

- di inserire il profilo professionale dove mancante nel gruppo di sviluppo della LG;
- di integrare nella popolazione target lo specifico del tumore;
- di fare una breve introduzione al metodo;
- relativamente all'applicabilità dell'intervento raccomandato, di inserire gli indicatori di monitoraggio per l'implementazione delle Raccomandazioni, laddove mancanti;
- di riportare i nominativi, il profilo professionale dei revisori esterni, e di rendere disponibile il report della revisione che va comunque menzionato nel documento;
- di indicare se la LG ha ricevuto un finanziamento e da chi lo abbia ricevuto. Inoltre in caso affermativo, specificare che l'ente finanziatore non abbia in alcun modo influenzato la forza e la direzione delle Raccomandazioni.

Inoltre si suggerisce di non connotare le "considerazioni aggiuntive" all'interno dell'EtD, come un'indagine di votazione per esprimere il grado di accordo tra i membri del Panel.

Si potrebbe riportare questi dati nella prima pagina di ogni quesito clinico nella parte "conflitto di interessi", oppure se non ci sono importanti variazioni aggiungere semplicemente, sempre in tale sezione la seguente dicitura : "tutti i membri del panel presenti alla riunione hanno votato, determinando la direzione e forza della raccomandazione"

Per facilitare il lettore si suggerisce di:

- inserire le pagine all'indice
- inserire le query in allegato

- mettere in grassetto la dicitura studi inclusi/esclusi
- inserire l'EtD in format "tabella con riassunto dei giudizi"

Refusi:

- a pag 11 nell'intestazione "utilizzatori target"